

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 019572

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.04.30

(21) Номер заявки
201100752

(22) Дата подачи заявки
2009.11.17

(51) Int. Cl. A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОМПОЗИЦИИ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ОКСО-1-ПИРРОЛИДИНА

(31) 08105817.4; 09100312.9

(32) 2008.11.18; 2009.06.02

(33) EP

(43) 2012.01.30

(86) PCT/EP2009/065271

(87) WO 2010/057870 2010.05.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮСБ ФАРМА, С.А. (BE)

(56) WO-A-2008027993

WO-A-2006102964

WO-A-2009036811

US-A1-2006269605

US-A1-2007264346

US-A1-2008026051

WO-A-2006088864

US-A1-2007298098

US-A-5997905

US-A-5505983

(72) Изобретатель:
Фанара Доменико, Экман Фредерик,
Бервар Моник (BE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н.,
Кузенкова Н.В., Веселицкий М.Б.,
Каксис Р.А., Комарова О.М., Белоусов
Ю.В. (RU)

(57) В изобретении описана фармацевтическая композиция, включающая леветирацетам, бриварацетам или селетрацетам в качестве активного ингредиента, и прежде всего состав с пролонгированным высвобождением.

019572

B1

019572

B1

Настоящее изобретение относится к фармацевтической пероральной композиции производных 2-оксо-1-пирролидина, способу их получения и применению для лечения.

(S)-(-)- α -Этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид описан в литературе и в данном контексте описан в качестве леветирацетама. Применение леветирацетама в качестве защитного агента для лечения и профилактики приступов гипоксии и ишемии центральной нервной системы (ЦНС) описано в EP-B-0162036. Данное соединение можно также использовать для лечения эпилепсии, в то время как его правовращающий энантиомер (R)-(+)- α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид полностью лишен такой активности (см. статью A.J. Gower и др., Eur. J. Pharmacol., т. 222, с. 193-203 (1992)).

В заявке WO 01/62726 описаны производные 2-оксо-1-пирролидина и способы их получения. Прежде всего в ней описано соединение (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамида, известный также под международным непатентованным названием бриварацетам.

В заявке WO 2005/121082 описан способ получения производных 2-оксо-1-пирролидина и прежде всего способ получения (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидин-1-ил]бутанамида, известного также под международным непатентованным названием селетрацетам.

Таким образом, производные 2-оксо-1-пирролидина являются прежде всего пригодными для применения в фармацевтике.

Бриварацетам является эффективным при лечении эпилепсии. Во время клинических испытаний оценивали эффективность и безопасность бриварацетама (5, 20 и 50 мг в сут) при дополнительном лечении взрослых пациентов, у которых парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее практически не поддаются лечению. Бриварацетам также является эффективным для лечения постгерпетической невралгии.

Селетрацетам является эффективным для лечения эпилепсии. Были проведены 2 фазы испытаний селетрацетама при лечении эпилепсии, во время которых оценивали эффективность и безопасность селетрацетама при дополнительном лечении взрослых, у которых парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее практически не поддаются лечению и которым вводили до 3 антиэпилептических лекарственных средств одновременно.

Таким образом, существует необходимость в композициях с пролонгированным высвобождением для введения некоторым пациентам. Преимущество композиции с пролонгированным высвобождением заключается в снижении различий между величинами $C_{\text{макс}}$ и $C_{\text{мин}}$ в плазме и, следовательно, в снижении побочных действий. Кроме того, композиция с пролонгированным высвобождением повышает согласие пациентов с курсом лечения, так как при этом снижается частота введения.

Существует также необходимость в такой композиции, в которую можно включать различные дозы активного ингредиента.

Кроме того, необходимы композиции, которые могут легко проглатывать дети, а также некоторые взрослые пациенты старшего возраста.

Прежде всего необходимы композиции с пролонгированным высвобождением, которые вводят один раз в день.

В заявках WO 2006/088864 и US 2007/298098 описаны композиции с регулируемым высвобождением, которые доставляют леветирацетам, (S)-(-)- α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид, в пульсирующем режиме, содержащие первый компонент, включающий первое множество частиц леветирацетама, и второй компонент, включающий другое множество частиц леветирацетама, покрытых слоем с модифицированным высвобождением.

Неожиданно было установлено, что режим замедленного высвобождения можно обеспечить с использованием частиц достаточно малого размера, а точный контроль высвобождения можно обеспечить за счет покрытия с регулируемым высвобождением.

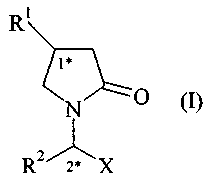
В одном объекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, которую можно вводить перорально и обеспечивать регулируемое высвобождение фармацевтически активных веществ таким образом, чтобы доза вводилась в виде нескольких суточных доз, в идеальном случае в виде одной суточной дозы, и при этом обеспечивалось терапевтическое действие в течение по крайней мере 16 ч после введения пациенту.

Учитывая, что согласно биофармацевтической классификационной системе бриварацетам и селетрацетам относятся к классу BCS I, и чтобы обеспечить пролонгированное терапевтическое действие, уровень лекарственного средства в плазме после растворения *in vitro* (прибор USP <711> n°2) в водном буферном растворе должен соответствовать высвобождению лекарственного средства не более 40% после растворения в течение 1 ч, 25-80% после растворения в течение 4 ч и не более 80% после растворения в течение 16 ч. Предпочтительный профиль составляет не более 35% после растворения в течение 1 ч, 35-75% после растворения в течение 4 ч и не более 80% после растворения в течение 16 ч. Более предпочтительный профиль составляет не более 30% после растворения в течение 1 ч, 45-70% после растворения в течение 4 ч и не более 80% после растворения в течение 16 ч.

Однако, поскольку бриварацетам и селетрацетам характеризуются чрезвычайно высокой водорастворимостью (их растворимость превышает 500 мг/мл), представляет проблему замедлить их высвобождение.

дение до такой высокой степени, прежде всего, если используются немонолитные формы, так как общая площадь поверхности значительно возрастает. Для поддержания требуемой концентрации бриварацетама и селетрацетама в плазме не требуется введение высоких доз.

Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей гранулят, содержащий инертное ядро, покрытое первым слоем, включающим активный ингредиент и по крайней мере 1 эксципиент, а на указанный первый слой нанесен второй слой, который является слоем, контролирующим высвобождение, при этом активным ингредиентом является производное 2-оксо-1-пирролидина формулы (I)



где R¹ обозначает водород, n-пропил или 2,2-дифторвинил;

R² обозначает этил;

X обозначает -CONH₂.

Термин "активный ингредиент", использованный в данном контексте, обозначает вещество или лекарственное средство, которое оказывает лечебное действие. Он также может обозначать смесь веществ, оказывающих лечебное действие.

