

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792575 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.05.31

(51) Int. Cl. A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.05.20

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА
ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

(31) 62/165,812; 15/160,424

(32) 2015.05.22; 2016.05.20

(33) US

(86) PCT/US2016/033567

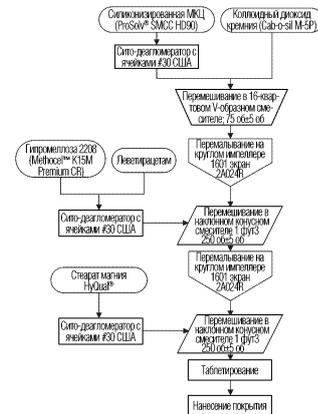
(87) WO 2016/191288 2016.12.01

(71) Заявитель:
ЭЙДЖИНБАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Галлахер Михела, Розенцвейг-Липсон
Шэрон, Мелсопп Элси, Джеймс Джек
Лоренс (US)

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

(57) Изобретение относится к новым фармацевтическим композициям леветирацетама пролонгированного высвобождения и их препаратам и характеристикам. Изобретение дополнительно относится к использованию этих фармацевтических композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения для лечения когнитивного нарушения, ассоциированного с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС) у нуждающегося в этом больного или с риском его развития.



201792575 A1

201792575 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-546494EA/011

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

[0001] Эта заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной патентной заявки США 62/165812, поданной 22 мая 2015 года, и обычной патентной заявки США 15/160424, поданной 20 мая 2016 года, содержание и раскрытие которых включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Это изобретение относится к новым фармацевтическим композициям леветирацетама пролонгированного высвобождения и их препаратам и характеристикам. Кроме того, это изобретение относится к использованию этих фармацевтических композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения для лечения когнитивного нарушения, ассоциированного с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС) у нуждающегося в этом больного или с риском его развития.

Уровень техники изобретения

[0003] Когнитивные способности могут снижаться как нормальное следствие старения или как следствие расстройства ЦНС.

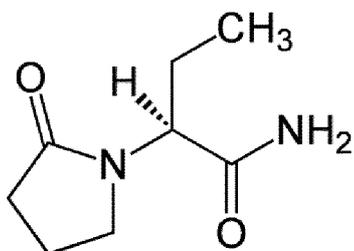
[0004] Например, значительная популяция пожилых людей испытывает снижение когнитивных способностей, которое превышает типичное для нормального старения. Такая возрастная потеря когнитивной функции клинически характеризуется прогрессирующей потерей памяти, познания, рассуждения и суждения. Среди групп, связанных с такой возрастной потерей когнитивной функции, находятся умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD) или аналогичные клинические группы. Согласно некоторым оценкам, в одних США имеется более 16 миллионов человек с AAMI (Barker et al., 1995) и оценивается, что в США в возрасте старше 65 лет MCI поражено около 5,5-7 миллионов (Plassman et al., 2008).

[0005] Когнитивное нарушение также связано с другими

расстройствами центральной нервной системы (ЦНС), такими как деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство (напр., мания), боковой амиотрофический склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с лечением рака, задержка умственного развития, болезнь Паркинсона (PD), аутизм, компульсивное поведение и зависимость от психоактивных веществ.

[0006] Вследствие этого, существует потребность в эффективном лечении когнитивного нарушения, ассоциированного с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС) и для улучшения когнитивной функции у пациентов с диагностированным, например, возрастным когнитивным нарушением, MCI, амнестическим MCI, AAMI, ARCD, деменцией, болезнью Альцгеймера (AD), продромальной AD, посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD), шизофренией, биполярным расстройством (напр., манией), боковым амиотрофическим склерозом, когнитивным нарушением, связанным с лечением рака, задержкой умственного развития, болезнью Паркинсона (PD), аутизмом, компульсивным поведением и зависимостью от психоактивных веществ и аналогичными расстройствами центральной нервной системы (ЦНС), ассоциированными с когнитивным нарушением или с риском их развития.

[0007] Леветирацетам является широко используемым противосудорожным лекарственным препаратом. Его название согласно Международному союзу теоретической и прикладной химии (IUPAC) (2S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил) бутанамид, а его химическая структура показана в Формуле I.



Формула I

[0008] Леветирацетам показан в качестве дополнительной терапии при лечении парциальных приступов, или миоклонических приступов, или первичных генерализованных тонико-клонических

приступов. Рекомендовано, чтобы такие виды лечения начинались с суточной дозы, составляющей 1000 мг/день. Дополнительное увеличение дозировки можно назначать до максимальной рекомендованной суточной дозы, составляющей 3000 мг. Леветирацетам в настоящее время доступен в виде препаратов немедленного и пролонгированного высвобождения для перорального применения. Лекарственная форма леветирацетама пролонгированного высвобождения доступна в дозировках 500 мг, 750 мг и 1000 мг для использования один раз в день. Лекарственная форма леветирацетама немедленного высвобождения доступна в дозировках 250 мг, 500 мг, 750 мг и 1000 мг для использования дважды в день.

[0009] Международные Заявки №№ PCT/US09/05647, PCT/US12/24556 и PCT/US14/29170 раскрыли, что леветирацетам, при введении в дозе более низкой, чем терапевтические дозы для лечения эпилепсии, может лечить когнитивное нарушение, ассоциированное с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС) у нуждающегося в этом больного или с риском его развития.

[0010] В настоящее время коммерчески доступные лекарственные формы с пролонгированным высвобождением леветирацетама содержат 500 мг, 750 мг и 1000 мг леветирацетама. Такие лекарственные формы с пролонгированным высвобождением не подходят для лечения когнитивных нарушений. Вследствие этого, существует потребность в новых композициях с пролонгированным высвобождением леветирацетама для лечения когнитивных нарушений.

Сущность изобретения

[0011] В одном аспекте настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию пролонгированного высвобождения, содержащую: а) 220 мг леветирацетама; б) 280 мг-350 мг гидроксипропилметилцеллюлозы; с) 1,2 мг-1,4 мг коллоидного диоксида кремния; d) 92,8 мг-119,2 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и е) 6,0 мг-6,7 мг стеарата магния. В другом аспекте представленное изобретение предоставляет фармацевтическую композицию пролонгированного высвобождения, содержащую: а) 220 мг леветирацетама; б) 280 мг гидроксипропилметилцеллюлозы; с) 1,2 мг коллоидного диоксида

кремния; d) 92,8 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и e) 6,0 мг стеарата магния. В другом аспекте представленное изобретение предоставляет фармацевтическую композицию пролонгированного высвобождения, содержащую: a) 220 мг леветирацетама; b) 347,5 мг гидроксипропилметилцеллюлозы; c) 1,4 мг коллоидного диоксида кремния; d) 119,2 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и e) 6,7 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления этих аспектов изобретения гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой Methocel™ K15M CR или Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления этих аспектов изобретения гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления этих аспектов изобретения силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90.

[0012] В другом аспекте представленное изобретение предоставляет фармацевтическую композицию пролонгированного высвобождения, содержащую: a) 190 мг леветирацетама; b) 300 мг гидроксипропилметилцеллюлозы; c) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния; d) 102,8 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и e) 6 мг стеарата магния. В другом аспекте представленное изобретение предоставляет фармацевтическую композицию пролонгированного высвобождения, содержащую: a) 190 мг леветирацетама; b) 300 мг гидроксипропилметилцеллюлозы; c) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния; d) 102,8 мг безводного дикальцийфосфата; и e) 6 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления этих аспектов изобретения гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой Methocel™ K15M CR или Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления этих аспектов изобретения гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления этих аспектов изобретения силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90.

[0013] В некоторых вариантах осуществления изобретения

фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения изобретения составлена для введения один раз в день.

[0014] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения изобретения составлена для введения один раз в день лекарственной формы в виде одной единицы дозы.

[0015] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения изобретения имеет форму таблетки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения изобретения имеет форму таблетки и составлена для применения одной таблетки один раз в день.

[0016] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения изобретения составлена для перорального введения.

[0017] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения изобретения не содержит гидрофобный регулирующий скорость высвобождения полимер.

[0018] В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения изобретения не содержит функциональное покрытие.

[0019] В другом аспекте это изобретение предоставляет способы улучшения когнитивности у больного, страдающего когнитивным нарушением, или с риском его развития посредством введения фармацевтических композиций пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления больной страдает от когнитивного нарушения, ассоциированного с расстройством центральной нервной системы (ЦНС), или с риском его развития. В некоторых вариантах осуществления когнитивное нарушение ассоциировано с возрастным когнитивным нарушением. В некоторых вариантах осуществления возрастное когнитивное нарушение представляет собой умеренное когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления умеренное когнитивное нарушение представляет собой амнестическое умеренное когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления когнитивное

нарушение ассоциировано с деменцией, болезнью Альцгеймера, шизофренией, боковым амиотрофическим склерозом, посттравматическим стрессовым расстройством, лечением рака, биполярным расстройством, задержкой умственного развития, болезнью Паркинсона, аутизмом, компульсивным поведением или зависимостью от психоактивных веществ.

[0020] В другом аспекте это изобретение предоставляет способы лечения умеренного когнитивного нарушения вследствие болезни Альцгеймера у нуждающегося в этом больного человека посредством введения фармацевтических композиций пролонгированного высвобождения изобретения.

[0021] В другом аспекте это изобретение предоставляет способы лечения амнестического умеренного когнитивного нарушения вследствие болезни Альцгеймера у нуждающегося в этом больного человека посредством введения фармацевтических композиций пролонгированного высвобождения изобретения.

[0022] В другом аспекте это изобретение предоставляет способы замедления прогрессирования умеренного когнитивного нарушения вследствие болезни Альцгеймера у нуждающегося в этом больного человека посредством введения фармацевтических композиций пролонгированного высвобождения изобретения.

[0023] В другом аспекте это изобретение предоставляет способы замедления прогрессирования амнестического умеренного когнитивного нарушения вследствие болезни Альцгеймера у нуждающегося в этом больного человека посредством введения фармацевтических композиций пролонгированного высвобождения изобретения.

Краткое описание чертежей

[0024] Фигура 1 представляет собой блок-схему одного варианта осуществления процесса получения композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения (напр., таблеток 190 мг и 220 мг, перечисленных в таблицах 1 и 3).

[0025] Фигура 2 показывает средние концентрации различных готовых форм леветирацетама в плазме после перорального введения самцам собак. Тестируемыми готовыми формами леветирацетама являлись: 250 мг таблетка леветирацетама немедленного

высвобождения (LEV IR), вводимая в виде 250 мг перорально по схеме BID (дважды в день) (общая доза составляет 500 мг); 500 мг таблетка леветирацетама пролонгированного высвобождения (LEV XR), вводимая в виде однократной пероральной дозы, составляющей 500 мг; таблетки 190 мг А, В и С таблицы 1, вводимые в виде однократных пероральных доз, составляющих 190 мг. Фармакокинетические образцы плазмы собирают до приема дозы (т.е., 0), через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 13 (LEV-IR 250 мг только BID), 18, 24 и 48 часов после введения дозы. Для LEV-IR 250 мг BID 12-часовой образец крови собирают тотчас перед введением второй дозы.

[0026] Фигура 3 показывает средние концентрации различных готовых форм леветирацетама в плазме после перорального введения самцам собак. Тестируемыми готовыми формами леветирацетама являлись: 500 мг таблетка леветирацетама пролонгированного высвобождения (LEV-XR), вводимая в виде однократной пероральной дозы, составляющей 500 мг; 220 мг таблетки D и E таблицы 3, вводимые в виде однократных пероральных доз, составляющих 220 мг.

[0027] Фигура 4 показывает временные профили средней концентрации леветирацетама после введения 190 мг таблетки А таблицы 1 в условиях натощак (Группа 1/Лечение А: А1) и 190 мг таблетки А таблицы 1 в условиях питания (Группа 1/Лечение В: В1).

[0028] Фигура 5 показывает временные профили средней концентрации леветирацетама после введения 220 мг таблетки D таблицы 3 в условиях натощак (Группа 2/Лечение А: А2) и 220 мг таблетка D таблицы 3 в условиях питания (Группа 2/Лечение В: В2).

[0029] Фигура 6 показывает диапазоны эффективных уровней плазмы на основе исследований старых крыс с нарушением и исследования фазы II у пациентов с aMCI. Целевой допустимый диапазон для исследования влияния пищи в фазе I готовых форм с пролонгированным высвобождением установлен на основе диапазона эффективных уровней плазмы у старых крыс с нарушением и у пациентов с aMCI, т.е. между 1,9 и 4,4 мкг/мл. Целевой

предпочтительный диапазон для исследования влияния пищи в фазе I готовых форм с пролонгированным высвобождением установлен на основе диапазона эффективных уровней плазмы у пациентов с аМСИ, т.е. между 2,9 и 4,4 мкг/мл.

[0030] Фигура 7 показывает моделирование стационарного состояния ФК профиля 190 мг таблетки А таблицы 1, показывающее, что эта таблетка соответствует целевому приемлемому диапазону, т.е. между 1,9 и 4,4 мкг/мл.

[0031] Фигура 8 показывает моделирование стационарного состояния ФК профиля 220 мг таблетки D таблицы 3, показывающее, что эта таблетка соответствует целевому предпочтительному диапазону, т.е. между 2,9 и 4,4 мкг/мл.

[0032] Фигура 9 представляет собой блок-схему еще одного варианта осуществления способа получения композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения (напр., 190 мг и 220 мг таблеток, перечисленных в таблицах 1 и 3).

Подробное описание изобретения

[0033] Это изобретение предоставляет новые фармацевтические композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения. Это изобретение также предоставляет способы использования этих фармацевтических композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения для лечения когнитивного нарушения или улучшения когнитивной функции, ассоциированной с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС), у нуждающегося в этом больного или с риском его развития. Это изобретение также предоставляет использование этих фармацевтических композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения в производстве лекарственных средств для лечения когнитивного нарушения или улучшения когнитивной функции, ассоциированной с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС) у нуждающегося в этом больного или с риском его развития.

[0034] Для того, чтобы изобретение, описанное в данном документе, могло быть полностью понятно, приведено следующее подробное описание.

[0035] Если в данном документе не оговорено иное, научные и технические термины, использованные в этой заявке, должны иметь

значения, которые обычно понятны рядовым специалистам в области, к которой относится это изобретение. В общем, терминология и методики, используемые в связи с культурой клеток и тканей, молекулярной биологией, биологией клеток, биологией рака, нейробиологией, нейрохимией, вирусологией, иммунологией, микробиологией, генетикой, химией белков и нуклеиновых кислот, химией и фармакологией, описанных в данном документе, хорошо известны и обычно используются в данной области. Каждый вариант осуществления изобретений, описанных в данном документе, может быть взят отдельно или в комбинации с одним или более другими вариантами осуществления изобретений.

[0036] Если не указано иное, способы и методики настоящего изобретения осуществляются в общем согласно общепринятым способам, хорошо известным в данной области, и которые описаны в различных общих и более конкретных ссылках, которые перечислены и обсуждаются по всему этому описанию. См., напр. «Principles of Neural Science», McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, «Intuitive Biostatistics», Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., «Molecular Cell Biology, 4th ed.», W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., «Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.», W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); Gilbert et al., «Developmental Biology, 6th ed.», Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

[0037] Химические термины, используемые в данном документе, используются согласно обычному употреблению в данной области, как проиллюстрировано в «The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms», Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

[0038] Все приведенные выше и любые другие публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, на которые делается ссылка в этой заявке, конкретно включены в данный документ посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая его конкретные определения, будет иметь преимущество.

[0039] По всему этому описанию слово «содержать» или варианты, такие как «содержит» или «содержащий», следует понимать в значении включения указанного целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов), но не

исключение любого другого целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов).

[0040] Единственные формы «a», «an» и «the» включают множественные числа, если в контексте явно не указано иное.

[0041] Термин «включающий» используется для обозначения «включающий, но без ограничения». «Включающий» и «включающий, но без ограничения» используются взаимозаменяемо.

[0042] Для того чтобы дополнительно дать характеристику изобретению, в данном документе предоставлены следующие термины и определения.