Количество активного агента, включенного в фармацевтические композиции по настоящему изобретению, может изменяться в зависимости от пациента, которому вводят композиции, и в зависимости от заболевания, которое предназначено для лечения.

Соединения формулы (I) содержат по крайней мере 2 стереогенных центра, обозначенных (1*) и (2*). Такие стереогенные центры могут присутствовать в конфигурации R или S, при этом указанные обозначения R и S использованы согласно правилам, описанным в статье Pure. Appl. Chem., т. 45, с. 11-30 (1976).

Более предпочтительно активный ингредиент выбирают из бриварацетама, селетрацетама и леветирацетама. Наилучшие результаты получали при использовании бриварацетама и селетрацетама.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей гранулят, включающий активный ингредиент, который покрыт слоем, контролирующим высвобождение. Обычно содержание слоя, контролирующего высвобождение, составляет от 1,0 до 60 мас.% в расчете на массу фармацевтической композиции. Предпочтительно содержание слоя, контролирующего высвобождение, составляет от 2,0 до 50 мас.%, наиболее предпочтительно от 5,0 до 40 мас.% в расчете на массу фармацевтической композиции.

Согласно настоящему изобретению слой, контролирующий высвобождение, включает по крайней мере один полимер, контролирующий высвобождение. Термин "полимер, контролирующий высвобождение" обозначает полимер, контролирующий скорость высвобождения активного ингредиента за счет его растворимости/проницаемости в водной среде.

Обычно полимер, контролирующий высвобождение, состоит из сополимеров аммонииалкилметакрилата и этилакрилата, или сополимера этилакрилата и метилметакрилата, или этилцеллюлозы или ацетата целлюлозы, уровень ацетильных групп которого составляет от 32 до 44%, или из их смеси. Предпочтительно полимер, контролирующий высвобождение, выбирают из сополимера аммонииалкилметакрилата и этилакрилата со средней молекулярной массой в интервале от 75000 до 200000 Да и уровнем аммонииалкилметакрилатных остатков от 6 до 14%, или из сополимера этилакрилата и метилметакрилата (молярное соотношение двух мономеров 2:1) и средней молекулярной массой от 500000 до 1000000. Наилучшие результаты были получены при использовании сополимера аммонииалкилметакрилата и этилакрилата, выпускаемого под торговым названием Eudragit® R.S или Eudragit® RL фирмой Evonik Industries AG, и сополимера этилакрилата и метилметакрилата, выпускаемого под торговым названием Eudragit® NE 30 D фирмой Evonik Industries AG в виде 30% водной дисперсии.

Обычно слой, контролирующий высвобождение, содержит по крайней мере один эксципиент, такой как связующие агенты, агенты, уменьшающие липкость, пеногасители, ароматизаторы, пигменты, технологические добавки, такие как пластификаторы, эмульгаторы или стабилизаторы.

Обычно слой, контролирующий высвобождение, содержит связующее вещество. Обычно связующее вещество выбирают из производных целлюлозы, поливинилового спирта или поливинилпирролидона либо их смесей. Более предпочтительно им является гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ). Наилучшие результаты были получены при использовании гидроксипропилметилцеллюлозы USP 28 (тип 2910) в качестве связующего вещества.

Обычно слой, контролирующий высвобождение, включает агент, уменьшающий липкость. Обычно агент, уменьшающий липкость, выбирают из талька, коллоидного диоксида кремния, трисиликата магния, крахмала, трехосновного фосфата кальция или из их смесей. Предпочтительным является тальк.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 30 до 100 мас.%

полимера, контролирующего высвобождение, в расчете на общую массу сухого слоя, контролирующего высвобождение. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 40 до 90 мас.% полимера, контролирующего высвобождение, более предпочтительно от 60 до 75 мас.% полимера, контролирующего высвобождение, в расчете на общую массу сухого слоя, контролирующего высвобождение.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 0 до 15 мас.% связующего агента в расчете на общую массу сухого слоя, контролирующего высвобождение. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 1 до 10 мас.% связующего агента, более предпочтительно от 3 до 5 мас.% связующего агента в расчете на общую массу сухого слоя, контролирующего высвобождение.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 0 до 50 мас.% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу сухого слоя, контролирующего высвобождение. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 10 до 45 мас.% агента, уменьшающего липкость, более предпочтительно от 25 до 35 мас.% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу сухого слоя, контролирующего высвобождение.

Обычно инертное ядро представляет собой сферу со степенью сферичности более 0,75 и плотностью от 0,5 до 1,5. Предпочтительно инертное ядро представляет собой сферу со степенью сферичности более 0,85 и плотностью от 0,6 до 1,2. Наилучшие результаты были получены при использовании сферы со степенью сферичности более 0,90 и плотностью от 0,8 до 0,9. Термин "степень сферичности" обозначает отношение площади поверхности сферы (с объемом, равным объему данной частицы) к площади поверхности частицы.

Обычно инертное ядро является нейтральным (т.е. не содержит любой активный материал).

Обычно активное ядро состоит из сахара, сахаридов, полисахаридов, целлюлозы, производных целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, крахмала и/или восков. Предпочтительно инертное ядро включает микрокристаллическую целлюлозу. Более предпочтительно инертное ядро состоит в основном из микрокристаллической целлюлозы.

Обычно средний размер частиц инертного ядра составляет от 75 до 1400 мкм. Предпочтительно средний размер частиц инертного ядра составляет от 400 до 1100 мкм. Более предпочтительно средний размер частиц инертного ядра составляет от 500 до 1000 мкм. Наилучшие результаты были получены при использовании нейтральных сфер микрокристаллической целлюлозы, не содержащих сахар, выпускаемых фирмой Pharmatrans Sanaq AG под торговым названием Cellets® или фирмой Asahi Kasei под торговым названием Celphere®, и прежде всего Cellets® 500 со средним размером частиц 500-710 мкм, Cellets® 700 со средним размером частиц 700-1000 мкм, Celphere® CP-507 со средним размером частиц 500-710 мкм и Celphere® CP-708 со средним размером частиц 710-850 мкм.

Согласно настоящему изобретению первый слой включает активный ингредиент и по крайней мере один эксципиент. В зависимости от конечной дозы уровень активного слоя может изменяться.

Обычно содержание первого слоя составляет от 0,25 до 150% в расчете на массу инертного ядра.

Предпочтительно содержание первого слоя составляет от 0,5 до 120% в расчете на массу инертного ядра.

Более предпочтительно содержание первого слоя составляет от 1,0 до 100% в расчете на массу инертного ядра.

Обычно эксципиент первого слоя включает связующий агент.

Обычно связующее вещество выбирают из производных целлюлозы, поливинилового спирта или поливинилпирролидона или их смесей. Предпочтительно связующим веществом является производное целлюлозы. Более предпочтительно им является гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ). Наилучшие результаты были получены при использовании гидроксипропилметилцеллюлозы USP 28 (тип 2910) в качестве связующего вещества.

Обычно эксципиент первого слоя включает агент, уменьшающий липкость. Обычно агент, уменьшающий липкость, выбирают из талька, коллоидного диоксида кремния, трисиликата магния, крахмала, трехосновного фосфата кальция или из их смесей. Предпочтительным является тальк.

Предпочтительно эксципиенты первого слоя содержат гидроксипропилметилцеллюлозу и тальк.

Необязательно эксципиент первого слоя включает консервант. Обычно консервант выбирают из динатриевой соли ЭДТУ, метабисульфита натрия, аскорбиновой кислоты, бутилированного гидрокситолуола, лимонной кислоты или их смесей. Предпочтительно консервантом является динатриевой соли ЭДТУ.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 1 до 35 мас.% связующего агента в расчете на общую массу сухого первого слоя. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 2 до 25 мас.% связующего агента, более предпочтительно от 5 до 15 мас.% связующего агента в расчете на общую массу сухого первого слоя.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 0 до 40 мас.% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу сухого первого слоя. Предпочтительно фар-

мацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 5 до 35 мас.% агента, уменьшающего липкость, более предпочтительно от 10 до 30 мас.% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу сухого первого слоя.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 0 до 5 мас.% консерванта в расчете на общую массу сухого первого слоя. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 0 до 3 мас.% консерванта, более предпочтительно от 0 до 2 мас.% консерванта в расчете на общую массу сухого первого слоя.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения перед нанесением слоя, контролирующего высвобождение, наносят промежуточный слой с целью исключения диффузии активного ингредиента в слой, контролирующий высвобождение, или для лучшей защиты активного ингредиента от внешнего химического воздействия агрессивных реагентов.

Гранулят содержит покрытие из промежуточного слоя. В основном промежуточный слой включает связующий агент, агент, уменьшающий липкость, пигменты и/или технологические добавки, такие как пластификаторы.

Обычно содержание промежуточного слоя составляет от 1,0 до 30% в расчете на общую массу инертного ядра и первого слоя.

Предпочтительно содержание промежуточного слоя составляет от 2,5 до 20% в расчете на общую массу ядра и первого слоя. Более предпочтительно содержание промежуточного слоя составляет от 5 до 15% в расчете на общую массу ядра и первого слоя.

Обычно промежуточный слой покрытия содержит связующий агент. Обычно связующий агент выбирают из производных целлюлозы, поливинилового спирта или поливинилпирролидона или их смесей. Предпочтительным связующим агентом является производное целлюлозы. Более предпочтительно связующим является гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ). Наилучшие результаты были получены при использовании гидроксипропилметилцеллюлозы USP 28 (тип 2910) в качестве связующего агента.

Обычно промежуточный слой включает агент, уменьшающий липкость. Обычно агент, уменьшающий липкость, выбирают из талька, коллоидного диоксида кремния, трисиликата магния, крахмала, трехосновного фосфата кальция или из их смесей. Предпочтительным является тальк.

Необязательно промежуточный слой включает пластификатор. В основном пластификатор выбирают из глицерина, жирных кислот, фталата, низкомолекулярного полиэтиленгликоля, цитрата или их смеси. Предпочтительным пластификатором является полиэтиленгликоль.

Термин "низкомолекулярный полиэтиленгликоль" обозначает полимер с молекулярной массой менее 12000 Да.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 30 до 95 мас.% связующего агента в расчете на общую массу сухого промежуточного слоя. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 40 до 90 мас.% связующего агента, более предпочтительно от 60 до 80 мас.% связующего агента в расчете на общую массу сухого промежуточного слоя.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 0 до 40 мас.% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу сухого промежуточного слоя. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 5 до 35 мас.% агента, уменьшающего липкость, более предпочтительно от 15 до 25 мас.% связующего агента в расчете на общую массу сухого промежуточного слоя.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 0 до 25 мас.% пластификатора в расчете на общую массу сухого промежуточного слоя. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 2 до 20 мас.% пластификатора, более предпочтительно от 6 до 10 мас.% пластификатора в расчете на общую массу сухого промежуточного слоя.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения после нанесения слоя, контролирующего высвобождение, наносят конечный слой. Гранулят с покрытием из слоя, контролирующего высвобождение, покрывают конечным слоем. В основном конечный слой включает связующий агент, агент, уменьшающий липкость, пигменты и/или технологические добавки.

Обычно содержание конечного слоя составляет от 1,0 до 30% в расчете на общую массу фармацевтической композиции. Предпочтительно содержание конечного слоя составляет от 2,5 до 20% в расчете на общую массу фармацевтической композиции. Более предпочтительно содержание конечного слоя составляет от 5 до 15% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения добавляют внешнюю фазу. В композицию в качестве ингредиентов внешней фазы можно добавлять несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как пигмент, консерванты или технологические добавки.

Примеры технологических добавок включают тальк, крахмалы, стеариновую кислоту и безводный коллоидный диоксид кремния. Предпочтительной технологической добавкой по настоящему изобретению является безводный коллоидный диоксид кремния, такой как продукт AEROSIL 200®.

Обычно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению включает от 0,0 до 3,0 мас.% технологической добавки. Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению

включает от 0,0 до 2,0 мас.% технологической добавки, более предпочтительно от 0,25 до 1,0 мас.% технологической добавки в расчете на общую массу композиции.

В одном варианте настоящего изобретения композиция включает подсластители, ароматизаторы, агенты для улучшения вкуса.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает

нейтральное ядро со средним размером частиц от 75 до 1400 мкм;

первый слой в количестве от 0,25 до 150% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий бриваратам в качестве активного ингредиента, от 1 до 35% связующего агента, от 0 до 40% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 1,0 до 60% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 30 до 100% полимера, контролирующего высвобождение, от 1 до 15% связующего агента, от 0 до 50% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую технологическую добавку в количестве от 0,0 до 3,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Прежде всего настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро со средним размером частиц от 400 до 1100 мкм;

первый слой в количестве от 0,5 до 120% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий бриваратам в качестве активного ингредиента, от 2 до 25% связующего агента, от 5 до 35% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 2,0 до 50% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 40 до 90% сополимера, контролирующего высвобождение, от 1 до 10% связующего агента, от 10 до 45% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую технологическую добавку в количестве от 0,0 до 2,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Прежде всего настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро со средним размером частиц от 500 до 1000 мкм;

первый слой в количестве от 1,0 до 100% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий бриваратам в качестве активного ингредиента, от 5 до 15% связующего агента, от 10 до 30% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 5,0 до 40% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 60 до 75% сополимера, контролирующего высвобождение, от 3 до 5% связующего агента, от 25 до 35% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую технологическую добавку в количестве от 0,25 до 1,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 75 до 1400 мкм;