Определения

[0043] Термин «пролонгированное высвобождение», «форма с пролонгированным высвобождением» или «лекарственная форма с пролонгированным высвобождением» широко признаны в области фармацевтических наук в качестве систем, которые поддерживают терапевтические уровни лекарственного средства в крови или плазме или ткани в течение продолжительного периода. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением потенциально обеспечивает большую эффективность лечения хронических заболеваний или патологических состояний; большее удобство; уменьшает побочные эффекты и обеспечивает повышенные уровни соблюдения больным режима и схемы лечения или эффективность лечения вследствие упрощенной схемы применения по сравнению с показателями лекарственных средств с немедленным высвобождением. Фармацевтические продукты с пролонгированным высвобождением получают в виде готовых форм с постепенным и прогнозируемым высвобождением активного ингредиента в течение продолжительного периода времени, например, 24-часового периода.

[0044] Термин «пролонгированное высвобождение», «форма с пролонгированным высвобождением» или «лекарственная форма с пролонгированным высвобождением» используется в данном документе для ссылки на регулируемое высвобождение леветирацетама из лекарственной формы в окружающую среду в течение (на протяжении или во время) продолжительного периода времени, напр., двадцать четыре часа. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением будет высвобождать лекарственное средство по

существо с постоянной скоростью в течение продолжительного периода времени, или по существу постоянное количество лекарственного средства будет высвобождаться постепенно в течение продолжительного периода времени. Термин «пролонгированное высвобождение», использованный в данном документе, включает термины «регулируемое высвобождение», «пролонгированное высвобождение», «замедленное высвобождение», «медленное высвобождение» или «модифицированное высвобождение», как эти термины используются в фармацевтических науках.

[0045] Термин «активный ингредиент» «активный фармацевтический ингредиент» или «API», как используется в данном документе, определяется как вещество, которое имеет терапевтический эффект, такое как леветирацетам.

[0046] «Пациент», «больной» или «индивидуум» используются взаимозаменяемо и относятся либо к человеку, либо к животному, не являющемуся человеком. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, домашних животных (включая жвачных животных, свиней и т.д.), сопутствующих животных (напр., собак, кошек и т.д.) и грызунов (напр., мышей и крыс).

[0047] «Когнитивная функция» или «когнитивный статус» относится к любому интеллектуальному мозговому процессу высшего порядка или состоянию мозга, соответственно, вовлеченному в обучение и/или память, включая, но без ограничения, внимание, получение информации, обработку информации, рабочую память, кратковременную память, долговременную память, старческую память, ретроградную память, извлечение памяти, обучение распознаванию, принятие решений, ингибиторный контроль ответа, переключаемость внимания, обучение с отсроченным подкреплением, переделку навыка, интегрирование по времени добровольного поведения и выражение интереса к чьей-то окружающей обстановке и уходу за собой, скорость обработки, рассуждение и решение проблем и социальное познание.

[0048] У людей когнитивная функция может быть измерена, например и без ограничения, посредством измерения повреждения нейронов, измерения изменения толщины энториальной коры с применением структурной МРТ (напр., для оценки повреждения

нейронов); шкалы общего клинического впечатления об изменениях (CIBIC-plus scale); краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE); нейропсихиатрического опросника (NPI); клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR) (общей, блока памяти); Кембриджской автоматизированной батареи нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрической шкалы клинической оценки компании Sandoz (SCAG); теста Бушке на селективное запоминание (Buschke and Fuld, 1974); подтеста на словесные парные ассоциации; подтеста на логическую память; подтеста визуального воспроизведения по пересмотренной шкале памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997); теста визуальной ретенции Бентона; или явно заданной задачи 3-альтернативного выбора по установленному критерию; или согласованной MATRICS батареи нейропсихологических тестов; или шкалы оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера из 163 пунктов; логической памяти I и II по Векслеру; BSP-0; нейропсихологических тестов (испытания А и В, BNT, SR, CFT, R-0, парные ассоциации), других показателей MRI, DTI, fMRI в покое и GDS. См. Folstein et al., J Psychiatric Res 12: 189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 and Masur et al., 1994. Также см. Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbricht, D., Green, M.F., Laughren, T., and Marder, S.R. (2011), The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr. Bull. 37, 1209-1217.

[0049] В системах с животными моделями когнитивная функция может быть измерена разными общепринятыми путями, известными в данной области, включая применение водного лабиринта Морриса (MWM), кругового лабиринта Барнса, поднятого радиального восьмирукавного лабиринта, Т-лабиринта или любых других лабиринтов, в которых животные используют пространственную информацию. Когнитивная функция может быть оценена посредством переделки навыка, экстрамерного сдвига, условнорефлекторного обучения реакции различения и оценки ожидания награды. Для

оценки когнитивной функции также могут быть использованы другие тесты, известные в данной области, такие как новые задачи распознавания объектов и распознавания запахов.

[0050] Когнитивная функция также может быть измерена с применением методик визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET), функциональная магнитно-резонансная томография (fMRI), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) или любой другой методики визуализации, которая позволяет измерять функцию мозга. У животных когнитивная функция также может быть измерена с помощью электрофизиологических методик.

[0051] «Содействие» когнитивной функции относится к воздействию на нарушенную когнитивную функцию так, чтобы она более сильно походила на функцию нормального, объекта без нарушения. Когнитивная функция может быть усилена в любой обнаруживаемой степени, но у людей предпочтительно усиливается в достаточной степени, чтобы позволить объекту с нарушением осуществлять повседневную деятельность нормальной жизни на уровне умения как можно ближе к нормальному, объекту без нарушения или совпадающему по возрасту нормальному, объекту без нарушения.

[0052] В некоторых случаях «содействие» когнитивной функции у объекта, пораженного возрастными когнитивными нарушениями, относится к воздействию на нарушенную когнитивную функцию так, чтобы она более сильно напоминала функцию совпадающего по возрасту нормального, объекта без нарушения или функцию молодого совершеннолетнего объекта. Когнитивная функция этого объекта может быть усилена в любой обнаруживаемой степени, но у людей предпочтительно усиливается в достаточной степени, чтобы позволить объекту с нарушением осуществлять повседневную деятельность нормальной жизни на уровне умения как можно ближе к нормальному, объекту без нарушения или молодому совершеннолетнему объекту или совпадающему по возрасту нормальному, объекту без нарушения.

[0053] «Сохранение» когнитивной функции относится к воздействию на нормальную или нарушенную когнитивную функцию

таким образом, чтобы она не ухудшалась или не падала ниже функции, наблюдаемой у объекта при первом описании или постановке диагноза, или задерживает такое ухудшение.

[0054] «Улучшение» когнитивной функции включает содействие когнитивной функции и/или сохранение когнитивной функции у объекта.

[0055] «Когнитивное нарушение» относится к когнитивной функции у объектов, которая не столь сильна, как функция, ожидаемая у нормального, объекта без нарушения. В некоторых случаях когнитивная функция снижается приблизительно на 5%, приблизительно 10%, приблизительно 30% или более, по сравнению с когнитивной функцией, ожидаемой у нормального, объекта без нарушения. В некоторых случаях «когнитивное нарушение» у объектов, пораженным возрастным когнитивным нарушением, относится к когнитивной функции у объектов, которая не столь сильна, как функция, ожидаемая у совпадающего по возрасту нормального, объекта без нарушения, или функция молодого совершеннолетнего объекта (т.е. объектов со средними показателями для данного возраста в когнитивном тесте).

[0056] «Лечение» патологического состояния или пациента относится к принятию мер для получения полезных или желательных результатов, включая клинические результаты. Полезные или желательные клинические результаты включают, но без ограничения, улучшение когнитивной функции, задержку или замедление прогрессирования когнитивного нарушения, уменьшение скорости ухудшения когнитивной функции, предотвращение или замедление прогрессирования заболевания или расстройства, или облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с когнитивным нарушением, связанным с расстройствами ЦНС, такими как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое MCI, деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, PTSD, шизофрения или биполярное расстройство (в частности, мания), боковой амиотрофический склероз (ALS) или связанное с лечением рака когнитивное нарушение. Лечение возрастного когнитивного нарушения дополнительно включает

замедление трансформации возрастного когнитивного нарушения (включая, но без ограничения MCI, ARCD и AAMI) в деменцию (напр., AD).

[0057] «Лечение когнитивного нарушения» относится к принятию мер для улучшения когнитивной функции у объекта с когнитивным нарушением так, чтобы фактические результаты объекта в одном или более когнитивных тестах улучшались в любой обнаруживаемой степени, или предотвращалось их дальнейшее ухудшение. Предпочтительно, чтобы когнитивная функция объекта после лечения когнитивного нарушения более сильно напоминала функцию нормального, объекта без нарушения. Лечение когнитивного нарушения у людей может улучшать когнитивную функцию в любой обнаруживаемой степени, но предпочтительно она улучшается в достаточной степени, чтобы позволять объекту с нарушением осуществлять суточную активность нормальной жизни на таком же уровне умения, как у нормального, объекта без нарушения. В некоторых случаях «лечение когнитивного нарушения» относится к принятию мер для улучшения когнитивной функции у объекта с когнитивным нарушением так, чтобы фактические результаты объекта в одном или более когнитивных тестах улучшались в любой обнаруживаемой степени, или предотвращалось их дальнейшее ухудшение. Предпочтительно, чтобы когнитивная функция объекта после лечения когнитивного нарушения более сильно напоминала функцию нормального, объекта без нарушения. В некоторых случаях «лечение когнитивного нарушения» у объекта, пораженного возрастным когнитивным нарушением, относится к принятию мер для улучшения когнитивной функции у объекта так, чтобы после лечения когнитивного нарушения когнитивная функция объекта более сильно напоминала функцию совпадающего по возрасту нормального, объекта без нарушения, или функцию молодого совершеннолетнего объекта. В некоторых случаях «лечение когнитивного нарушения» у объекта относится к принятию мер для задержки или медленного прогрессирования когнитивного нарушения у объекта с когнитивным нарушением. В некоторых случаях «лечение когнитивного нарушения» у объекта относится к принятию мер для замедления скорости ухудшения когнитивной функции у объекта с когнитивным

нарушением.

[0058] Термин «агент» используется в данном документе для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитела, включая его части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его часть, напр., пептид, липид, углевод) или экстракта, полученного из биологических материалов, таких как клетки или ткани бактерий, растений, грибов или животных (особенно млекопитающих). Агенты включают, например, агенты, структура которых известна, и агенты, структура которых не известна.

Описание Композиций Изобретения

[0059] Это изобретение предоставляет композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения. Композиции этого изобретения можно использовать для улучшения познавательной способности у пациентов, которые страдают от когнитивного нарушения, ассоциированного с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС), у нуждающегося в этом больного или с риском его развития. Композиции этого изобретения вводят один раз в день (т.е., один раз каждые 24 часа) для улучшения когнитивной способности.

[0060] В одном аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 220 мг леветирацетама; б) от 280 мг до 350 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); в) от 1,2 мг до 1,4 мг коллоидного диоксида кремния; г) 92,8 мг-119,2 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и е) от 6,0 мг до 6,7 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90. В некоторых

вариантах осуществления стеарат магния представляет собой HyQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0061] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 220 мг леветирацетама; b) 280 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); с) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния; d) 92,8 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и e) 6,0 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой HyQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0062] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 220 мг леветирацетама; b) 347,5 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); с) 1,4 мг коллоидного диоксида кремния; d) 119,2 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и e) 6,7 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления силиконизированная

микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой NuQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0063] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 220 мг леветирацетама; б) 280 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K15M CR; в) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния; д) 92,8 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы ProSolv™ HD90; и е) 6,0 мг стеарата магния (напр., NuQual®). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0064] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 220 мг леветирацетама; б) 347,5 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K15M CR; в) 1,4 мг коллоидного диоксида кремния; д) 119,2 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы ProSolv™ HD90; и е) 6,7 мг стеарата магния (напр., NuQual®). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0065] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 190 мг леветирацетама; б) 300 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); в) 1,2 мг

коллоидного диоксида кремния; d) 102,8 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и e) 6 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой NuQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0066] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: a) 190 мг леветирацетама; b) 300 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); c) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния; d) 102,8 мг безводного дикальцийфосфата; и e) 6 мг стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой NuQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0067] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: a) 190 мг леветирацетама; b) 300 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K15M CR; c) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния; d) 102,8 мг

силиконизированной микрокристаллической целлюлозы ProSolv™ HD90; и е) 6 мг стеарата магния (напр., HyQual®). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0068] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 190 мг леветирацетама; б) 300 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K100M Premium CR; в) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния; d) 102,8 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы ProSolv™ HD90; и е) 6 мг стеарата магния (напр., HyQual®). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0069] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 190 мг леветирацетама; б) 300 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K100M Premium CR; в) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния; d) 102,8 мг безводного дикальцийфосфата; и е) 6 мг стеарата магния (напр., HyQual®). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы.

[0070] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие 100–350 мг леветирацетама, образующий матрицу полимер, способствующее скольжению вещество, разбавитель и смазывающее вещество. В некоторых вариантах осуществления

образующий матрицу полимер является водорастворимым. В некоторых вариантах осуществления разбавитель является водорастворимым. В некоторых вариантах осуществления количество леветирацетама в фармацевтических композициях пролонгированного высвобождения составляет 125–250 мг леветирацетама. В некоторых вариантах осуществления процентное содержание образующего матрицу полимера в фармацевтических композициях пролонгированного высвобождения составляет любой диапазон между 45% м/м–70% м/м, например, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70% м/м.

[0071] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 30–40% м/м (напр., 31,7–36,7% м/м) леветирацетама; б) 45–55% м/м (напр., 46,7–50% м/м) гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); в) 0,01–5% м/м коллоидного диоксида кремния (напр., 0,2% м/м); г) 15–20% м/м (15,5–17,1% м/м) силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и е) 0,01–5% м/м стеарата магния (напр., 0,96–1% м/м). В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой NuQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг–1000 мг. В конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 600 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения

содержит 125-250 мг леветирацетама.

[0072] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 36,7% м/м леветирацетама; б) 46,7% м/м гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); в) 0,2% м/м коллоидного диоксида кремния; г) 15,5% м/м силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и д) 1% м/м стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой NuQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг-1000 мг. В конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 600 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения содержит 125-250 мг леветирацетама.

[0073] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 31,7% м/м леветирацетама; б) 50% м/м гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); в) 0,2% м/м коллоидного диоксида кремния; г) 17,1% м/м силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и д) 0,96% м/м стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium

CR. В некоторых вариантах осуществления силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой NuQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг–1000 мг. В конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 695 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения содержит 125–250 мг леветирацетама.

[0074] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 36,7% м/м леветирацетама; б) 46,7% м/м гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K15M CR; в) 0,2% м/м коллоидного диоксида кремния; г) 15,5% м/м силиконизированной микрокристаллической целлюлозы ProSolv™ HD90; и д) 1% м/м стеарата магния (напр., NuQual®). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг–1000 мг. В конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 600 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения содержит 125–250 мг леветирацетама.

[0075] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 31,7% м/м леветирацетама; б) 50% м/м

гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K15M CR; с) 0,2% м/м коллоидного диоксида кремния; d) 17,1% м/м силиконизированной микрокристаллической целлюлозы ProSolv™ HD90; и е) 0,96% м/м стеарата магния (напр., NuQual®). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг–1000 мг. В конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 695 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения содержит 125–250 мг леветирацетама.

[0076] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 31,7% м/м леветирацетама; b) 50% м/м гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); с) 0,2% м/м коллоидного диоксида кремния; d) 17,1% м/м силиконизированной микрокристаллической целлюлозы; и е) 1% м/м стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой NuQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг–1000 мг. В

конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 600 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения содержит 125–250 мг леветирацетама.

[0077] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 31,7% м/м леветирацетама; б) 50% м/м гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы); в) 0,2% м/м коллоидного диоксида кремния; г) 17,1% м/м безводного дикальцийфосфата; и д) 1% м/м стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K15M CR. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) представляет собой Methocel™ K100M Premium CR. В некоторых вариантах осуществления стеарат магния представляет собой NuQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг–1000 мг. В конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 600 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения содержит 125–250 мг леветирацетама.