первый слой в количестве от 0,25 до 150% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий бриваратам в качестве активного ингредиента, от 1 до 35% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 0 до 40% талька в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 1,0 до 60% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 30 до 100% сополимера этилакрилата и метилметакрилата, от 1 до 15% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 0 до 50% талька в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,0 до 3,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 400 до 1100 мкм;

первый слой в количестве от 0,5 до 120% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий бриваратам в качестве активного ингредиента, от 2 до 25% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 5 до 30% талька в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 2,0 до 50% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 40 до 90% сополимера этилакрилата и метилметакрилата, от 1 до 10% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 10 до 45% талька в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,0 до 2,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

ядро из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 500 до 1000 мкм;

первый слой в количестве от 1 до 100% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий бривар-ацетам в качестве активного ингредиента, от 5 до 15% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 10 до 30% талька в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 5,0 до 40% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 60 до 75% сополимера этилакрилата и метилметакрилата, от 3 до 5% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 25 до 35% талька в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,25 до 1,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает нейтральное ядро со средним размером частиц от 75 до 1400 мкм;

первый слой в количестве от 0,25 до 150% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий селетрацетам в качестве активного ингредиента, от 1 до 35% связующего агента, от 0 до 40% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу первого слоя;

промежуточный слой, содержание которого составляет от 1 до 30% в расчете на общую массу нейтрального ядра и первого слоя, содержащий от 30 до 95% связующего агента, от 0 до 40% агента, снижающего липкость, от 0 до 25% пластификатора в расчете на общую массу промежуточного слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 1,0 до 60% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 30 до 100% сополимера, контролирующего высвобождение, от 1 до 15% связующего агента, от 0 до 50% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую технологическую добавку в количестве от 0,0 до 3,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Прежде всего настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро со средним размером частиц от 400 до 1100 мкм;

первый слой в количестве от 0,5 до 120% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий селетрацетам в качестве активного ингредиента, от 2 до 25% связующего агента, от 5 до 35% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу первого слоя;

промежуточный слой, содержание которого составляет от 2,5 до 20% в расчете на общую массу нейтрального ядра и первого слоя, содержащий от 40 до 90% связующего агента, от 5 до 35% агента, снижающего липкость, от 2 до 20% пластификатора в расчете на общую массу промежуточного слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 2,0 до 50% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 40 до 90% сополимера, контролирующего высвобождение, от 1 до 10% связующего агента, от 10 до 45% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую технологическую добавку в количестве от 0,0 до 2,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Прежде всего настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро со средним размером частиц от 500 до 1000 мкм;

первый слой в количестве от 1 до 100% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий селетрацетам в качестве активного ингредиента, от 5 до 15% связующего агента, от 10 до 30% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу первого слоя;

промежуточный слой, содержание которого составляет от 5 до 15% в расчете на общую массу нейтрального ядра и первого слоя, содержащий от 60 до 80% связующего агента, от 15 до 25% агента, снижающего липкость, от 6 до 10% пластификатора в расчете на общую массу промежуточного слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 5,0 до 40% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 60 до 75% сополимера, контролирующего высвобождение, от 3 до 5% связующего агента, от 25 до 35% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую технологическую добавку в количестве от 0,25 до 1,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 75 до 1400 мкм;

первый слой в количестве от 0,25 до 150% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий селетрацетам в качестве активного ингредиента, от 1 до 35% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 0 до 40%

талька в расчете на общую массу первого слоя;

промежуточный слой, содержание которого составляет от 1 до 30% в расчете на общую массу нейтрального ядра и первого слоя, содержащий от 30 до 95% связующего агента, от 0 до 40% агента, снижающего липкость, от 0 до 25% пластификатора в расчете на общую массу промежуточного слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 1,0 до 60% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 30 до 100% сополимера этилакрилата и метилметакрилата, от 1 до 15% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 0 до 50% талька в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,0 до 3,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 400 до 1100 мкм;

первый слой в количестве от 0,5 до 120% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий селтрацетам в качестве активного ингредиента, от 2 до 25% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 5 до 30% талька в расчете на общую массу первого слоя;

промежуточный слой, содержание которого составляет от 2,5 до 20% в расчете на общую массу нейтрального ядра и первого слоя, содержащий от 40 до 90% связующего агента, от 5 до 35% агента, снижающего липкость, от 2 до 20% пластификатора в расчете на общую массу промежуточного слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 2,0 до 50% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 40 до 90% сополимера этилакрилата и метилметакрилата, от 1 до 10% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 10 до 45% талька в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,0 до 2,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В наиболее предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро со средним размером частиц от 500 до 1000 мкм;

первый слой в количестве от 1,0 до 100% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий селтрацетам в качестве активного ингредиента, от 5 до 15% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 10 до 30% талька в расчете на общую массу первого слоя;

промежуточный слой, содержание которого составляет от 5 до 15% в расчете на общую массу нейтрального ядра и первого слоя, содержащий от 60 до 80% связующего агента, от 15 до 25% агента, снижающего липкость, от 6 до 10% пластификатора в расчете на общую массу промежуточного слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 5,0 до 40% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 60 до 75% сополимера этилакрилата и метилметакрилата, от 3 до 5% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 25 до 35% талька в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,25 до 1,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает нейтральное ядро со средним размером частиц от 75 до 1400 мкм;

первый слой в количестве от 0,25 до 150% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий леве-тирацетам в качестве активного ингредиента, от 1 до 35% связующего агента, от 0 до 40% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 1,0 до 60% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 30 до 100% сополимера, контролирующего высвобождение, от 1 до 15% связующего агента, от 0 до 50% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую технологическую добавку в количестве от 0,0 до 3,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Прежде всего настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро со средним размером частиц от 400 до 1100 мкм;

первый слой в количестве от 0,5 до 120% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий леве-тирацетам в качестве активного ингредиента, от 2 до 25% связующего агента, от 5 до 35% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 2,0 до 50% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 40 до 90% сополимера, контролирующего высвобождение, от 1 до 10% связующего агента, от 10 до 45% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую технологическую добавку в количестве от 0,0 до 2,0% в расчете на

общую массу фармацевтической композиции.