[0078] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 31,7% м/м леветирацетама; б) 50% м/м гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K15M CR; в) 0,2% м/м коллоидного диоксида кремния; г) 17,1% м/м силиконизированной микрокристаллической целлюлозы ProSolv™ HD90; и д) 1% м/м стеарата магния (напр., NuQual®). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В

некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг–1000 мг. В конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 600 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения содержит 125–250 мг леветирацетама.

[0079] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 31,7% м/м леветирацетама; б) 50% м/м гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K100M Premium CR; в) 0,2% м/м коллоидного диоксида кремния; д) 17,1% м/м силиконизированной микрокристаллической целлюлозы ProSolv™ HD90; и е) 1% м/м стеарата магния (напр., NuQual®). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг–1000 мг. В конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 600 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения содержит 125–250 мг леветирацетама.

[0080] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения, содержащие: а) 31,7% м/м леветирацетама; б) 50% м/м гидроксипропилметилцеллюлозы (или гипромеллозы) Methocel™ K100M Premium CR; в) 0,2% м/м коллоидного диоксида кремния; д) 17,1% м/м безводного дикальцийфосфата; и е) 1% м/м стеарата магния NuQual®. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения находится в твердой

форме. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения имеет форму таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 250 мг–1000 мг. В конкретном варианте осуществления общий вес фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения составляет 600 мг. В некоторых вариантах осуществления композиция пролонгированного высвобождения содержит 125–250 мг леветирацетама.

[0081] В некоторых вариантах осуществления в изобретении в качестве регулирующего скорость высвобождения полимера или образующего матрицу полимера в композициях пролонгированного высвобождения используется гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза). В некоторых вариантах осуществления в композициях этого изобретения вместе с другими регулирующими скорость высвобождения полимерами или образующими матрицу полимерами можно использовать гидроксипропилметилцеллюлозу (или гипромеллозу). В некоторых вариантах осуществления в композициях этого изобретения гидроксипропилметилцеллюлоза может быть заменена другими регулирующими скорость высвобождения полимерами или образующими матрицу полимерами. В некоторых вариантах осуществления регулирующие скорость высвобождения полимеры или образующие матрицу полимеры, которые могут заменять гидроксипропилметилцеллюлозу или могут быть использованы вместе с гидроксипропилметилцеллюлозой, имеют свойства или характеристики, аналогичные гидроксипропилметилцеллюлозе. Примеры этих регулирующих скорость высвобождения полимеров или образующих матрицу полимеров включают без ограничения целлюлозу, нецеллюлозный полисахарид, поливиниловый полимер, гидрогель, монолитный полимер или их смеси. В некоторых вариантах осуществления в композициях изобретения в качестве регулирующего скорость высвобождения полимера или образующего матрицу полимера можно использовать гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, натриевую карбоксиметилцеллюлозу, альгинат натрия, карбомер, ксантановую камедь, гуаровую камедь, камедь бобов рожкового

дерева, камедь рожкового дерева, аравийскую камедь, стеркулиевую камедь, поливинилпирролидон, поливинилацетат, поливинилспирт, полиэтиленоксид или их смесь. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза (или гипромеллоза) в композициях настоящего изобретения может быть выбрана из группы, состоящей из Methocel™ K4M, K15M, K100M, E4M, E10M, K4M CR, K15M CR, K100M CR, E4M CR, E10M CR, K4M Premium, K15M Premium, K100M Premium, E4M Premium, E10M Premium, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR, E4M Premium CR, E10M Premium CR и K100 Premium LV.

[0082] В некоторых вариантах осуществления в изобретении в композициях пролонгированного высвобождения в качестве способствующего скольжению вещества используется коллоидный диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления в композициях этого изобретения коллоидный диоксид кремния можно использовать вместе с другими способствующими скольжению веществами. В некоторых вариантах осуществления в композициях этого изобретения коллоидный диоксид кремния может быть заменен другими способствующими скольжению веществами. В некоторых вариантах осуществления способствующее скольжению вещество, которое может заменять коллоидный диоксид кремния или которое можно использовать вместе с коллоидным диоксидом кремния, имеет свойства или характеристики, аналогичные коллоидному диоксиду кремния. Примеры этих способствующих скольжению веществ включают, без ограничения, кукурузный крахмал, тальк, кальция силикат, магния силикат, алюминия силикат, силиконовый гидрогель или их смесь.

[0083] В некоторых вариантах осуществления в изобретении в композициях пролонгированного высвобождения в качестве разбавителя используется силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза. В некоторых вариантах осуществления в композициях этого изобретения вместе с другими разбавителями можно использовать силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления в композициях этого изобретения силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза

может быть заменена другими разбавителями. В некоторых вариантах осуществления разбавитель, который может заменять силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу или который можно использовать вместе с силикатизированной микрокристаллической целлюлозой, имеет свойства или характеристики, такие как растворимость в воде, аналогичные силикатизированной микрокристаллической целлюлозе. Примеры этих разбавителей (или водорастворимых разбавителей) включают, без ограничения, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннитол, ксилитол, декстрозу, сахарозу, сорбитол, прессованный сахар, порошкообразную целлюлозу, кукурузный крахмал, прежелатенизированный крахмал, декстрат, декстран, декстрин, декстрозу, мальтодекстрин, кальция карбонат, полиэтиленоксид и их смесь.

[0084] В некоторых вариантах осуществления в изобретении в композициях пролонгированного высвобождения в качестве смазывающего вещества используется стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления в композициях этого изобретения вместе с другими смазывающими веществами можно использовать стеарат магния. В некоторых вариантах осуществления в композициях этого изобретения стеарат магния может быть заменен другими смазывающими веществами. В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество, которое может заменить стеарат магния или которое можно использовать вместе со стеаратом магния, имеет свойства или характеристики, аналогичные стеарату магния. Примеры этих смазывающих веществ включают, без ограничения, кальция стеарат, натрия стеарилфумарат, глицерилловый пальмитостеарат, глицерилловый стеарат, минеральное масло, стеариновую кислоту, стеарат цинка и их смесь.

[0085] Композиции, описанные в данном документе, могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый эксципиент (эксципиенты) и могут содержать другие агенты, которые служат для усиления и/или дополнения эффективности леветирацетама или для усиления или улучшения профиля пролонгированного высвобождения или фармакокинетического профиля леветирацетама.

[0086] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая

композиция настоящего изобретения представляет собой готовые формы в таблице 1. В одном варианте осуществления фармацевтической композицией настоящего изобретения является готовая форма в виде 190 мг таблетки А.

[0087] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция настоящего изобретения представляет собой готовые формы в таблице 3. В одном варианте осуществления фармацевтической композицией настоящего изобретения является готовая форма в виде 220 мг таблетки D.

[0088] В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения получают в виде готовых форм для введения один раз в день. Например, композиции пролонгированного высвобождения содержат 190 мг леветирацетама и обеспечивают суточную дозировку 190 мг при введении один раз в день (т.е., каждые двадцать четыре часа). Композиции пролонгированного высвобождения содержат 220 мг леветирацетама и обеспечивают суточную дозировку 220 мг при введении один раз в день (т.е., каждые двадцать четыре часа). В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения получают в виде готовых форм для введения лекарственной формы один раз в день в виде одной единицы дозы. В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения получают в виде готовых форм для применения одной таблетки один раз в день. Например, больные, которые страдают когнитивным нарушением, будут принимать композицию пролонгированного высвобождения изобретения (напр., таблетки А, В и С в таблице 1 или таблетки D и E в таблице 3) по одной таблетке один раз в день. Каждая таблетка представляет собой лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, содержащую 190 мг или 220 мг леветирацетама.

[0089] В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения вводят утром.

[0090] В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения находятся в твердой форме, например, представляют собой таблетки, капсулы, минитаблетки, минитаблетки в капсуле, драже, пилюли, пастилки,

гранулы, пленки или растворимые пленки. В некоторых вариантах осуществления композиции настоящего изобретения находятся в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка представляет собой однородную смесь.

[0091] В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения получают в виде готовых форм для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции пролонгированного высвобождения получают в виде готовых форм в твердом виде для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения представляют собой пероральные таблетки. В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения представляют собой пероральные капсулы. В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения получают в виде готовых форм для инъекции или сублингвального введения. В некоторых вариантах осуществления композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения получают в виде готовых форм для введения в виде пластыря или помпы.

[0092] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции изобретения не содержат гидрофобный регулирующий скорость высвобождения полимер.

[0093] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции изобретения не содержат функциональное покрытие.

Описание способов изобретения

[0094] Способы этого изобретения включают введение композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения для лечения когнитивного нарушения, ассоциированного с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС) у нуждающегося в этом больного или с риском его развития, включая, без ограничения, больных, имеющих возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое MCI (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное когнитивное ухудшение (ARCD), деменцию, болезнь Альцгеймера (AD), продромальную AD, посттравматическое стрессовое расстройство

(PTSD), шизофрению, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с лечением рака, задержку умственного развития, болезнь Паркинсона (PD), аутизм, компульсивное поведение и зависимость от психоактивных веществ или риск их развития.

[0095] В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение когнитивной функции у пациентов, страдающих или с риском когнитивного нарушения, связанного с расстройством ЦНС, такого как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), амнестическое MCI (aMCI), возрастное нарушение памяти (AAMI), возрастное когнитивное ухудшение (ARCD), деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с лечением рака, задержка умственного развития, болезнь Паркинсона (PD), аутизм, компульсивное поведение и зависимость от психоактивных веществ. В некоторых вариантах осуществления лечение включает замедление или задержку прогрессирования расстройства ЦНС. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение, замедление или задержку прогрессирования когнитивного нарушения, связанного с расстройством ЦНС. В некоторых вариантах осуществления лечение включает уменьшение скорости ухудшения когнитивной функции, связанного с расстройством ЦНС. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с расстройством ЦНС, таким как когнитивное нарушение.

Способы оценки когнитивного нарушения

[0096] Животные модели служат в качестве важного ресурса для разработки и оценки видов лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройствами ЦНС. Признаки, которые характеризуют когнитивное нарушение в животных моделях, обычно распространяются на когнитивное нарушение у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в таких животных моделях

будет прогностической для эффективности у людей. Степень когнитивного нарушения в животной модели для расстройства ЦНС и эффективность способа лечения указанного расстройства ЦНС могут быть протестированы и подтверждены с использованием множества когнитивных тестов.

[0097] Поведенческая задача в радиальном восьмирукавном лабиринте (RAM) представляет собой один пример когнитивного теста, конкретно тестирование пространственной памяти (Chappell et al. *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Устройство RAM состоит из, напр., восьми равноудаленных рукавов. Рукав лабиринта выступает из каждой грани центральной платформы. Лунка с едой расположена на дистальном конце каждого рукава. Пища используется в качестве награды. Для предотвращения входа в любой рукав могут быть расположены препятствия. Также в лабиринте могут быть предоставлены многочисленные дополнительные метки, окружающие устройство. После фаз привыкания и тренировки пространственная память объектов может быть протестирована в RAM в условиях обработки контрольными или тестируемыми соединениями. В качестве части теста объекты перед испытаниями предварительно обрабатывали контрольной несущей средой или одной из ряда дозировок тестируемого соединения. В начале каждого испытания блокируют подгруппу рукавов восьмирукавного лабиринта. Объектам позволено получение пищи в незаблокированных рукавах, в которые во время этой первоначальной «информационной фазы» испытания доступ разрешен. Объекты затем удаляют из лабиринта в течение периода отсрочки, напр., отсрочка 60 секунд, отсрочка 15 минут, отсрочка один час, отсрочка два часа, отсрочка шесть часов, отсрочка 24 часа или дольше между информационной фазой и последующим «тестом ретенции», во время которого в лабиринте удаляют барьеры, позволяя таким образом доступ во все восемь рукавов. После периода отсрочки объекты помещают назад на центральную платформу (с удаленными барьерами в ранее заблокированные рукава) и позволяют получение в награду оставшейся пищи во время этой фазы теста ретенции испытания. Идентичность и конфигурация заблокированных рукавов варьируют на протяжении испытаний. Отслеживают число «ошибок», которые

объекты делают во время фазы теста ретенции. Ошибка происходит в испытании, если объекты входят в рукав, из которого пища уже была извлечена в составляющей испытания перед отсрочкой, или если он повторно в период после отсрочки входит в рукав, который уже посетил. Меньшее число ошибок должно показывать лучшую пространственную память. Число ошибок, сделанных тестируемым объектом в режимах обработки разными тестируемыми соединениями, затем можно сравнивать для эффективности тестируемого соединения при лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройствами ЦНС.

[0098] Еще одним когнитивным тестом, который можно использовать для оценки влияния тестируемого соединения на когнитивное нарушение животного в модели расстройства ЦНС, является водный лабиринт Морриса. Водный лабиринт представляет собой бассейн, окруженный новым набором шаблонов вокруг лабиринта. Протокол тренировки для водного лабиринта может быть основан на модифицированной задаче водного лабиринта, который, как было показано, является гиппокамповзависимым (de Hoz et al., *Eur. J. Neurosci.*, 22:745-54, 2005; Steele and Morris, *Hippocampus* 9:118-36, 1999). Объект тренируют обнаруживать погруженный выход с платформы, спрятанный под поверхностью бассейна. Во время тренировочного испытания объект выпускают в лабиринт (бассейн) из случайных первоначальных положений по периметру бассейна. Первоначально положение варьирует от испытания к испытанию. Если объект не находит выход с платформы в пределах установленного времени, экспериментатор направляет и помещает объект на платформу для «изучения» расположения платформы. После периода отсрочки вслед за последним тренировочным испытанием для оценки пространственной памяти дается ретенционный тест в отсутствие выхода с платформы. Уровень предпочтения объекта для расположения (теперь отсутствующего) выхода с платформы, который измеряется, напр., по времени, проведенном в этом местоположении, или по числу пересечений этого местоположения, проделываемых мышью, показывает более хорошую пространственную память, т.е. лечение когнитивного нарушения. Предпочтение местоположения выхода с

платформы при различных условиях лечения затем можно сравнивать по эффективности тестируемого соединения для лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройствами ЦНС.

[0099] Для оценки когнитивной функции у людей существуют различные тесты, известные в данной области, например, и без ограничения, шкала общего клинического впечатления об изменениях (CIBIC-plus scale); краткая шкала оценки психического статуса (MMSE); нейропсихиатрический опросник (NPI); клиническая рейтинговая шкала деменции (CDR); Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрическая шкала клинической оценки компании Sandoz (SCAG), тест Бушке на селективное запоминание (Buschke и Fuld, 1974); подтест на словесные парные ассоциации; подтест на логическую память; подтест визуального воспроизведения по пересмотренной шкале памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997); тест визуальной ретенции Бентона, или согласованная MATRICS батарея нейропсихологических тестов, которая включает тесты рабочей памяти, скорости обработки, внимания, вербального обучения, визуального обучения, рассуждения и решения проблем и социального познания. См. Folstein et al. J Psychiatric Res 12: 189-98, (1975); Robbins et al. Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al. J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999); Marquis et al. 2002 и Masur et al. 1994, или согласованная MATRICS батарея нейропсихологических тестов, которая включает тесты рабочей памяти, скорости обработки, внимания, вербального обучения, визуального обучения, рассуждения и решения проблем и социального познания. Еще одним примером когнитивного теста у людей является явно заданная задача 3-альтернативного выбора по установленному критерию. В этом тесте больным предоставляют цветные фотографии обычных объектов, состоящие из смеси трех типов пар изображений: похожие пары, идентичные пары и несвязанные пленки. Вторая пара похожих объектов называется «приманка». Эти пары изображений полностью случайные и представлены отдельно в виде последовательности изображений.

Больных инструктируют принять решение, являются ли видимые объекты новыми, старыми или похожими. Ответ «похожий» на предоставление отвлекающего стимула означает успешное извлечение объекта из памяти. Напротив, название отвлекающего стимула «старым» или «новым» показывает, что не происходит правильного извлечения из памяти.