Прежде всего настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей нейтральное ядро со средним размером частиц от 500 до 1000 мкм;

первый слой в количестве от 1 до 100% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий леве-тирацетам в качестве активного ингредиента, от 5 до 15% связующего агента, от 10 до 30% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 5,0 до 40% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 60 до 75% сополимера, контролирующего высвобождение, от 3 до 5% связующего агента, от 25 до 35% агента, уменьшающего липкость, в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую технологическую добавку в количестве от 0,25 до 1,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В наиболее предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 75 до 1400 мкм;

первый слой в количестве от 0,25 до 150% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий леве-тирацетам в качестве активного ингредиента, от 1 до 35% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 0 до 40% талька в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 1,0 до 60% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 30 до 100% сополимера этилакрилата и метилметакрилата, от 1 до 15% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 0 до 50% талька в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,0 до 3,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро из микрокристаллической целлюлозы со средним размером частиц от 400 до 1100 мкм;

первый слой в количестве от 0,5 до 120% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий леве-тирацетам в качестве активного ингредиента, от 2 до 25% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 5 до 30% талька в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 2,0 до 50% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 40 до 90% сополимера этилакрилата и метилметакрилата, от 1 до 10% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 10 до 45% талька в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,0 до 2,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

В более предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей

нейтральное ядро со средним размером частиц от 500 до 1000 мкм;

первый слой в количестве от 1 до 100% в расчете на массу нейтрального ядра, содержащий леве-тирацетам в качестве активного ингредиента, от 5 до 15% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 10 до 30% талька в расчете на общую массу первого слоя;

слой, контролирующий высвобождение, в количестве от 5,0 до 40% в расчете на общую массу фармацевтической композиции, содержащий от 60 до 75% сополимера этилакрилата и метилметакрилата, от 3 до 5% гидроксипропилметилцеллюлозы, от 25 до 35% талька в расчете на общую массу слоя, контролирующего высвобождение;

внешнюю фазу, содержащую коллоидный безводный диоксид кремния в количестве от 0,25 до 1,0% в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно получать любым способом по стандартной методике, такой как прессование, экструзия, влажная или сухая грануляция, скрепление порошков, распыление, ротационная грануляция или грануляция в псевдооживленном слое.

Необязательно слой, контролирующий высвобождение, необходимо отверждать при температуре от 20 до 75°C и в течение от 1 ч до 5 суток. Предпочтительно слой, контролирующий высвобождение, необходимо отверждать при температуре от 30 до 70°C и в течение от 2 ч до 3 суток. Более предпочтительно слой, контролирующий высвобождение, необходимо отверждать при температуре от 40 до 65°C и в течение от 8 ч до 1 суток.

В другом предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей от 0,20 до 70 мас.% бриварацетама в расчете на общую массу композиции.

Обычно в предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической ком-

позиции, включающей от 0,40 до 60 мас.% бриварацетама в расчете на общую массу композиции.

Прежде всего в предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей от 0,60 до 50 мас.% бриварацетама в расчете на общую массу композиции.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению предпочтительно вводят пероральным способом.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению предпочтительно вводят в форме капсулы, пакетика или таблетки.

Необязательно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать внешний разбавитель или технологическую добавку, такую как (но не ограничиваясь только ими) крахмал, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, тальк.

Необязательно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать подсластитель, такой как сахароза или сахарин, краситель или ароматизатор.

Необязательно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать агент, улучшающий вкус лекарственного средства.

В другом предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей от 0,20 до 70 мас.% селетрацетама в расчете на общую массу композиции.

Обычно в предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей от 0,40 до 60 мас.% селетрацетама в расчете на общую массу композиции.

Прежде всего в предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей от 0,60 до 50 мас.% селетрацетама в расчете на общую массу композиции.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению предпочтительно вводят пероральным способом.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению предпочтительно вводят в форме капсулы, пакетика или таблетки.

Необязательно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать внешний разбавитель или технологическую добавку, такую как (но не ограничиваясь только ими) крахмал, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, тальк.

Необязательно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать подсластитель, такой как сахароза или сахарин, краситель или ароматизатор.

Необязательно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать агент, улучшающий вкус лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции для лечения заболевания.

В другом объекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей активный ингредиент, пригодные для лечения или профилактики заболевания.

Термин "заболевание" обозначает заболевание, выбранное из группы, состоящей из эпилептогенеза, эпилептических припадков, судорог, болезни Паркинсона, дискинезии, индуцированной заместительной терапией допамином, поздней дискинезии, индуцированной введением нейролептических лекарственных средств, болезнь Гентингтона и других неврологических нарушений, включающих биполярные нарушения, манию, депрессию, тревожное состояние, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), мигрень, невралгию тройничного нерва и другие невралгии, хроническую боль, нейропатическую боль, церебральную ишемию, сердечную аритмию, миотонию, злоупотребление кокаином, инсульт, миоклонию, тремор, эссенциальный тремор, простой или сложный тики, синдром Туретта, синдром беспокойных ног и другие двигательные нарушения, синдром неонатального кровоизлияния в мозг, боковой амиотрофический склероз, мышечную спастичность и дегенеративные заболевания.

Термин "лечение", использованный в данном контексте, обозначает лечебное действие и профилактическое действие.

Термин "лечебный", использованный в данном контексте, обозначает эффективность лечения текущего симптоматического эпизода нарушения или состояния.

Термин "профилактический" обозначает предотвращение развития или рецидива нарушения или состояния.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения человека с использованием фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, предназначенной для применения в качестве лекарственного средства для лечения указанного заболевания.

Настоящее изобретение относится также к применению фармацевтической композиции для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения указанного заболевания.

Предпочтительно указанное заболевание выбирают из группы, в основном включающей эпилепсию, болезнь Паркинсона, дискинезию, мигрень, тремор, эссенциальный тремор, биполярные нарушения, хроническую боль, нейропатическую боль. Более предпочтительно указанным заболеванием является эпилепсия.

Настоящее изобретение относится также к способу получения лекарственного средства, предназна-

ченного для лечения указанного заболевания, характеризующемуся тем, что используют фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

Дозу можно изменять в широком диапазоне при изменении количества фармацевтической композиции по изобретению и содержания активного ингредиента в лекарственной форме. Можно обеспечить профиль с немедленным высвобождением (НВ) или с пролонгированным высвобождением (ПВ), так как композиции НВ можно рассматривать как предшественники композиций ПВ. Наконец, профиль растворения можно модулировать простым способом при изменении толщины покрытия ПВ. Более того, формы с множеством частиц пролонгированного высвобождения в основном характеризуются повышенной надежностью и воспроизводимостью в отношении профиля высвобождения активного ингредиента.

Из фармацевтической композиции по настоящему изобретению высвобождается по крайней мере 50% активного ингредиента в течение менее 8 ч для обеспечения приемлемой абсорбции лекарственного средства *in vivo*.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его объем.

Пример 1.

Состав селетрацетама.

Получали пеллеты с низким содержанием лекарственного средства, состав которого приведен в табл. 1.