[0100] В дополнение к оценке когнитивной деятельности можно отслеживать прогрессирование возрастного когнитивного нарушения и деменции, а также трансформацию возрастного когнитивного нарушения в деменцию, посредством оценки суррогатных изменений в головном мозге пациента. Суррогатные изменения включают, без ограничения, изменения объемов зон головного мозга, деградацию перфорирующего пути и изменения, видимые в функционировании головного мозга посредством fMRI в состоянии покоя (R-fMRI) и позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET). Примеры объемов зон головного мозга, подходящие для мониторинга прогрессирования возрастного когнитивного нарушения и деменции, включают уменьшение объема гиппокампа и уменьшение объема или толщины энториальной коры. Эти объемы могут быть измерены у больного, например, посредством MRI. Aisen et al. *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010). Было показано, что деградация перфорирующего пути связана с возрастом, а также со сниженной когнитивной функцией. Например, пожилые люди с большей деградацией перфорирующего пути имеют тенденцию худшего выполнения тестов на гиппокампазависимую память. Мониторинг деградации перфорирующего пути у больных можно выполнять посредством диффузионно-тензорной томографии сверхвысокого разрешения (DTI). Yassa et al. *PNAS* 107:12687-12691 (2010). fMRI в состоянии покоя (R-fMRI) включает визуализацию головного мозга во время покоя и регистрацию спонтанных низкочастотных (<0,1 Гц) флуктуаций сигнала fMRI большой амплитуды, которые временно коррелируют с функционально связанными областями. Для выявления функциональной связности между областями головного мозга, а также степени когнитивного нарушения и/или деменции используют независимый компонентный анализ функциональной связности

интересующей области и/или анализ частотного диапазона сигналов, особенно тех областей, связность которых с возрастом увеличивается или уменьшается. В FDG-PET в качестве меры зональной активности обмена веществ в головном мозге используют поглощение FDG. Было показано, что ухудшение поглощения FDG в таких зонах, как задняя поясная кора, височно-теменная кора и префронтальная ассоциативная кора связано со степенью когнитивного ухудшения и деменцией. Aisen et al. *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010), Herholz et al. *NeuroImage* 17:302-316 (2002).

Возрастное когнитивное нарушение

[0101] Это изобретение предоставляет способы лечения возрастного когнитивного нарушения или его риска с использованием композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение когнитивной функции у пациентов с возрастным когнитивным нарушением. В некоторых вариантах осуществления лечение включает замедление или задержку прогрессирования возрастного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает уменьшение скорости ухудшения когнитивной функции, связанного с возрастным когнитивным нарушением. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования возрастного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с возрастным когнитивным нарушением. В некоторых вариантах осуществления лечения возрастного когнитивного нарушения включает замедление трансформации возрастного когнитивного нарушения (включая, но без ограничения MCI, ARCD и AAMI) в деменцию (напр. AD). Способы и композиции можно использовать для пациентов-людей в клинических вариантах применения при лечении возрастного когнитивного нарушения при таких патологических состояниях, как MCI, ARCD и AAMI или при риске их возникновения. Дозой композиции и интервалом между

введением доз для способа, как описано в данном документе, является интервал, который является безопасным и эффективным в этих вариантах применения.

[0102] В некоторых вариантах осуществления пациент, подлежащий лечению способами и композициями этого изобретения, демонстрирует возрастное когнитивное нарушение или имеет риск такого нарушения. В некоторых вариантах осуществления возрастное когнитивное нарушение включает, без ограничения, возрастное нарушение памяти (AAMI), умеренное когнитивное нарушение (MCI) и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD).

[0103] Животные модели служат в качестве важного ресурса для разработки и оценки видов лечения для таких возрастных когнитивных нарушений. Признаки, которые характеризуют возрастное когнитивное нарушение в животных моделях, обычно распространяются на возрастное когнитивное нарушение у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в таких животных моделях будет прогностической для эффективности у людей.

[0104] В данной области известны различные животные модели возрастного когнитивного нарушения. Например, расширенная характеристика поведения выявила естественную форму когнитивного нарушения у аутбредной породы старых крыс Long-Evans (Charles River Laboratories; Gallagher et al., Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993)). При оценке поведения с водным лабиринтом Морриса (MWM), крысы, направляемые конфигурацией пространственных меток, окружающих лабиринт, учат и запоминают местонахождение выхода с платформы. Когнитивную основу эффективности тестируют в пробных испытаниях с применением показателей пространственного смещения животных при поиске местонахождения выхода с платформы. У старых крыс в исследуемой популяции нет трудностей с плаванием к видимой платформе, но зависимое от возраста нарушение обнаруживается, когда платформа замаскирована, что требует использования пространственной информации. Эффективность отдельных старых крыс аутбредной породы Long-Evans сильно варьирует. Например, доля этих крыс стоит наравне с молодыми животными. Однако приблизительно 40-50% выходит за пределы диапазона характеристики молодых животных. Эта изменчивость

среди старых крыс отражает надежные индивидуальные различия. Таким образом, в пределах возрастной популяции некоторые животные имеют когнитивные расстройства и обозначаются с возрастным нарушением (AI), а другие животные не имеют расстройства и обозначаются без возрастного нарушения (AU). См., напр., Colombo et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14195-14199, (1997); Gallagher и Burwell, Neurobiol. Aging 10: 691-708, (1989); Gallagher et al. Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993); Rapp и Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 9926-9930, (1996); Nicolle et al. Neuroscience 74: 741-756, (1996); Nicolle et al. J. Neurosci. 19: 9604-9610, (1999); международная патентная публикация WO2007/019312 и международная патентная публикация WO 2004/048551. Такую животную модель возрастного когнитивного нарушения можно использовать для анализа эффективности способов и композиций этого изобретения при лечении возрастного когнитивного нарушения.

[0105] Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении возрастного когнитивного нарушения может быть оценена с применением множества когнитивных тестов, включая водный лабиринт Морриса и радиальный восьмирукавный лабиринт, как обсуждалось выше.

Деменция

[0106] Это изобретение также предоставляет способы лечения деменции с использованием композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение когнитивной функции у пациентов с деменцией. В некоторых вариантах осуществления лечение включает замедление или задержку прогрессирования деменции. В некоторых вариантах осуществления лечение включает уменьшение скорости ухудшения когнитивной функции, связанного с деменцией. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования деменции. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с деменцией. В некоторых вариантах осуществления

симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления деменцией является болезнь Альцгеймера (AD), сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви или лобно-височная деменция. Способы и композиции можно использовать для пациентов-людей в клинических вариантах применения при лечении деменции. Дозой композиции и интервалом между введением доз для способа, как описано в данном документе, является интервал, который является безопасным и эффективным в этих вариантах применения.

[0107] Животные модели служат в качестве важного ресурса для разработки и оценки видов лечения для деменции. Признаки, которые характеризуют деменцию в животных моделях, обычно распространяются на деменцию у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в таких животных моделях будет прогностической для эффективности у людей. В данной области известны различные животные модели деменции, такие как трансгенные мыши PDAPP, Tg2576, APP23, TgCRND8, J20, hPS2 Tg и APP+PS1. Sankaranarayanan, *Curr. Top. Medicinal Chem.* 6: 609-627, 2006; Kobayashi et al. *Genes Brain Behav.* 4: 173-196. 2005; Ashe and Zahns, *Neuron.* 66: 631-45, 2010. Такие животные модели деменции можно использовать для анализа эффективности способов и композиций этого изобретения при лечении деменции.

[0108] Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении деменции или когнитивного нарушения, связанного с деменцией, может быть оценена на животных моделях деменции, а также у больных людей с деменцией с применением множества когнитивных тестов, известных в данной области, как обсуждалось выше.

Посттравматическое стрессовое расстройство

[0109] Это изобретение также предоставляет способы лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD) с использованием композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение когнитивной функции у пациентов с PTSD. В некоторых вариантах осуществления лечение включает замедление или задержку прогрессирования PTSD. В некоторых

вариантах осуществления лечение включает уменьшение скорости ухудшения когнитивной функции, связанного с PTSD. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования PTSD. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с PTSD. В некоторых вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. Способы и композиции можно использовать для пациентов-людей в клинических вариантах применения при лечении PTSD. Дозой композиции и интервалом между введением доз для способа, как описано в данном документе, является интервал, который является безопасным и эффективным в этих вариантах применения.

[0110] Пациенты с PTSD (и в меньшей степени перенесшие травму пациенты без PTSD) имеют меньшие объемы гиппокампа (Woon et al. *Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych.* 34, 1181-1188; Wang et al. *Arch. Gen. Psychiatry* 67:296-303, 2010). PTSD также связано с нарушенной когнитивной деятельностью. Старые индивидуумы с PTSD имеют большие ухудшения когнитивной деятельности относительно контрольных пациентов (Yehuda et al. *Bio. Psych.* 60: 714-721, 2006) и имеют большую вероятность развития деменции (Yaffe et al. *Arch. Gen. Psych.* 67: 608-613, 2010).

[0111] Животные модели служат в качестве важного ресурса для разработки и оценки видов лечения для PTSD. Признаки, которые характеризуют PTSD в животных моделях, обычно распространяются на PTSD у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в таких животных моделях будет прогностической для эффективности у людей. В данной области известны различные животные модели PTSD.

[0112] Модель PTSD с одной крысой представляет собой зависимую от времени сенсibilизацию (TDS). TDS включает воздействие на животное сильного стрессового события с последующим ситуативным напоминанием прежнего стресса. Далее следует пример TDS. Крыс помещали в фиксатор, затем помещали в плавательный резервуар и заставляли плавать в течение некоторого

периода времени, напр., 20 мин. После этого каждую крысу затем немедленно подвергали воздействию газообразного анестетика до потери сознания и в конце обсушивали. Животных не тревожили в течение ряда дней, напр., одну неделю. Затем крыс подвергали сеансу «повторного стресса», состоящему из первоначального стресс-фактора, напр., сеансу плавания в плавательном резервуаре (Liberzon et al. *Psychoneuroendocrinology* 22: 443-453, 1997; Harvery et al. *Psychopharmacology* 175:494-502, 2004). TDS приводит к усилению акустической реакции испуга (ASR) у крысы, которая сопоставима с преувеличенной акустической реакцией испуга, которая представляет собой заметный симптом PTSD (Khan и Liberzon, *Psychopharmacology* 172: 225-229, 2004). Такие животные модели PTSD можно использовать для анализа эффективности способов и композиций этого изобретения при лечении PTSD.

[0113] Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении PTSD или когнитивного нарушения, связанного с PTSD, также может быть оценена на животных моделях PTSD, а также у больных людей с PTSD с применением множества когнитивных тестов, известных в данной области, как обсуждалось выше.

Шизофрения

[0114] Это изобретение предоставляет способы лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании) с использованием композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение когнитивной функции у пациентов с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления лечение включает замедление или задержку прогрессирования шизофрении. В некоторых вариантах осуществления лечение включает уменьшение скорости ухудшения когнитивной функции, связанного с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Шизофрения характеризуется широким спектром психопатологии, включая позитивные симптомы, такие как отклоняющиеся от нормы или искаженные ментальные представления (напр., галлюцинации,

мании), негативные симптомы, характеризующиеся снижением мотивации и адаптивного целенаправленного действия (напр., агедония, эмоциональная тупость, абулия), и когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более позитивных и/или негативных симптомов, а также когнитивного нарушения, связанного с шизофренией. Кроме того, существует ряд других психиатрических заболеваний, таких как шизотипическое и шизоаффективное расстройство, другие острые и хронические психозы и биполярное расстройство (в частности, мания), которые имеют симптоматику, совпадающую с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, а также когнитивного нарушения, связанного с биполярным расстройством (в частности, мании). Способы и композиции можно использовать для пациентов-людей в клинических вариантах применения при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Дозой композиции и интервалом между введением доз для способа, как описано в данном документе, является интервал, который является безопасным и эффективным в этих вариантах применения.

[0115] С шизофренией связаны когнитивные нарушения. Они предшествуют началу психоза и имеются у не пораженных болезнью родственников. Когнитивные нарушения, связанные с шизофренией, являются хорошим предиктором функционального исхода и являются ключевым признаком расстройства. Когнитивные признаки в шизофрении отражают дисфункцию в лобной кортикальной и гиппокампальной цепях. Пациенты с шизофренией также демонстрируют патологию гиппокампа, такую как уменьшение объема гиппокампа, уменьшения размера нейронов и дисфункциональная гиперактивность. Дисбаланс возбуждения и торможения в этих зонах головного мозга также был документально подтвержден у пациентов с шизофренией, предполагая, что лекарственные средства, нацеленные на ингибирующие механизмы, могут являться терапевтическими. См. Напр., Guidotti et al. *Psychopharmacology* 180: 191-205, 2005; Zierhut, *Psych. Res. Neuroimag.* 183:187-194,

2010; Wood et al. *NeuroImage* 52:62-63, 2010; Vinkers et al. *Expert Opin. Investig. Drugs* 19:1217-1233, 2009; Young et al. *Pharmacol. Ther.* 122:150-202, 2009.

[0116] Животные модели служат в качестве важного ресурса для разработки и оценки видов лечения шизофрении. Признаки, которые характеризуют шизофрению в животных моделях, обычно распространяются на шизофрению у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в таких животных моделях будет прогностической для эффективности у людей. В данной области известны различные животные модели шизофрении.

[0117] Одной животной моделью шизофрении является длительная обработка метионином. Получающие метионин мыши демонстрируют недостаточную экспрессию GAD67 в лобной коре и гиппокампе аналогично тому, что было зарегистрировано в головном мозге подвергнутых вскрытию пациентов с шизофренией. Они также демонстрируют преимпульсное ингибирование испуга и дефицит социального взаимодействия (Tremonlizzo et al. *PNAS*, 99: 17095-17100, 2002). Еще одной животной моделью шизофрении является обработка крыс ацетатом метилазоксиметанола (МAM). Беременным самкам крыс вводят МAM (20 мг/кг, внутрибрюшинно) на 17 день беременности. Обработка МAM повторяет процесс развития патологии в шизофреноморфные фенотипы в потомстве, включая анатомические изменения, поведенческий дефицит и измененная обработка нейронной информации. Более конкретно, обработанные МAM крысы демонстрируют пониженную плотность парвальбумин-положительных ГАМК-эргических интернейронов в участках префронтальной коры и гиппокампа. В поведенческих тестах обработанные МAM крысы демонстрируют сниженное латентное торможение. Латентное торможение представляет собой поведенческий феномен, когда уменьшается познание о стимуле, воздействию которого подвергали ранее с каким-либо последствием. Считается, что эта тенденция игнорировать ранее безвредные стимулы и уменьшать формирование ассоциации с такими стимулами предотвращает сенсорную перегрузку. Низкое латентное торможение является показателем психоза. Латентное торможение можно тестировать у крыс следующим образом. Крыс делят на две группы. Одну группу в нескольких

испытаниях предварительно подвергают звуковому воздействию. В другой группе воспроизведения звука нет. Затем обе группы подвергают процедуре выработки слухового условного рефлекса в связи с переживанием страха, в котором такой же звук воспроизводят одновременно с болевым раздражителем, напр., ударом электрического тока в ногу. Впоследствии обеим группам воспроизводят звук и отслеживают изменение двигательной активности крыс во время воспроизведения звука. После выработки условного рефлекса в связи с переживанием страха крысы реагируют на воспроизведение звука с сильно уменьшенной двигательной активностью. Однако группа, которую подвергали воздействию звука перед периодом выработки условного рефлекса, демонстрирует сильное латентное торможение: подавление двигательной активности в ответ на воспроизведение звука снижается. Обработанные МАМ крысы, напротив, демонстрируют ослабленное латентное торможение. То есть звуковое воздействие перед процедурой выработки условного рефлекса в связи с переживанием страха не имеет значительного эффекта при подавлении выработки условного рефлекса в связи с переживанием страха (см. Lodge et al. *J. Neurosci.* 29:2344-2354, 2009). Такие животные модели шизофрении можно использовать для анализа эффективности способов и композиций изобретения при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

[0118] Обработанные МАМ крысы демонстрируют значительно усиленный двигательный ответ (или аберрантную двигательную активность) на введение низких доз D-амфетамина. Обработанные МАМ крысы также демонстрируют значительно большее число спонтанно активированных дофаминовых (DA) нейронов вентральной покрышечной области. Есть основания полагать, что эти результаты являются следствием чрезмерной активности гиппокампа, потому что у обработанных МАМ крыс инактивация (напр., посредством введения в vHipp блокатора натриевых каналов, тетродотоксина (ТТХ), обработанным МАМ крысам) вентральной области гиппокампа (vHipp) подвергала полному обратному развитию повышенную активность популяции DA нейронов, а также нормализовала активизированное индуцированное амфетамином локомоторное поведение. Считается,

что в основе усиленного ответа на амфетамин у обработанных МММ животных и психоза у пациентов с шизофренией лежит корреляция дисфункции гиппокампа и гиперреактивности системы DC. См. Lodge D. J. et al. *Neurobiology of Disease* (2007), 27(42), 11424-11430. Использование обработанных МММ крыс в вышеописанном исследовании может быть пригодным для использования в анализе эффективности способов и композиций настоящего изобретения при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Например, способы и композиции этого изобретения можно оценить с применением обработанных МММ животных в аспекте их влияния на регуляцию центральной области гиппокампа (vHipp), на увеличенную активность популяции DA нейронов и на гиперактивный двигательный ответ на амфетамин у обработанных МММ животных.

[0119] У обработанных МММ крыс дисфункция гиппокампа (HPC) приводит к гиперактивности дофаминовой системы. Бензодиазепин-позитивный аллостерический модулятор (PAM), селективный для $\alpha 5$ -субъединицы GABA_A-рецептора, SH-053-2'F-R-CH₃, протестировали на его влияние на работу гиппокампа (HPC). Также исследовали действие SH-053-2'F-R-CH₃ на гиперактивный двигательный ответ на амфетамин у обработанных МММ животных. $\alpha 5$ GABAAR PAM уменьшает число спонтанно активных DA нейронов вентральной покрышечной области (VTA) у обработанных МММ крыс до уровней, наблюдаемых у крыс, обработанных физиологическим раствором хлорида натрия (контрольная группа), как при системном введении, так и инфузии непосредственно в вентральную область HPC. Более того, нейроны HPC как у обработанных физиологическим раствором хлорида натрия, так и у обработанных МММ животных демонстрируют ослабленные кортикальные вызванные ответы после обработки $\alpha 5$ GABAAR PAM. В дополнение, усиленный двигательный ответ на амфетамин, наблюдаемый у обработанных МММ крыс, уменьшается после обработки $\alpha 5$ GABA_AR PAM. См. Gill K. M et al. *NeuroPsychopharmacology* (2011), 1-9. Использование обработанных МММ крыс в вышеописанном исследовании может быть пригодным для использования в настоящем изобретении для анализа эффективности способов и композиций изобретения в лечении шизофрении или биполярного расстройства (в

частности, мании). Например, способы и композиции этого изобретения можно оценить с применением обработанных МАМ животных в аспекте их влияния на работу гиппокампа (НРС) и на гиперактивный двигательный ответ на амфетамин у обработанных МАМ животных.

[0120] Введение МАМ беременным крысам на 15 день развития эмбриона (E15) существенно ухудшает пространственную память или способность изучать пространственное расположение четырех предметов в радиальном восьмирукавном лабиринте у потомства. В дополнение, на 17 день развития эмбриона (E17) обработанные МАМ крысы способны достигать уровня эффективности контрольных крыс в начальных стадиях тренировки, но не способны обрабатывать и извлекать пространственную информацию при введении 30-минутной задержки, что указывает на значительное ухудшение рабочей памяти. См. Gourevitch R. et al. (2004). *Behav. Pharmacol*, 15, 287-292. Такие животные модели шизофрении можно использовать для анализа эффективности способов и композиций изобретения при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

[0121] Еще одной животной моделью, пригодной для этого изобретения, является индуцированное апоморфином лазание (AIC) и стереотипное поведение (AIS) у мышей. Агенты вводят мышам на уровне желаемых доз (напр., посредством внутрибрюшинного введения). Впоследствии, напр., через тридцать минут, экспериментальным мышам вводят апоморфин (напр., 1 мг/кг сек). Через пять минут после инъекции апоморфина синдром обнюхивания-грызения-вылизывания (стереотипное поведение) и лазающее поведение, индуцированное апоморфином, оценивают в баллах и регистрируют для каждого животного. Считывания показателей можно повторять каждые 5 мин в течение 30-мин сеанса тестирования. Оценки для каждого животного суммируются в течение 30-минутной тестовой сессии для каждого синдрома (стереотипное поведение и лазание). Если эффект достиг по меньшей мере 50% ингибирования, значение ID50 (доверительный интервал 95%) рассчитывается с использованием расчета нелинейных наименьших квадратов с обратным предсказанием. Средние оценки лазающего и стереотипного

поведения могут быть выражены в виде процента контрольных значений, наблюдаемых у обработанных носителем (напр., обработанных физиологическим раствором хлорида натрия) мышей, которые получают апоморфин. См. Grauer S. M. et al. *Psychopharmacology* (2009) 204, 37-48. Эту мышиную модель можно использовать для анализа эффективности способов и композиций изобретения при лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

[0122] Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении шизофрении также может быть оценена в животных моделях шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании), а также у больных людей с шизофренией, с применением множества когнитивных тестов, известных в данной области, как обсуждалось выше.

Боковой амиотрофический склероз (ALS)

[0123] Это изобретение дополнительно предоставляет способы лечения ALS с использованием композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение когнитивной функции у пациентов с ALS. В некоторых вариантах осуществления лечение включает замедление или задержку прогрессирования ALS. В некоторых вариантах осуществления лечение включает уменьшение скорости ухудшения когнитивной функции, связанного с ALS. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования ALS. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с ALS. В некоторых вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. Способы и композиции можно использовать для пациентов-людей в клинических вариантах применения при лечении ALS. Дозой композиции и интервалом между введением доз для способа, как описано в данном документе, является интервал, который является безопасным и эффективным в этих вариантах применения.

[0124] Помимо дегенерации двигательных нейронов, ALS характеризуется дегенерацией нейронов энториальной коры и

гиппокампа, дефицитом памяти и гипервозбудимостью нейронов в различных областях головного мозга, таких как кора.

[0125] Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении ALS или когнитивного нарушения, связанного с ALS, также может быть оценена в животных моделях ALS, а также у больных людей с ALS, с применением множества когнитивных тестов, известных в данной области, как обсуждалось выше.

Когнитивное нарушение, связанное с лечением рака

[0126] Это изобретение дополнительно предоставляет способы лечения когнитивного нарушения, связанного с лечением рака, с использованием композиций леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает улучшение когнитивной функции у пациентов с когнитивным нарушением, связанным с лечением рака. В некоторых вариантах осуществления лечение включает замедление или задержку прогрессирования когнитивного нарушения, связанного с лечением рака. В некоторых вариантах осуществления лечение включает уменьшение скорости ухудшения когнитивной функции, ассоциированной с когнитивным нарушением, связанным с лечением рака. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования когнитивного нарушения, связанного с лечением рака. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, ассоциированных с когнитивным нарушением, связанным с лечением рака. Способы и композиции можно использовать для пациентов-людей в клинических вариантах применения при лечении когнитивного нарушения, связанного с лечением рака. Дозой композиции и интервалом между введением доз для способа, как описано в данном документе, является интервал, который является безопасным и эффективным в этих вариантах применения.

[0127] Виды терапии, которые используются в лечении рака, включающие химиотерапию, лучевую терапию или их комбинации, могут вызывать когнитивное нарушение у пациентов в таких функциях, как память, обучение и внимание. Основой для данной

формы когнитивного нарушения, которая может сохраняться в течение десятилетий, являются цитотоксичность и другие неблагоприятные побочные действия на головной мозг видов противораковой терапии. (Dietrich et al. *Oncologist* 13:1285-95, 2008; Soussain et al. *Lancet* 374:1639-51, 2009).

[0128] Когнитивное нарушение после противораковой терапии отражает дисфункцию в лобной кортикальной и гиппокампальной цепях, которые являются обязательными для нормальной когнитивной деятельности. В животных моделях воздействие химиотерапией либо облучением неблагоприятно воздействует на исследуемую эффективность когнитивной деятельности, конкретно зависящей от этих систем головного мозга, особенно гиппокампа (Kim et al. *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang et al. *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Таким образом, лекарственные средства, нацеленные на эти кортикальную и гиппокампальную системы, могли бы быть нейропротективными у пациентов, получающих противораковую терапию, и эффективными при лечении симптомов когнитивного нарушения, которое может продолжаться после вмешательств, используемых в качестве противораковой терапии.

[0129] Животные модели служат в качестве важного ресурса для разработки и оценки видов лечения когнитивного нарушения, связанного с лечением рака. Признаки, которые характеризуют когнитивное нарушение, связанное с лечением рака в животных моделях, обычно распространяются на когнитивное нарушение, связанное с лечением рака у людей. Таким образом, ожидается, что эффективность в таких животных моделях будет прогностической для эффективности у людей. В данной области известны различные животные модели когнитивного нарушения, связанного с лечением рака.

[0130] Примеры животных моделей когнитивного нарушения, связанного с лечением рака, включают обработку животных антинеопластическими агентами, такими как циклофосфамид (СУР), или облучением, напр., гамма-лучами ^{60}Co . (Kim et al. *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang et al. *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Затем когнитивная функция животных моделей

когнитивного нарушения, связанного с лечением рака, может быть протестирована когнитивными тестами для анализа эффективности способов и композиций изобретения при лечении когнитивного нарушения, связанного с лечением рака. Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении когнитивного нарушения, связанного с лечением рака, а также больных людей с когнитивным нарушением, связанным с лечением рака, с применением множества когнитивных тестов, известных в данной области, изучали, как обсуждалось выше.

Болезнь Паркинсона (PD)

[0131] Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой неврологическое расстройство, характеризующееся уменьшением произвольных движений. По сравнению с нормальным индивидуумом, у больного имеет место уменьшение двигательной активности и более медленные произвольные движения. Пациент имеет характерное «маскообразное» лицо, тенденцию спешить при ходьбе, согнутую позу и генерализованную мышечную слабость. Имеется типичная ригидность пассивных движений по типу «свинцовой трубы». Еще одним важным признаком заболевания является тремор конечностей, возникающей в покое и уменьшающийся во время движений.

[0132] Болезнь Паркинсона, этиология которой неизвестна, относится к группе наиболее распространенных двигательных расстройств, называемой паркинсонизм, который поражает приблизительно одного человека из тысячи. Эти прочие расстройства, объединенные в группу под названием паркинсонизм, могут быть следствием вирусной инфекции, сифилиса, атеросклероза и травмы и воздействия токсических химических веществ и наркотиков. Тем не менее, считается, что неприемлемая потеря синаптической стабильности может привести к разрушению нейронных цепей и к заболеваниям головного мозга. Результат ли это генетики, использования лекарственных средств, возрастной дисфункцией нейронных взаимодействий, она считается основной причиной многих неврологических заболеваний, таких как PD (Myrre van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214).

[0133] Независимо от причины заболевания, основной

патологической особенностью является дегенерация дофаминергических клеток в базальных ганглиях, особенно в substantia nigra. Вследствие преждевременной смерти дофаминсодержащих нейронов в substantia nigra, наиболее крупная структура базальных ганглиев, striatum, будет иметь сокращенное количество импульсов из substantia nigra, приводя к уменьшению высвобождения дофамина. Понимание лежащей в основе патологии привело к внедрению первого успешного лечения, которое может облегчить болезнь Паркинсона. Практически все подходы к терапии заболевания основаны на возмещении дофамина. Лекарственные средства, используемые в настоящее время при лечении, могут превращаться в дофамин после пересечения гематоэнцефалического барьера либо они могут усилить синтез дофамина и уменьшить его разрушение. К сожалению, это не помогает при основном патологическом событии, дегенерации клеток в substantia nigra. Болезнь продолжает прогрессировать, и часто через определенный промежуток времени лечение возмещением дофамина будет терять эффективность.

[0134] Это изобретение предоставляет способы лечения PD с применением композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования PD. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с PD. В некоторых вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивное нарушение. Например, способы и композиции раскрытия можно использовать для улучшения двигательных/когнитивных нарушений, характерных для болезни Паркинсона. Более того, способы и композиции раскрытия могут быть полезными для лечения нарушения памяти, характерного для болезни Паркинсона.

[0135] Для PD существует ряд животных моделей. Иллюстративные животные модели PD включают резерпиновую модель, метамфетаминовую модель, 6-гидроксидофаминовую (6-OHDA) модель, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидроксипиридиновую (MPTP) модель,

модель на основе введения параквата (PQ)-манеба, ротеноновую модель, 3-нитротирозиную модель и генетические модели с применением трансгенных мышей. Трансгенные модели включают мышей, которые сверхэкспрессируют α -синуклеин, экспрессируют человеческие мутантные формы α -синуклеина, или мышей, которые экспрессируют мутации LRRK2. См. Обзор этих моделей Ranjita B. et al. (Ranjita B. et al. *BioEssays* 2002, 24, 308-318). Дополнительная информация об этих животных моделях легко доступна в Jackson Laboratories (см. также <http://research.jax.org/grs/parkinsons.html>), а также в многочисленных публикациях, раскрывающих использование этих валидированных моделей.

[0136] Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении PD или когнитивного нарушения, связанного с PD, можно оценить на любых из вышеуказанных животных моделях PD, а также у больных людей с PD, с применением множества когнитивных тестов, известных в данной области, как обсуждалось выше.

Аутизм

[0137] «Аутизм», как используется в данном документе, относится к расстройству аутистического спектра, характеризующемуся нарушением развития нейронов, приводящему к нарушенному социальному взаимодействию и коммуникации посредством ограниченного и повторяющегося поведения. «Расстройство аутистического спектра» относится к группе нарушений развития, которая включает: аутизм; синдром Аспергера; первазивное расстройство развития неуточненное (PDD-NOS или атипичный аутизм); синдром Ретта; и дезинтегративное расстройство детского возраста.

[0138] Аутизм представляет собой нарушение нейроразвития, характеризующиеся дисфункцией в трех основных поведенческих измерениях: повторяющееся поведение, социальный дефицит и когнитивный дефицит. Область повторяющегося поведения включает компульсивное поведение, необычные привязанности к объектам, жесткую приверженность рутинным упражнениям или ритуалам и

повторяющиеся двигательные маньеризмы, такая как стереотипии и самостимулирующее поведение. Сфера социального дефицита включает дефицит реципрокных социальных взаимодействий, потерю зрительного контакта, сниженную способность вести беседу и нарушенные навыки повседневного общения. Когнитивный дефицит может включать речевые нарушения. Аутизм представляет собой инвалидизирующее неврологическое расстройство, которое поражает тысячи американцев и охватывает несколько подтипов с различными предполагаемыми причинами и несколькими документально подтвержденными приносящими улучшение видами лечения. Расстройства аутистического спектра могут присутствовать при рождении или могут иметь более позднее начало, например, в возрасте двух или трех лет. Для аутизма нет четких биологических маркеров. Диагностика расстройства производится с учетом степени, которой ребенок соответствует по поведенческому синдрому, который характеризуется плохими коммуникативными способностями, особенностями социального и когнитивного потенциала, а также маладаптивными поведенческими моделями. Одной из лежащих в основе причин аутизма считают дисфункцию в нейронном взаимодействии (Myrre van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214).

[0139] Это изобретение предоставляет способы лечения аутизма с применением композиции пролонгированного высвобождения леветирацетам изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования аутизма. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с аутизмом. В некоторых вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивный дефицит. Например, способы и композиции раскрытия можно использовать для улучшения двигательного/когнитивного дефицита, характерного для аутизма.

Задержка умственного развития

[0140] Задержка умственного развития представляет собой генерализованное расстройство, характеризующиеся значительно ослабленной когнитивной функцией и дефицитом адаптивного

поведения. Задержку умственного развития часто определяют как показатель умственного развития менее 70. К числу основных причин задержки умственного развития относятся врожденные причины. Дисфункция в нейронном взаимодействии также считается одной из лежащих в основе причин задержки умственного развития (Myrrhe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214).