Таблица 1

Составы ядер пеллет селетрацетама с низким содержанием лекарственного средства

Стадия		Материал	Количество
		Продукт Cellets 700	98,5%
Стадия 1	Первый слой	Селетрацетам	1,0%
		Динатриевая соль ЭДТУ	0,01%
		Продукт Pharmacoat 603	0,1%
		Тальк	0,3%
Стадия 2	Промежуточный слой	Пеллеты, полученные на стадии 1	90,9%
		Продукт Pharmacoat 603	6,4%
		Тальк	1,9%
		Полиэтиленгликоль 6000	0,7%
Стадия 3	Покрытие, контролирующее высвобождение	Пеллеты, полученные на стадии 2	89,3%
		Продукт Eudragit NE 30D	7,2%
		Тальк	3,1%
		Продукт Pharmacoat 606	0,4%
Стадия 4	Внешняя технологическая добавка	Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50% в расчете на конечную массу пеллеты
Стадия 5	Отверждение	Пеллеты, полученные на стадии 4, выдерживали при 60°C в течение 24 ч	

Пеллеты с микрокристаллическим ядром (сферы МКЯ) выпускаются под торговым названием Cellet®. Марка 700 обозначает средний размер частиц от 700 до 1000 мкм. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), выпускаемую под торговым названием Pharmacoat®, использовали в качестве связующего агента. Предпочтительными являются марки 603 и 606. Тальк является агентом, снижающим липкость. Динатриевая соль ЭДТУ является консервантом. Полиэтиленгликоль (ПЭГ 6000) является пластификатором гидроксипропилметилцеллюлозы. Марка 6000 является предпочтительной и обозначает среднюю молекулярную массу 6000. Соплимер этилакрилата и метилметакрилата выпускается под торговым названием Eudragit® NE 30D. Безводный коллоидный диоксид кремния выпускается под торговым названием Aerosil® 200 и его используют в качестве агента, снижающего липкость и скользящего вещества.

Полученные пеллеты характеризуются замедленным профилем высвобождения селетрацетама, что соответствует требованиям растворения *in vitro*.

Таблица 2

Результаты в %			
Время Часы	1.00.00	4.00.00	16.00.00
Пеллеты с низким содержанием лекарственного средства	21	53	100

Профили растворения in vitro в воде определяли согласно стандарту USP <711> (прибор № 2, 50 об/мин, водная среда 500 мл) в течение 16 ч. Растворение проводили при 37°C в фосфатном буферном растворе при pH 6,4.

Таблица 3

Составы ядер пеллетов селетрацетама со средним содержанием лекарственного средства

Стадия		Материал	Количество
Стадия 1	Первый слой	Продукт Cellets 700	90,2%
		Селетрацетам	7,0%
		Динатриевая соль ЭДТУ	0,1%
		Продукт Pharmacoat 603	0,7%
Стадия 2	Промежуточный слой	Тальк	2,1%
		Пеллеты, полученные на стадии 1	90,9%
		Продукт Pharmacoat 603	6,4%
		Тальк	1,9%
Стадия 3	Покрытие, контролирующее высвобождение	Полиэтиленгликоль 6000	0,7%
		Пеллеты, полученные на стадии 2	88,9%
		Продукт Eudragit NE 30D	7,5%
		Тальк	3,2%
Стадия 4	Внешняя технологическая добавка	Продукт Pharmacoat 606	0,4%
Стадия 5	Отверждение	Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50% в расчете на конечную массу пеллеты
		Пеллеты, полученные на стадии 4, выдерживали при 60°C в течение 24 ч	

Пеллеты с микрокристаллическим ядром выпускаются под торговым названием Cellet®. Марка 700 обозначает средний размер частиц от 700 до 1000 мкм. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), выпускаемую под торговым названием Pharmacoat®, использовали в качестве связующего агента. Предпочтительными являются марки 603 и 606. Тальк является агентом, снижающим липкость. Динатриевая соль ЭДТУ является консервантом. Полиэтиленгликоль (ПЭГ 6000) является пластификатором гидроксипропилметилцеллюлозы. Марка 6000 является предпочтительной и обозначает среднюю молекулярную массу 6000. Сополимер этилакрилата с метилметакрилата выпускается под торговым названием Eudragit® NE 30D. Безводный коллоидный диоксид кремния выпускается под торговым названием Aerosil® 200 и его используют в качестве агента, снижающего липкость, и скользящего вещества.

Полученные пеллеты характеризуются замедленным профилем высвобождения селетрацетама, что соответствует требованиям растворения in vitro.

Таблица 4

Результаты в %			
Время Часы	1.00.00	4.00.00	16.00.00
Пеллеты со средним содержанием лекарственного средства	27	63	101

Профили растворения in vitro в воде определяли согласно стандарту USP <711> (прибор № 2, 50 об/мин, водная среда 500 мл) в течение 16 ч. Растворение проводили при 37°C в фосфатном буферном растворе при pH 6,4.

Пример 2.

Состав селетрацетама.

Получали пеллеты с высоким содержанием лекарственного средства, состав которого представлен в табл. 5.

Таблица 5

Составы ядер пеллет селетрацетама с высоким содержанием лекарственного средства

Стадия		Материал	Количество
		Продукт Cellets 500	61,1%
Стадия 1	Первый слой	Селетрацетам	27,5%
		Динатриевая соль ЭДТУ	0,4%
		Продукт Pharmacoat 603	2,8%
		Тальк	8,3%
Стадия 2	Промежуточный слой	Пеллеты, полученные на стадии 1	90,9%
		Продукт Pharmacoat 603	6,4%
		Тальк	1,9%
		Полиэтиленгликоль 6000	0,7%
Стадия 3	Покрытие, контролирующее высвобождение	Пеллеты, полученные на стадии 2	81,3%
		Продукт Eudragit NE 30D	12,5%
		Тальк	5,4%
		Продукт Pharmacoat 606	0,8%
Стадия 4	Внешняя технологическая добавка	Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50% в расчете на конечную массу пеллета
Стадия 5	Отверждение	Пеллеты, полученные на стадии 4, выдерживали при 60°C в течение 24 ч	

Пеллеты с микрокристаллическим ядром выпускаются под торговым названием Cellet®. Марка 500 обозначает средний размер частиц от 500 до 700 мкм. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), выпускаемую под торговым названием Pharmacoat®, используют в качестве связующего агента. Предпочтительными являются марки 603 и 606. Тальк является агентом, снижающим липкость. Динатриевая соль ЭДТУ является консервантом. Полиэтиленгликоль (ПЭГ 6000) является пластификатором гидроксипропилметилцеллюлозы. Марка 6000 является предпочтительной и обозначает среднюю молекулярную массу 6000. Сополимер этилакрилата и метилметакрилата выпускается под торговым названием Eudragit® NE 30D. Безводный коллоидный диоксид кремния продается под торговым названием Aerosil® 200 и его используют в качестве агента, снижающего липкость, скользящего вещества.

Полученные пеллеты характеризуются замедленным профилем высвобождения селетрацетама, что соответствует требованиям растворения in vitro.