[0141] В некоторых случаях задержка умственного развития включает, но без ограничения, синдром Дауна, велокардиофасциальный синдром, алкогольный синдром плода, синдром хрупкой X-хромосомы, синдром Клайнфельтера, нейрофиброматоз, врожденный гипотиреоз, синдром Вильямса, фенилкетонурию (PKU), синдром Смита-Лэмбли-Опитца, синдром Прадера-Вилли, синдром Фелан-МакДермид, синдром Моуата-Вильсона, цилиопатию, синдром Лоу и X-сцепленная задержка умственного развития, тип Сидериуса. Синдром Дауна представляет собой расстройство, которое включает комбинацию врожденных пороков, включая некоторую степень задержки умственного развития, характерные черты лица и часто сердечные дефекты, частые инфекции, проблемы со зрением и слухом и другие проблемы со здоровьем. Синдром хрупкой X-хромосомы является преобладающей формой наследственной задержки умственного развития, возникающей с частотой 1 на 4000 мужчин и 1 на 8000 женщин. Синдром также характеризуется задержкой умственного развития, гиперактивностью, синдромом дефицита внимания и аутично-подобным поведением. Эффективного лечения синдрома хрупкой X-хромосомы нет.

[0142] Настоящее изобретение предусматривает лечение умеренной задержки умственного развития, задержки умственного развития средней степени тяжести, тяжелой задержки умственного развития, глубокой задержки умственного развития и задержки умственного развития неуточненной степени тяжести. Такая задержка умственного развития может быть, но не обязательно, связана с хромосомными изменениями (например, синдром Дауна вследствие трисомии по 21 паре хромосом), наследственностью, беременностью и перинатальными проблемами и другими тяжелыми

психическими расстройствами. Это изобретение предоставляет способы лечения задержки умственного развития с применением композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования задержки умственного развития. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с задержкой умственного развития. В некоторых вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивный дефицит/нарушение. Например, способы и композиции раскрытия можно использовать для улучшения двигательных/когнитивных нарушений, характерных для задержки умственного развития.

[0143] Для задержки умственного развития были разработаны несколько животных моделей. Например, для синдрома хрупкой X-хромосомы была разработана мышинная модель с нокаутированным геном. Синдром хрупкой X-хромосомы представляет собой общую форму задержки умственного развития, вызванную отсутствием белка FMR1, FMRP. Идентифицированы два гомолога FMRP, FXR1P и FXR2P. FXR2P показывает высокую экспрессию в головном мозге и яичках, как FMRP. Предполагается, что и Fxr2- и Fmr1-нокаутные мыши, и Fmr1/Fxr2 двойные нокаутные мыши являются полезными моделями для задержки умственного развития, такой как синдром хрупкой X-хромосомы. См. Bontekoe C. J. M. et al. *Hum. Mol. Genet.* 2002, 11 (5): 487-498. Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении задержки умственного развития или когнитивного дефицита/нарушения, связанного с задержкой умственного развития, может быть оценена в этих мышинных моделях и других животных моделях, разработанных для задержки умственного развития, а также у больных людей с задержкой умственного развития, с применением множества когнитивных тестов, известных в данной области, как обсуждалось выше.

Компульсивное поведение (обсессивно-компульсивное расстройство)

[0144] Обсессивно-компульсивное расстройство («OCD»)

представляет собой психическое патологическое состояние, которое наиболее часто характеризуется навязчивыми, повторяющимися нежелательными мыслями (обсессиями), приводящим к компульсивному поведению и умственным действиям, которые индивидум чувствует вынужденным выполнять (компульсиям). Современные эпидемиологические данные показывают, что OCD является четвертым наиболее распространенным психическим расстройством в Соединенных Штатах. Некоторые исследования говорят о том, что распространенность OCD составляет от одного до трех процентов, хотя распространенность клинически распознанного OCD значительно ниже, что указывает на то, что многим людям с расстройством не могут поставить диагноз. Пациенты с OCD часто выявляются психологом, психиатром или психоаналитиком согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам, диагностическим критериям 4-го издания (DSM-IV-TR) (2000), которые включают характеристики обсессий и компульсий. Характеристики обсессии включают: (1) повторяющиеся и неотвязные мысли, импульсы или образы, которые испытываются как навязчивые и которые вызывают выраженное беспокойство или дистресс; мысли, импульсы или образы, не являющиеся просто чрезмерным беспокойством о реальных проблемах; и (3) человек пытается игнорировать или подавлять такие мысли, импульсы или образы или нейтрализовать их какой-либо другой мыслью или действием. Человек признает, что навязчивые мысли, импульсы или образы являются продуктом его собственного разума и не основаны на реальности. Характеристики компульсии включают: (1) повторяющееся поведение или умственные действия, которые человек чувствует побужденными выполнять в ответ на навязчивую идею, или в соответствии с правилами, которые должны жестко соблюдаться; (2) поведение или умственные действия направлены на предотвращение или уменьшение дистресса или предотвращение некоторого пугающего события или ситуации; однако это поведение или умственные поступки на самом деле не связаны с проблемой или они чрезмерны.

[0145] Индивидуумы с OCD обычно выполняют задачи (или компульсию), чтобы освободиться от тревоги, связанной с

навязчивой идеей. Повторяющееся поведение, такое как мытье рук, подсчет, проверка или уборка часто выполняются с надеждой предотвратить навязчивые мысли или заставить их уйти. Выполнение этих «ритуалов», однако, предоставляет лишь временное облегчение. У людей с OCD также может быть диагностирован спектр других психических расстройств, таких как генерализованное тревожное расстройство, нервная анорексия, паническая атака или шизофрения.

[0146] Одной из основных причин обсессивного расстройства считается дисфункция в нейронном взаимодействии (Myrre van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214). Исследования предполагают, что OCD может быть связано с аномальными уровнями нейротрансмиттера, называемого серотонином. Лечение OCD первой линии состоит из поведенческой терапии, когнитивной терапии и лекарственных средств. Лекарственные средства для лечения включают ингибиторы обратного захвата серотонина (SRI), такие как пароксетин (Seroxat™, Paxil®, Xetanor™, ParoMerck™, Rexetin™), сертралин (Zoloft®, Stimuloton™), флуоксетин (Prozac®, Bioxetin™), эсциталопрам (Lexapro®) и флувоксамин (Luvox®), а также трициклические антидепрессанты, в частности кломипрамин (Anafranil®). В лечении также используют бензодиазепины. Однако до 40-60% пациентов не реагируют адекватно на терапию SRI, а даже большая часть пациентов не испытывает полной ремиссии своих симптомов.

[0147] Это изобретение предоставляет способы лечения OCD с применением композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования OCD. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с OCD. В некоторых вариантах осуществления симптомом, подлежащим лечению, является когнитивный дефицит. Например, способы и композиции раскрытия можно использовать для лечения когнитивного дефицита

при OCD и/или для улучшения когнитивной функции у пациентов с OCD. Для OCD была разработана крысиная модель, сенсibilизированная квинпиолом. Компульсивное проверяющее поведение сенсibilизированных квинпиолом крыс подвержено прерыванию, что является признаком, характерным для компульсий ОКР. Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении OCD, или когнитивного дефицита, связанного с OCD, может быть оценена в этой крысиной модели и других животных моделях, разработанных для OCD, а также у больных людей с OCD, с применением множества когнитивных тестов, известных в данной области, как обсуждалось выше.

Зависимость от психоактивных веществ

[0148] Зависимость от психоактивных веществ (напр., наркотическая зависимость, алкогольная зависимость) представляет собой психическое расстройство. Зависимость от психоактивных веществ не вырабатывается мгновенно при воздействии вещества, которым злоупотребляют. Скорее, она включает в себя множество сложных нейронных адаптаций, которые развиваются с разными временными интервалами, варьирующими от часов до дней и месяцев (Kauer J. A. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, 8, 844-858). Путь к зависимости от психоактивных веществ обычно начинается с добровольного использования одного или нескольких контролируемых веществ, таких как наркотики, барбитураты, метамфетамины, алкоголь, никотин и любое из множества других таких контролируемых веществ. Со временем, при длительном использовании контролируемого вещества (веществ), добровольная способность воздерживаться от контролируемого вещества (веществ) нарушается вследствие воздействия длительного использования на функцию мозга и, следовательно, на поведение. Так таковая, зависимость от психоактивных веществ в общем характеризуется компульсивным пристрастием, влечением и использованием наркотика, которое сохраняется даже вопреки негативным последствиям. Пристрастие может отражать изменения в лежащей в основе нейробиологии пациента, которые, вероятно, должны решаться целенаправленным образом, если необходимо получить выздоровление. Во многих случаях зависимость от психоактивных

веществ также характеризуется симптомами отмены, которые для некоторых веществ являются жизнеугрожающими (напр., спирт, барбитураты), а в других привести к значительным патологическим нарушениям (которые могут включать тошноту, рвоту, лихорадку, головокружение и обильное потоотделение), дистрессу и снижению способности к выздоровлению. Например, одним из таких зависимостей от психоактивных веществ является алкоголизм, также известный как алкогольная зависимость. Алкоголизм в первую очередь характеризуется четырьмя симптомами, которые включают пристрастие, потерю контроля, физическую зависимость и толерантность. Эти симптомы также могут характеризовать зависимость от регулируемых веществ. Пристрастие к алкоголю, а также других контролируемых веществ часто столь же сильно, как и потребность в пище или воде. Таким образом, алкоголик может продолжать пить, несмотря на серьезные семейные, связанные со здоровьем и/или юридические последствия.

[0149] Недавняя работа, изучающая действие злоупотребления алкоголем, центральными стимуляторами и опиатами на центральную нервную систему (ЦНС), продемонстрировала множество неблагоприятных эффектов, связанных с психическим здоровьем, включая вызванные веществом нарушения в когнитивной деятельности. См. Nyberg F. *Cognitive Impairments in Drug Addicts*, Chapter 9. В нескольких лабораториях и клиниках наблюдали значительные повреждения функции мозга вследствие этих препаратов. Среди вредных последствий злоупотребления психоактивными веществами на мозг являются те, которые способствуют ускоренному старению. Наблюдение, которому в последние годы уделялось особое внимание, состоит в том, что у хронических потребителей наркотиков проявляются выраженные нарушения в областях мозга, связанных с исполнительными функциями и функцией памяти. Заметная нейроадаптация, вызванная психоактивными препаратами, вызывающими привыкание, такими как алкоголь, центральные стимуляторы и опиаты, включает уменьшенный нейрогенез в субгранулярной зоне (SGZ) гиппокампа. Действительно, было высказано предположение, что снижение уровня нейрогенеза у взрослых в SGZ может изменить функцию гиппокампа

таким образом, что оно способствует рецидиву и поддержанию аддиктивного поведения. Это также повышает вероятность того, что снижение нейрогенеза может способствовать когнитивному дефициту, вызванному этими злоупотребляемыми препаратами.

[0150] Это изобретение предоставляет способы лечения зависимости от психоактивных веществ с применением композиции леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессирования зависимости от психоактивных веществ. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, уменьшение интенсивности или замедление прогрессирования одного или более симптомов, связанных с зависимостью от психоактивных веществ. В некоторых вариантах осуществления симптом, подлежащий лечению, представляет собой когнитивное нарушение. Например, способы и композиции раскрытия можно использовать для лечения когнитивного нарушения и/или для улучшения когнитивной функции у пациентов с зависимостью от психоактивных веществ.

[0151] Для исследования зависимости от психоактивных веществ разработали несколько животных моделей. Например, для изучения нейробиологии алкоголизма разработана генетически выведенная Marchigian Sardinian предпочитающая алкоголь (msP) крысиная модель. См. Ciccocioppo R. et al. *Substance addiction Biology* 2006, 11, 339-355. Эффективность способов и композиций этого изобретения при лечении зависимости от психоактивных веществ или когнитивного нарушения, связанного с зависимостью от психоактивных веществ, также может быть оценена в животных моделях зависимости от психоактивных веществ, а также у больных людей с зависимостью от психоактивных веществ с применением множества когнитивных тестов, известных в данной области, как обсуждалось выше.

[0152] Надлежащие способы введения композиций пролонгированного высвобождения изобретения будут также зависеть, например, от возраста пациента, является ли пациент активным или неактивным во время введения, является ли пациент когнитивно ослабленным во время введения, или степени нарушения.

В некоторых вариантах осуществления композицию леветирацетама пролонгированного высвобождения изобретения вводят пациенту перорально, напр., путем проглатывания. В некоторых вариантах осуществления перорально вводимую композицию вводят с применением устройства для пролонгированного высвобождения.

[0153] Рядовому специалисту в данной области должно быть понятно, что композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть адаптированы и модифицированы так, как это подходит для адресованного варианта применения, и что композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть использованы в других подходящих вариантах применения, и что такие другие добавления и модификации не будут выходить за пределы его объема правовых притязаний.

[0154] Это изобретение будет лучше понятно из следующих далее Экспериментальных Подробностей. Однако специалисту в данной области должно быть четко понятно, что конкретные обсуждаемые способы и результаты являются только иллюстрацией изобретения, которое описано более полно в следующих далее вариантах осуществления.

Примеры

Пример 1: способ получения композиций пролонгированного высвобождения, содержащих 190 мг леветирацетама

Таблица 1

Ингредиент	Функция	Таблетка А (мг/ таблетка)	Таблетка В (мг/ таблетка)	Таблетка С (мг/ таблетка)
Леветирацетам в качестве основы	API	190,0	190,0	190,0
Гипромеллоза (Methocel™ CR)	Матрице-образующее вещество	300,0	-	-
Гипромеллоза (Methocel™ Premium CR)	Матрице-образующее вещество	-	300,0	300,0
Коллоидный	Способ-	1,2	1,2	1,2

Диоксид кремния	стывающее скольжению вещество			
Силикатизи- рованная Микрокристал- лическая Целлюлоза ProSolv™ HD90	Разбавитель	102,8	102,8	-
Encompress, безводный дикальцийфосфат	Разбавитель	-	-	102,8
Стеарат магния	Смазывающее вещество	6,0	6,0	6,0
Итого		600	600	600

[0155] Следуя способу, приведенному для примера на блок-схеме фигуры 1, получили три таблетки А, В и С пролонгированного высвобождения, содержащие 190 мг леветирацетама, как показано в таблице 1. Также может быть использован способ, приведенный для примера на блок-схеме фигуры 9. Коротко, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу ProSolv™ SMCC HD90 (или Encompress, безводный дикальцийфосфат) просеивают через сито-деагломератор с ячейками #30 США, а затем смешивают с коллоидным диоксидом кремния (16-квартный V-образный смеситель; 75 об±5 об). Затем перемешанный образец пропускают через круглый импеллер 1601 (экран 2A024R). 190 мг леветирацетама и гипромеллозы 2208 (Methocel™ K15M Premium CR) (или Methocel™ K100M Premium CR) также просеивают через сито-деагломератор с ячейками #30 США, а затем смешивают в наклонном конусном смесителе 1 фут³ (250 об±5 об) с измельченной силикатизированной микрокристаллической целлюлозой ProSolv™ HD90 и коллоидным диоксидом кремния. Затем этот перемешанный образец пропускают через круглый импеллер 1601 (экран 2A024R), а затем смешивают в наклонном конусном смесителе 1 фут³ (125 об±5 об) с просеянным

стеаратом магния (HyQual®) (просеянным через сито-деагломератор с ячейками #30 США). Перемешанные образцы прессуют в таблетки. Необязательно, таблетки дополнительно покрывают пленочной оболочкой с покрытием на основе гипромеллозы (на основе НРМС), таким как система нанесения покрытия в виде сплошной пленки Opadry®.

Пример 2: Профиль растворения композиций пролонгированного высвобождения, содержащих 190 мг леветирацетама

[0156] Таблица 2 ниже показывает профиль растворения для таблетки А пролонгированного высвобождения 190 мг леветирацетама таблицы 1.

Таблица 2

Тест	Результаты (Время: Процент растворения)
Растворение	1 час: 29% 3 час: 51% 12 час: 92%

Когда таблетку А пролонгированного высвобождения помещают во множество концентраций EtOH в 0,1 N HCL, чрезмерного высвобождения дозы не наблюдается.