Таблица 6

Результаты в %			
Время Часы	1.00.00	4.00.00	16.00.00
Пеллеты с высоким содержанием лекарственного средства	16	65	100

Профили растворения in vitro в воде определяли согласно стандарту USP <711> (прибор № 2, 50 об/мин, водная среда 500 мл) в течение 16 ч. Растворение проводили при 37°C в фосфатном буферном растворе при pH 6,4.

Пример 3.

Состав с замедленным высвобождением бриварацетама.

Получали пеллеты бриварацетама, состав представлен в табл. 7.

Таблица 7

Состав ядра пеллет бриварацетама

Стадия		Материал	Количество
	Ядро	Продукт Cellets 700	72%
Стадия 1	Первый слой	Бриварацетам	20,0%
		Продукт Pharmacoat 603	2,0%
		Тальк	6,0%
Стадия 2	Слой, контролирующий высвобождение	Пеллеты, полученные на стадии 2	83,3%
		Продукт Eudragit NE 30D	11,2%
		Тальк	4,8%
		Продукт Pharmacoat 606	0,7%
Стадия 3	Внешняя технологическая добавка	Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50% в расчете на конечную массу пеллет
Стадия 4	Отверждение	Пеллеты, полученные на стадии 3, выдерживали при 50°C в течение 24 ч.	

Пеллеты с микрокристаллическим ядром выпускаются под торговым названием Cellet®. Марка 700 обозначает средний размер частиц от 700 до 1000 мкм. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), выпускаемую под торговым названием Pharmacoat®, используют в качестве связующего агента. Предпочтительными являются марки 603 и 606. Тальк является агентом, снижающим липкость. Сополимер этилакрилата и метилметакрилата выпускаются под торговым названием Eudragit® NE 30D. Безводный коллоидный диоксид кремния выпускается под торговым названием Aerosil® 200 и его используют в качестве агента, снижающего липкость и скользящего вещества.

Полученные пеллеты характеризуются замедленным профилем высвобождения бриварацетама, что соответствует требованиям растворения in vitro.

Таблица 8

Результаты в %

Время Часы	1.00.00	4.00.00	16.00.00
Пеллеты бриварацетама	38	77	95

Профили растворения in vitro в воде определяли согласно стандарту USP <711> (прибор № 2, 50 об/мин, водная среда 500 мл) в течение 16 ч. Растворение проводили при 37°C в фосфатном буферном растворе при pH 6,4.

Пример 4.

Леветирацетам.

Получали пеллеты леветирацетама, состав представлен в табл. 9.

Таблица 9

Состав ядра пеллет леветирацетама

Стадия		Материал	Количество
	Ядро	Продукт Cellets 700	72%
Стадия 1	Первый слой	Леветирацетам	20,0%
		Продукт Pharmacoat 603	2,0%
		Тальк	6,0%
Стадия 2	Слой, контролирующий высвобождение	Пеллеты, полученные на стадии 2	80%
		Продукт Eudragit NE 30D	13,9%
		Тальк	5,4%
		Продукт Pharmacoat 606	0,7%
Стадия 3	Внешняя технологическая добавка	Коллоидный безводный диоксид кремния	0,50% в расчете на конечную массу пеллет
Стадия 4	Отверждение	Пеллеты, полученные на стадии 3, выдерживали при 50°C в течение 24 ч.	

Пеллеты с микрокристаллическим ядром выпускаются под торговым названием Cellet®. Марка 700 обозначает средний размер частиц от 700 до 1000 мкм. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), вы-

пускаемую под торговым названием Pharmacoat®, использовали в качестве связующего агента. Предпочтительными являются марки 603 и 606. Тальк является агентом, снижающим липкость. Сополимер этилакрилата и метилметакрилата выпускается под торговым названием Eudragit® NE 30D. Безводный коллоидный диоксид кремния выпускается под торговым названием Aerosil® 200 и его используют в качестве агента, снижающего липкость и скользящего вещества.

Полученные таблетки характеризуются замедленным профилем высвобождения леветирацетама, что соответствует требованиям растворения *in vitro*.

Таблица 10

Результаты в %			
Время Часы	1.00.00	4.00.00	16.00.00
Таблетки бтивацетама	1	28	99

Профили растворения *in vitro* в воде определяли согласно стандарту USP <711> (прибор № 2, 50 об/мин, водная среда 500 мл) в течение 16 ч. Растворение проводили при 37°C в фосфатном буферном растворе при pH 6,4.

Пример 5.

Данные фармакологических испытаний.

Все эксперименты проводили в соответствии с инструкциями местного этического комитета по экспериментам на животных.

Ответные эпилептиформные реакции в гиппокампальных срезах: леветирацетам снижает ответную эпилептиформную реакцию, индуцированную в гиппокампальных срезах крыс при высоких концентрациях K^+ /низких концентрациях Ca^{2+} в перфузионной жидкости и индуцированную бикакуллином. Действие бтивацетама на ответную эпилептиформную реакцию, индуцированную высокими концентрациями K^+ /низкими концентрациями Ca^{2+} или бикакуллином, оценивали в поперечных гиппокампальных срезах крыс Sprague-Dawley, полученных по ранее описанным стандартным методикам. Ответную эпилептиформную реакцию индуцировали при замене нормальной перфузии искусственной цереброспинальной жидкостью (ACSF) (K^+ 3 mM, Ca 2,4 mM) на жидкость с высокой концентрацией K /низкой концентрацией Ca^{2+} (HKLCF) (K^+ 7,5 mM, Ca^{2+} 0,5 mM) или на жидкость ACSF, содержащую 5 M метионид бикакуллина (BMI).

Полевые внеклеточные потенциалы (ПП) регистрировали в участках CA3 с использованием стеклянных микроэлектродов, заполненных 2 M NaCl. Индуцированные ПП регистрировали через каждые 10 мин в ответ на фимбриальную стимуляцию прямоугольными импульсами постоянного тока, которая вызывает один популяционный спайк (ПС) с максимальной амплитудой 50-75%, когда срез находится в ACSF. В модели HKLCF была также зарегистрирована спонтанная активность в течение 2 мин в середине каждого 10-минутного интервала между регистрациями индуцированных ответных реакций.

Бтивацетам либо леветирацетам добавляли в промывную жидкость срезов за 20 мин до замены жидкости ACSF на жидкость HKLCF или на жидкость ACSF, содержащую 5 M BMI, и выдерживали в перфузионной жидкости в ходе всего эксперимента.

Рефлекторный акустикогенный эпилептический припадок у мышей: использовали генетически чувствительных к звуку самцов мышей (16-28 г; $n=10$ в группе), у которых в ответ на акустикогенную стимуляцию наблюдаются частые, прокурсивные клонические и тонические судороги. Рефлекторный акустикогенный эпилептический припадок индуцировали акустическим стимулом (90 дБ, 10-20 кГц) в течение 30 с. Мышам предварительно вводили солевой раствор, бтивацетам (внутрибрюшинно, 30 мин) или леветирацетам (внутрибрюшинно, 60 мин), и число мышей, защищенных от клонических эпилептических судорог, использовали в качестве конечного параметра противосудорожной активности.

Химически индуцированные судороги у мышей: пентилентетразол, 83 мг/кг подкожно, использовали для оценки противосудорожных свойств бтивацетама. Дозу выбирали на основании кривых зависимости эффекта от дозы для животных, которым вводили солевой раствор в качестве судорожной дозы, вызывающей клонические судороги во всех четырех конечностях у 97% животных. Сразу после введения хемоконвульсанта мышам размещали каждую отдельно в маленькие пластмассовые клетки (25×13×8 см) и наблюдали наличие клонических судорог во всех четырех конечностях в течение 60 мин. В этот период регистрировали также развитие тонических судорог (вытягивание задней конечности) и смертность. Рассчитывали число мышей, защищенных от клонических конвульсий, его использовали в качестве конечного параметра противосудорожной активности.

Результаты.

Ответная эпилептиформная реакция в гиппокампальных срезах: при замене перфузии гиппокампальных срезов крыс нормальной жидкостью ACSF на жидкость HKLCF наблюдается эпилептиформная ответная реакция: возрастание полевых внеклеточных потенциалов в участках CA3 в ответ на фимбриальную стимуляцию импульсами постоянного тока. В контрольных срезах при перфузии только жидкостью HKLCF, амплитуда ПС1 значительно возрастает, достигая плато в течение 20 мин (4.250.77 мВ), почти вдвое выше по сравнению с ПС, регистрируемыми при перфузии жидкостью ACSF (2.180.15 мВ,

среднее значение для $n=10$ срезов). Всплески повторных популяционных спайков (ПС, то есть, ПС2, ПС3 и т. д.), индуцированные одним стимулом прямого тока, также возрастают по величине в первые 30 мин перфузии НКLCF от ПС1 до средней величины ПС 7.62.3 на один популяционный спайк, и продолжают возрастать до средней величины ПС 8.81.6 на один популяционный спайк через 80 мин перфузии жидкостью НКLCF. Бриварацетам и леветирацетам оба снижают указанную эпилептиформную ответную реакцию. Через 15 мин перфузии жидкостью НКLCF наблюдаются спонтанные полевые всплески в 4 из 10 срезов при перфузии только одной жидкостью НКLCF, в то время как через 25 мин и до завершения регистрации во всех контрольных срезах наблюдаются регулярные полевые всплески. Бриварацетам (3,2 М), но не леветирацетам (32 М) снижает степень таких спонтанных всплесков.

Испытания *in vivo*. У крыс с полностью раздраженным миндалевидным телом бриварацетам вызывает значительное подавление тяжести повторного приступа в дозе 21,2 мг/кг, а леветирацетам оказывает аналогичное действие в дозе 170 мг/кг. Бриварацетам также значительно снижает продолжительность разряда последствия в самой высокой из исследованных дозе (212,3 мг/кг), а леветирацетам не оказывает никакого действия на этот параметр в дозе вплоть до 1700 мг/кг.

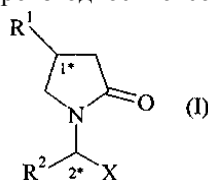
Чувствительные к звуку мыши, у которых наблюдались судороги в ответ на звуковую стимуляцию, были защищены от клонических судорог при введении бриварацетама и леветирацетама: значения ED50 приведены в табл. 2. Бриварацетам, введенный внутримышечно за 30 мин до индукции судорог у мышей, также защищал от клонических судорог, индуцированных пентилентетразолом, от тонического вытягивания задней конечности, индуцированного максимальным электрошоком у мышей, хотя и с более высоким значением ED50.

Бриварацетам значительно подавлял спонтанные пик-волновые разряды (SWD) у крыс GAERS в дозе 2,1 мг/кг, причем полное подавление наблюдалось в самой высокой исследованной дозе (67,9 мг/кг). С другой стороны, леветирацетам вызвал существенное подавление SWD в дозе 5,4 мг/кг.

Предварительное введение бривацетама мышам в ходе провоцирования припадков при повторной стимуляции роговицы приводило к значительному снижению частоты генерализованных моторных приступов, и аналогичное снижение частоты приступов наблюдалось при введении леветирацетама в более высоких дозах. При непрерывной стимуляции роговицы после завершения лечения наблюдалось устойчивое снижение частоты генерализованных моторных приступов в группе животных, которым вводили самую высокую дозу бривацетама.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением, включающая гранулят, который содержит инертное ядро, покрытое первым слоем, содержащим активный ингредиент и по крайней мере один эксципиент, и указанный первый слой покрыт слоем с регулируемым высвобождением, причем активный ингредиент представляет собой производное 2-оксо-1-пирролидина формулы (I)



где R^1 обозначает водород, н-пропил или 2,2-дифторвинил;

R^2 обозначает этил;

X обозначает $-\text{CONH}_2$.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где содержание слоя с регулируемым высвобождением составляет от 1,0 до 60 мас.% в расчете на массу фармацевтической композиции.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где слой с регулируемым высвобождением содержит, по крайней мере, полимер, выбранный из сополимеров аммонийалкилметакрилата и этилакрилата, или сополимера этилакрилата и метилметакрилата, или этилцеллюлозы, или ацетат целлюлозы, в котором содержание ацетильных групп составляет от 32 до 44%, или их смеси.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где полимер с регулируемым высвобождением выбирается из сополимера аммонийалкилметакрилата и этилакрилата, средняя молекулярная масса которого составляет от 75000 до 200000 Да, а содержание остатков аммонийалкилметакрилата составляет от 6 до 14%, или из сополимера этилакрилата и метилметакрилата в молярном соотношении двух мономеров 2:1, средняя молекулярная масса которого составляет от 500000 до 1000000.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, где слой с регулируемым высвобождением содержит, по крайней мере, эксципиент, такой как связующие агенты, агенты, уменьшающие липкость, пеногасители, ароматизаторы, пигменты, технологические добавки, например пластификаторы, эмульгатор или стабилизатор.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где инертное ядро представляет собой сферу, характеризующуюся степенью сферичности более 0,75 и плотностью от 0,5 до 1,5.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где инертное ядро в основном состоит из микрокристаллической целлюлозы.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где средний размер частиц инертного ядра составляет от 75 до 1400 мкм.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, где эксципиенты первого слоя включают гидроксипропилметилцеллюлозу и тальк.

10. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где гранулят покрыт промежуточным слоем.

11. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где гранулят покрыт слоем с регулируемым высвобождением и дополнительно на него нанесен конечный слой, который включает связующий агент, агент, уменьшающий липкость, пигменты и/или технологические добавки.

12. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов, в которую добавлена внешняя фаза, представляющая собой фармацевтически приемлемые эксципиенты.