Пример 3: способ получения композиций пролонгированного высвобождения, содержащих 220 мг леветирацетама

Таблица 3

Ингредиент	Функция	Таблетка D (мг/таблетка)	Таблетка E (мг/таблетка)
Леветирацетам	API	220,0	220,0
Гипромеллозы (Methocel™ K15M CR)	Матрицеобразующее вещество	280,0	347,5
Коллоидный Диоксид кремния	Способствующее скольжению вещество	1,2	1,4
Силикатизи-	Разбавитель	92,8	119,2

роvanная			
Микрокристал-			
лическая			
Целлюлоза			
ProSolv™ HD90			
Стеарат магния	Смазывающее	6,0	6,7
	вещество		
Итого		600	695

[0157] Следуя способу, приведенному для примера на блок-схеме фигуры 1, получили две таблетки D и E пролонгированного высвобождения, содержащие 220 мг леветирацетама, как показано в таблице 3. Также может быть использован способ, приведенный для примера на блок-схеме фигуры 9. Коротко, силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу ProSolv™ SMCC HD90 (или Encompress, Безводный дикальцийфосфат) просеивают через сито-деагломератор с ячейками #30 США, а затем смешивают с коллоидным диоксидом кремния (16-квартный V-образный смеситель; 75 об±5 об). Затем перемешанный образец пропускают через круглый импеллер 1601 (экран 2A024R). 220 мг леветирацетама и гипромеллозы 2208 (Methocel™ K15M Premium CR) (или Methocel™ K100M Premium CR) также просеивают через сито-деагломератор с ячейками #30 США, а затем смешивают в наклонном конусном смесителе 1 фут³ (250 об±5 об) с измельченной силикатизированной микрокристаллической целлюлозой ProSolv™ HD90 и коллоидным диоксидом кремния. Затем этот перемешанный образец пропускают через круглый импеллер 1601 (экран 2A024R), а затем смешивают в наклонном конусном смесителе 1 фут³ (125 об±5 об) с просеянным стеаратом магния (HyQual®) (просеянным через сито-деагломератор с ячейками #30 США). Перемешанные образцы прессуют в таблетки. Необязательно, таблетки дополнительно покрывают пленочной оболочкой с покрытием на основе гипромеллозы (на основе HPMС), таким как система нанесения покрытия в виде сплошной пленки Opadry®.

Пример 4: Профиль растворения композиций пролонгированного

высвобождения, содержащих 220 мг Леветирацетама

[0158] Таблица 4 ниже показывает профиль растворения для таблетки D пролонгированного высвобождения 220 мг леветирацетама таблицы 3.

Таблица 4

Тест	Результаты (Время: Процент растворения)
Растворение	1 час: 28%
	3 час: 49%
	12 час: 91%

Когда таблетку D пролонгированного высвобождения помещают во множество концентраций EtOH в 0,1 N HCL, чрезмерного высвобождения дозы не наблюдается.

Пример 5: Оценка фармакокинетики композиций 190 мг леветирацетама пролонгированного высвобождения у собак

Обзор

[0159] Цель этого исследования состоит в сборе образцов для изучения фармакокинетики новых готовых форм с пролонгированным высвобождением леветирацетама (190 мг) у самцов собак после перорального введения. Таблица 1 предоставляет описание трех готовых форм, использованных в этом исследовании (190 мг таблетки A, B и C).

Животные

[0160] В этих исследованиях использовали тридцать не подвергавшихся ранее экспериментам самцов чистокровных собак породы бигль из колонии Covance Stock. Перед введением дозы животных акклиматизировали в условиях исследования приблизительно в течение трех дней. При введении дозы животные весили 8,4-12,8 кг, а их возраст составлял 1-2 года. Во время периода акклиматизации и тестирования всех животных помещали в отдельных клетках из нержавеющей стали, за исключением периодов смешивания в соответствии со стандартными инструкциями Covance. Если не указано иное, для введения дозы предоставляли сертифицированный корм для собак Harlan Teklad 2021, 21% белка, ad libitum. Ежедневно предоставляли свежую воду ad libitum. Регулирование окружающих параметров в помещении для животных

устанавливали, чтобы поддерживать температуру 68-79°F, относительную влажность 50±20% и цикл 12 часов свет/12 часов темнота. При необходимости 12-часовой темный цикл прерывали для проведения процедур исследования.

Дизайн исследования

[0161] В этом исследовании использовали пять групп собак (N=6 в группе). Таблетку 250 мг леветирацетама немедленного высвобождения (LEV IR) вводили по схеме 250 мг перорально BID (общая доза составляет 500). Таблетку 500 мг леветирацетама пролонгированного высвобождения (LEV XR) вводили в виде однократной пероральной дозы, составляющей 500 мг. Таблетки А, В и С вводили в виде однократных пероральных доз, составляющих 190 мг. Фармакокинетические образцы плазмы собирали до приема дозы, через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 13 (собирая только LEV IR), 18, 24 и 48 часов после введения дозы. Для LEV IR 12-часовой образец крови собирали непосредственно перед введением второй дозы.

Таблица 5: Обзор Дизайна исследования

Группа	Количество самцов животных	Тестируемый вариант	Путь введения Дозы	Намеченный Уровень Дозы (мг/таблетка)
1	6	LEV-IR	Пероральная таблетка	250
2	6	LEV-XR	Пероральная таблетка	500
3	6	Таблетка А	Пероральная таблетка	190
4	6	Таблетка В	Пероральная таблетка	190
5	6	Таблетка С	Пероральная таблетка	190

IR немедленное высвобождение.

XR Пролонгированное высвобождение.

Примечания: Животные в группе 1 получали две таблетки по 250 мг, приблизительно через 12 часов (общая доза 500 мг). Животные

в группах 2–5 получали единственную таблетку.

Аналитические Методы

[0162] Анализ образцов проводили с применением принадлежащего Covance обобщенного метода и аналогичного внутреннего стандарта. Метод соответствующим образом корректировали для конкретного тестируемого варианта, используемого в исследовании. Сбор данных и хроматографическую интерпретацию выполняли в Analyst, а системой управления лабораторной информацией (LIMS), которую использовали в исследовании, является Watson.

Уровни Поглощения и Плазмы

[0163] Сравнение LEV IR и LEV XR: LEV IR вводили по схеме 250 мг перорально BID (общая суточная доза 500 мг). LEV XR вводили в виде однократной пероральной дозы, составляющей 500 мг. На основе средней C_{\max} плазмы и $AUC_{0-\infty}$ общее воздействие леветирацетама на собак аналогично у обеих готовых форм (Фигура 2, таблица 6). T_{\max} плазмы более раннее у готовой формы IR (диапазон 0,25–2,00 ч; среднее 1,00 ч), чем у готовой формы XR (диапазон 2,00–4,00 ч; среднее 3,33 ч). Очевидный период полувыведения леветирацетама в плазме в среднем составлял $3,50 \pm 0,273$ ч и $4,23 \pm 0,590$ ч в готовых формах LEV IR и LEV XR, соответственно.

[0164] 190 мг таблетки А, В и С: 190 мг таблетки А, В и С таблицы 1 вводили в виде однократных пероральных доз, составляющих 190 мг. Наибольшее воздействие леветирацетама достигалось с таблетками А (Фигура 2, таблица 6); C_{\max} плазмы и $AUC_{0-\infty}$ в среднем составляли 8650 ± 1440 нг/мл и 90000 ± 27200 нг·ч/мл, соответственно. T_{\max} плазмы в общем колебалось от 2,00 до 4,00 часов. Очевидный период полувыведения леветирацетама в плазме в среднем составлял $4,15 \pm 1,26$ ч.

Таблица 6: Фармакокинетические параметры плазмы, собранной у самцов собак после перорального введения леветирацетама

Животное	C_{\max}	C_{\max}/D	T_{\max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$AUC_{0-\infty}/D$	$t_{1/2}$
Номер	Группа (нг/мл)	((нг/мл)/мг)	(ч)	(ч·нг/мл)	(ч·нг/мл)	мл)/мг)	(ч)

<u>250 мг BID (LEV-IR)</u>								
112515	1	29200	58,4	0,50	247000	247000	493	3,32
113624	1	23200	46,4	0,25	237000	237000	474	3,45
113626	1	31400	62,8	0,25	302000	302000	604	3,44
113648	1	38100	76,2	2,00	277000	277000	554	3,15
113627	1	24300	48,6	2,00	280000	280000	560	3,83
113614	1	24500	49,0	1,00	214000	214000	428	3,82
	Среднее	28500	56,9	1,00	259000	259000	519	3,50
	CO	5710	11,4	0,822	32400	32400	64,8	0,273
<u>500 мг (LEV-XR)</u>								
113637	2	36900	73,8	4,00	218000	218000	436	3,73
113643	2	25000	50,0	2,00	265000	265000	531	5,19
113646	2	31600	63,2	4,00	302000	302000	604	4,16
112513	2	35400	70,8	2,00	317000	317000	634	3,74
113638	2	24900	49,8	4,00	230000	230000	460	4,69
113615	2	44300	88,6	4,00	287000	287000	574	3,89
	Среднее	33000	66,0	3,33	270000	270000	540	4,23
	CO	7490	15,0	1,03	39600	39600	79,1	0,590
<u>190 мг (таблетка А)</u>								
112417	3	9900	52,1	2,00	122000	122000	644	3,51
113636	3	10100	53,2	4,00	108000	108000	571	3,94
113616	3	7740	40,7	2,00	125000	NR	NR	NR
113613	3	7310	38,5	2,00	53100	53100	280	6,36
113618	3	7000	36,8	2,00	75600	75600	398	3,23
112516	3	9820	51,7	4,00	90600	90600	477	3,69
	Среднее	8650	45,5	2,67	95900	90000	474	4,15
	CO	1440	7,58	1,03	28200	27200	143	1,26

AUC_{0-t}	Площадь под кривой времени концентрации в плазме до последнего времени взятия образца с измеряемыми концентрациями
AUC_{0-inf}	Площадь под кривой времени концентрации в плазме до бесконечности,
AUC_{0-inf}/D	Зависимая от дозы площадь под кривой времени концентрации в плазме до бесконечности,
C_{max}	Максимальная концентрация в плазме
C_{max}^D	Зависимая от дозы максимальная концентрация в плазме
h	часы,
IR	Немедленное высвобождение
NR	Не сообщалось
SD	Стандартное отклонение
T_{max}	Время до максимальной концентрации
$t_{1/2}$	Наблюдаемый период полувыведения,
XR	Пролонгированное высвобождение

[0165] Наибольшее общее воздействие леветирацетама у собак достигалось с готовыми формами LEV XR и LEV IR. Из 190 мг таблеток А, В и С наибольшее общее воздействие леветирацетама у собак достигалось с 190 мг таблеткой А. На основе средних значений зависящих от дозы C_{max} и AUC_{0-inf} плазмы воздействие леветирацетама, достигаемое при 190 мг таблетке А, составляло приблизительно 69% и 88%, соответственно, от воздействия, достигаемого с готовой формой LEV XR, и 80% и 91%, соответственно, от воздействия, достигаемого с готовой формой LEV IR.

Пример 6: Оценка фармакокинетики композиций 220 мг леветирацетама пролонгированного высвобождения у собак

Обзор

[0166] Цель этого исследования состоит в сборе образцов для изучения фармакокинетики новых готовых форм с пролонгированным высвобождением леветирацетама (220 мг) у самцов собак после перорального введения. Таблица 3 предоставляет описание двух готовых форм, использованных в этом исследовании (220 мг таблетки D и E).

Животные

[0167] В этих исследованиях использовали восемнадцать не подвергавшихся ранее экспериментам самцов чистокровных собак породы бигль из колонии Covance Stock. Перед введением дозы животных акклиматизировали в условиях исследования приблизительно в течение трех дней. При введении дозы животные весили 7,6–11,7 кг, а их возраст составлял приблизительно 1 год. Во время периода акклиматизации и тестирования всех животных помещали в отдельных клетках из нержавеющей стали за исключением периодов смешивания в соответствии со стандартными инструкциями Covance. Если не указано иное, для введения дозы предоставляли сертифицированный корм для собак Harlan Teklad 2021, 21% белка, ad libitum. Ежедневно предоставляли свежую воду ad libitum. Регулирование окружающих параметров в помещении для животных устанавливали, чтобы поддерживать температуру 68–79°F, относительную влажность 50±20% и цикл 12 часов свет/12 часов

темнота. При необходимости 12-часовой темный цикл прерывали для проведения процедур исследования.

Дизайн исследования

[0168] В этом исследовании использовали три группы собак (N=6 в группе). LEV XR вводили в виде однократной пероральной дозы, составляющей 500 мг. Таблетки D и E 220 мг вводили в виде однократных пероральных доз, составляющих 220 мг. Фармакокинетические образцы плазмы собирали до приема дозы (т.е. 0), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 и 48 часов после введения дозы. См. Таблицу 7.

Таблица 7: Обзор Дизайна исследования

Группа	Количество самцов животных	Тестируемый вариант	Путь введения дозы	Намеченный Уровень Дозы (мг/таблетка)
1	6	LEV-XR	Пероральная таблетка	500
2	6	Таблетка D	Пероральная таблетка	220
3	6	Таблетка E	Пероральная таблетка	220

XR Пролонгированное высвобождение.

Примечание: Животные получали единственную таблетку.

Аналитические Методы

[0169] Анализ образцов проводили с применением принадлежащего Covance обобщенного метода и аналогичного внутреннего стандарта. Метод соответствующим образом корректировали для конкретного тестируемого варианта, используемого в исследовании. Сбор данных и хроматографическую интерпретацию выполняли в Analyst, а системой управления лабораторной информацией (LIMS), которую использовали в исследовании, является Watson.

Уровни Поглощения и Плазмы

[0170] LEV-XR вводили в виде единственной пероральной таблетки в дозе 500 мг; 220 мг таблетки D и E каждую вводили в виде единственной пероральной таблетки в дозе 220 мг. На основе средней C_{\max} плазмы и AUC_{0-t} в зависимости от дозы общее

воздействие леветирацетама на собак аналогично у готовых форм LEV-XR и 220 мг таблетки D (Фигура 3, таблица 8).

Сравнение таблеток LEV XR и 220 мг

[0171] C_{\max} плазмы и $AUC_{0-\infty}$ для 220 мг таблетки D в среднем составляет 10900 ± 2540 нг/мл и 110000 ± 23000 нг·ч/мл, соответственно. T_{\max} плазмы в общем колеблется от 2,00 до 6,00 часов. Очевидный период полувыведения леветирацетама в плазме в среднем составляет $4,41 \pm 0,06$ ч. Средние значения зависимой от дозы C_{\max} плазмы составляют $46,6 \pm 7,37$ и $49,3 \pm 11,5$ нг/мл для LEV-XR и 220 мг таблетки D, соответственно. Значения зависимой от дозы AUC_{0-t} плазмы составляют $452 \pm 67,2$ и 499 ± 104 нг·ч/мл для LEV-XR и 220 мг таблетки D, соответственно.

[0172] T_{\max} плазмы аналогично для LEV XR и 220 мг таблетки D (LEV-XR: диапазон 1,0-3,6 ч; среднее 1,6 ч; 220 мг таблетка D: диапазон 2,0-6,0 ч; среднее 2,7 ч). Очевидный период полувыведения леветирацетама в плазме в среднем составляет $5,16 \pm 1,44$ ч и $4,41 \pm 0,614$ ч для готовых форм LEV XR и 220 мг таблетки D, соответственно.

Таблица 8. Фармакокинетические параметры плазмы, собранной от самцов собак после перорального введения леветирацетама

Группа	Доза (мг)	Объект №	C_{\max}	C_{\max}/D	T_{\max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-t}/D	$AUC_{0-\infty}$	$t_{1/2}$
			(нг/мл)	(нг/мл)/мг	(ч)	(нг·ч/мл)	г	(нг·ч/мл)	(ч)
	500 мг	(LEV XR)							
1	500	113637	25600	51,2	1,0	259000	518	259000	3,75
1	500	113638	23700	47,4	3,6	201000	402	201000	7,17
1	500	113639	28800	57,6	1,0	263000	526	263000	5,21
1	500	113641	19500	39,0	1,0	192000	384	192000	6,35
1	500	113642	19100	38,2	2,0	195000	390	196000	5,01
1	500	113647	23100	46,2	1,0	247000	494	247000	3,44
		N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	23300	46,6	1,6	226000	452	226000	5,16
		SD	3680	7,37	1,1	33500	67,2	33400	1,44
		CV%	15,8	15,8	66,1	14,8	14,9	14,8	28,0
	<u>220 мг (Таблетка D)</u>								
2	220	113700	15300	69,5	6,0	142000	645	142000	4,65
2	220	113814	10400	47,3	2,0	108000	491	108000	3,91

2	220	113817	11400	51,8	2,0	130000	591	NR	NR
2	220	113832	10000	45,5	2,0	104000	473	104000	3,74
2	220	114110	10500	47,7	2,0	96100	437	96200	5,27
2	220	114111	7520	34,2	2,0	79000	359	79000	4,50
		N	6	6	6	6	6	5	5
		Среднее	10900	49,3	2,7	110000	499	106000	4,41
		CO	2540	11,5	1,6	23000	104	23200	4
		CV%	23,4	23,4	61,2	20,9	20,8	21,9	13,9

	Площадь под кривой времени концентрации в плазме до последнего времени
	взятия образца с измеряемыми концентрациями,
AUC _{0-t}	Площадь под кривой времени концентрации в плазме до бесконечности,
AUC _{0-inf}	Зависимая от дозы площадь под кривой времени концентрации в плазме до
AUC _{0-inf/D}	бесконечности,
C _{max}	Максимальная концентрация в плазме
C _{max/D}	Зависимая от дозы максимальная концентрация в плазме
CV%	Коэффициент изменчивости
ч	часы
N	Число животных,
NR	Не сообщалось по причине болезни, определенной в заключительной фазе,
SD	Стандартное отклонение,
T _{max}	Время до максимальной концентрации
t _{1/2}	Наблюдаемый период полувыведения,

[0173] На основе средних значений зависимых от дозы C_{max} плазмы и AUC_{0-t}, воздействие леветирацетама, достигаемое с готовой формой 220 мг таблеткой D, составляют приблизительно 107% и 110%, соответственно, от воздействия, достигаемого с готовой формой LEV XR.

Пример 7: Фаза I исследования влияния пищи на композиции 190 мг и 220 мг леветирацетама пролонгированного высвобождения

[0174] Этот пример описывает двухгрупповое, однократное, двухпериодное, двухфакторное перекрестное исследование влияния пищи на две готовые формы леветирацетама пролонгированного высвобождения, т.е. 190 мг таблетку А таблицы 1 и 220 мг таблетку D таблицы 3.

Цель

[0175] Цель этого исследования состоит в оценке влияния пищи на скорость и степень абсорбции двух готовых форм леветирацетама пролонгированного высвобождения, т.е. на 190 мг

таблетку А таблицы 1 и 220 мг таблетку D таблицы 3.

[0176] Цели готовых форм в стационарном состоянии: Целевой предпочтительный диапазон устанавливают на основе II фазы исследования аМСI человека: между 2,9 и 4,4 мкг/мл. Целевой приемлемый диапазон устанавливают на основе исследования ослабленных возрастом (AI) крыс и фазы II исследования аМСI человека: между 1,9 и 4,4 мкг/мл. См. Фигуру 6.

Дизайн исследования

[0177] Это открытое, рандомизированное, двухгрупповое, однодозовое, двухпериодное, перекрестное исследование влияния пищи. Участвовали пятьдесят шесть (56) здоровых испытуемых. Испытуемых, которые полностью завершили процесс скрининга, помещают в исследовательский центр вечером до получения первой дозы. Испытуемым, которые по-прежнему соответствуют критериям включения/исключения, в утро введения дозы назначается номер испытуемого на основе порядка, в котором они успешно завершают необходимый процесс и процедуры скрининга. Дни введения доз разделяют отмывочным периодом, составляющим по меньшей мере 7 дней.

[0178] Испытуемых случайным образом относили к одной из двух групп:

Группа 1: Испытуемые (n=28), получавшие таблетку А пролонгированного высвобождения таблицы 1 (190 мг).

Лечение А: Таблетка А

Доза=1×190 мг таблетка, вводимая перорально в условиях натощак

Лечение В: Таблетка А

Доза=1×190 мг таблетка, вводимая перорально в условиях питания

Группа 2: Испытуемые (n=28), получавшие таблетку D пролонгированного высвобождения таблицы 3 (220 мг).

Лечение А: Таблетка D

Доза=1×220 мг таблетка, вводимая перорально натощак

Лечение В: Таблетка D

Доза=1×220 мг таблетка, вводимая перорально в условиях питания

[0179] Лечение с питанием: после ночного голодания, по крайней мере, в течение 10 часов, испытуемые начинали потреблять высококалорийную по стандартам Управления по надзору за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) пищу, завтрак с высоким содержанием жиров за 30 минут до введения исследуемого лекарственного средства.

[0180] Лечение натощак: испытуемым вводили дозы после ночного голодания, по крайней мере, в течение 10 часов.

[0181] Каждое введение лекарственного средства отделяли отмывочным периодом, составляющим по меньшей мере 7 дней.

[0182] Каждую дозу вводят перорально вместе с приблизительно 240 мл (8 fl. oz) воды комнатной температуры. После введения дозы питание не допускается до 4 часов после приема дозы. За исключением 240 мл воды комнатной температуры, предоставленных с дозой, нельзя употреблять воду в течение 1 часа перед приемом дозы до 1 часа после приема дозы. Потребление воды соответствовало руководящим принципам в Разделе 5.4.2. За исключением стандартной калорийности согласно FDA, завтрак с высоким содержанием жиров, даваемый во время периода лечения с питанием, питание является одинаковым и распланировано примерно в одно и то же время относительно введения дозы для каждого периода исследования.

[0183] Испытуемых, которых выводили из исследования, не заменяли.

Сущность Клинических Процедур

[0184] Во время каждого периода исследования получали 6 мл образцы крови перед каждым введением дозы и после каждой дозы в определенные моменты времени через 24 часа после введения дозы. В общей сложности у каждого испытуемого должны собрать 34 фармакокинетических образца крови, по 17 образцов в каждый период исследования. Кроме того, отбирали кровь и собирали мочу для клинических лабораторных тестов при скрининге и выходе из

исследования.

[0185] В каждый период исследования испытуемых впускали в исследовательский блок вечером перед введением запланированной дозы. Испытуемых ограничивали исследовательским центром в течение каждого периода исследования до завершения 24-часового сбора крови и других процедур исследования.

Процедуры сбора образцов для фармакокинетического анализа

[0186] Образцы крови (1×6 мл) собирали в полиэтиленовые пробирки с вакуумом, содержащие K_2 -EDTA в качестве консерванта, до приема дозы (0) и через 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 12, 18 и 24 часа после введения дозы.

Сущность биоанализа

[0187] Образцы плазмы анализировали на леветирацетам с применением валидированной процедуры жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии. Метод валидирован для диапазона от 0,05 до 30,0 мкг/мл для леветирацетама на основе анализа 0,200 мл человеческой EDTA-плазмы. Данные хранятся в системе управления лабораторными данными Watson (LIMS; Version 7,2,0,03, Thermo Fisher Scientific).

Фармакокинетический Анализ

[0188] Данные анализировали некомпартментными методами в WinNonlin. Данные концентрация-время ниже границы количественного определения (BLQ) при суммировании данных и в описательной статистике обрабатываются как нулевые. В фармакокинетическом анализе концентрации BLQ обрабатываются как нулевые от времени ноль до времени, в которое наблюдается первая количественно определяемая концентрация; концентрации между двумя измеряемыми элементами данных и/или конечные концентрации BLQ обрабатываются как «отсутствующие». Для всех фармакокинетических и статистических анализов используют фактическое время отбора образцов.

[0189] Рассчитали следующие фармакокинетические параметры: пиковую концентрацию в плазме (C_{max}), время до пиковой концентрации (T_{max}), константу скорости элиминации (λ_z), конечный

период полувыведения ($T_{1/2}$), площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до времени последней количественно определенной концентрации (AUC_{last}) и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нулевого времени, экстраполированного до бесконечности (AUC_{inf}). Кроме того, C_{max} , AUC_{last} , и AUC_{inf} нормализованы по дозе.

[0190] К логарифмически преобразованным фармакокинетическим экспозиционным параметрам, C_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf} , применяли методики анализа дисперсии (ANOVA) и двух односторонних критериев Шуирманна с уровнем значимости 5%. Рассчитывали доверительный интервал 90% для отношения геометрических средних (Тест/Ссылка). Отсутствие действия пищи объявляется, если нижний и верхний доверительные интервалы логарифмически преобразованных параметров находятся в пределах от 80 до 125% (190 мг таблетка А с питанием по сравнению с 190 мг таблеткой А натощак; 220 мг таблетка D с питанием по сравнению с 220 мг таблеткой D натощак). Кроме того, нормализованные по дозе C_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf} сравниваются в условиях голодания и питания для определения пропорциональности дозе. О пропорциональности дозе делают вывод, если нижний и верхний доверительные интервалы нормализованных по дозе, логарифмически преобразованных параметров находятся в пределах от 80 до 125% (220 мг таблетка D натощак по сравнению с 190 мг таблеткой А натощак; 220 мг таблетка D с питанием по сравнению с 190 мг таблеткой А с питанием)

Результаты

[0191] В фармакокинетический и статистический анализ включены данные от 55 больных для группы 1 и 54 больных для группы 2. Средние данные концентрация-время показаны в таблицах 9 и 10 и на фигурах 4 и 5. Результаты фармакокинетического и статистического анализа показаны ниже в таблицах 9-15.

Заключение

Влияние пищи:

[0192] 90% доверительные интервалы для логарифмически преобразованных экспозиционных параметров C_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf} находятся в пределах диапазона от 80% до 125% для доз 190 мг и 220 мг. Наличие пищи не изменяет фармакокинетику доз 190 мг и

220 мг леветирацетама.

Пропорциональность дозе:

[0193] 90% доверительные интервалы для логарифмически преобразованных экспозиционных параметров C_{max}/D , AUC_{last}/D и AUC_{inf}/D находятся в пределах диапазона от 80% до 125% для условий голодания и питания. Воздействие леветирацетама, как измерено посредством C_{max}/D , AUC_{last}/D и AUC_{inf}/D , пропорционально увеличивается от 190 мг (Таблетка А) до 220 мг (Таблетка D).

Моделирование стационарного состояния

[0194] Согласно моделированию стационарного состояния ФК профиля для 190 мг таблетки А, он соответствует целевому приемлемому диапазону, т.е. между 1,9 и 4,4 мкг/мл. См. фигуру 7.

[0195] Согласно моделированию стационарного состояния ФК профиля для 220 мг таблетки D, он соответствует целевому предпочтительному диапазону, т.е. между 2,9 и 4,4 мкг/мл. См. фигуру 8.

Таблица 9: Данные концентрация леветирацетама-время после введения таблетки А пролонгированного высвобождения, 190 мг, в условиях натощак (Группа 1/Лечение А) и таблетки А пролонгированного высвобождения, 190 мг, в условиях питания (Группа 1/Лечение В)

Время (ч)	Группа 1/Лечение А: 190 мг таблетка А, Натощак				Группа 1/Лечение В: 190 мг таблетка А, С питанием			
	n	Среднее (мкг/ мл)	SD (мкг/ мл)	CV (%)	n	Среднее (мкг/ мл)	SD (мкг/мл)	CV (%)
0,00	28	0,00	0,00	NC	27	0,00	0,00	NC
1,00	28	1,46	0,450	30,76	27	0,665	0,351	52,82
2,00	28	1,96	0,535	27,21	27	1,41	0,454	32,20
3,00	28	2,11	0,548	25,93	27	1,86	0,391	21,03
4,00	28	2,15	0,569	26,53	27	2,19	0,443	20,25
4,50	28	2,16	0,549	25,42	27	2,27	0,469	20,70
5,00	28	2,11	0,508	24,08	27	2,34	0,500	21,35

5,50	28	2,08	0,497	23,91	27	2,34	0,519	22,15
6,00	28	2,06	0,445	21,61	27	2,38	0,514	21,58
6,50	28	2,02	0,445	22,07	27	2,39	0,516	21,57
7,00	28	1,99	0,437	21,97	27	2,36	0,472	20,04
8,00	28	1,94	0,451	23,20	27	2,34	0,517	22,13
9,00	28	1,86	0,440	23,64	27	2,30	0,543	23,64
10,00	28	1,81	0,464	25,58	27	2,24	0,568	25,41
12,00	28	1,65	0,402	24,42	27	1,98	0,471	23,74
18,00	28	1,23	0,339	27,62	27	1,24	0,306	24,63
24,00	28	0,888	0,272	30,68	27	0,783	0,212	27,07
32,00	28	0,431	0,140	32,52	27	0,342	0,0991	29,00
48,00	27	0,112	0,0517	46,22	27	0,0798	0,0442	55,39

Примечание: Образцы плазмы анализировали с применением биоаналитического метода с валидированным диапазоном от 0,0500 до 30,0 мкг/мл; концентрации указаны в мкг/мл до 3 значащих цифр; концентрации ниже границы определяемых концентраций приведены к нулю (0,00 мкг/мл) при обобщении данных

NC=не рассчитаны

Таблица 10: Данные концентрация леветирацетама-время после введения таблетки D пролонгированного высвобождения, 220 мг, в условиях натощак (Группа 2/Лечение А) и таблетки D пролонгированного высвобождения, 220 мг, в условиях питания (Группа 2/Лечение В)

Время (ч)	<u>Группа 2/Лечение А:</u> 220 мг таблетка D, Натощак				<u>Группа 2/Лечение В:</u> 220 мг таблетка D, С питанием			
	n	Среднее (мкг/ мл)	SD (мкг/ мл)	CV (%)	n	Среднее (мкг/ мл)	SD (мкг/ мл)	CV (%)
0,00	26	0,00	0,00	NC	28	0,00	0,00	NC
1,00	26	1,94	0,619	31,91	28	0,911	0,681	74,77
2,00	26	2,53	0,645	25,53	28	1,61	0,636	39,41
3,00	26	2,80	0,618	22,08	28	2,16	0,560	25,89
4,00	26	2,86	0,596	20,83	28	2,49	0,558	22,36
4,50	26	2,83	0,553	19,57	28	2,65	0,506	19,07

5,00	26	2,73	0,501	18,33	28	2,78	0,454	16,35
5,50	26	2,70	0,499	18,47	28	2,87	0,474	16,49
6,00	26	2,64	0,487	18,44	28	2,93	0,448	15,32
6,50	26	2,58	0,444	17,23	28	2,94	0,532	18,07
7,00	26	2,48	0,444	17,88	28	2,96	0,471	15,92
8,00	26	2,41	0,444	18,44	28	2,88	0,456	15,82
9,00	26	2,26	0,428	18,93	28	2,83	0,523	18,47
10,00	26	2,22	0,409	18,45	28	2,74	0,587	21,45
12,00	26	2,04	0,382	18,68	28	2,45	0,678	27,69
18,00	26	1,43	0,299	20,95	28	1,44	0,373	25,90
24,00	26	0,998	0,243	24,39	28	0,873	0,261	29,87
32,00	26	0,472	0,138	29,17	28	0,382	0,139	36,41
48,00	26	0,116	0,0442	38,18	28	0,0913	0,0557	61,00

Примечание: Образцы плазмы анализировали с применением биоаналитического метода с валидированным диапазоном от 0,0500 до 30,0 мкг/мл; концентрации указаны в мкг/мл до 3 значащих цифр; концентрации ниже границы определяемых концентраций приведены к нулю (0,00 мкг/мл) при обобщении данных

NC=не рассчитаны

Таблица 11: Фармакокинетические параметры леветирацетама

Параметр	<u>Группа 1/Лечение А:</u>				<u>Группа 1/Лечение В:</u>			
	190 мг таблетка А, Натощак				190 мг таблетка А, С питанием			
	n	Среднее	SD	CV%	n	Среднее	SD	CV%
T_{max} (ч)	28	4,39	2,05	46,71	27	6,93	1,97	28,50
C_{max} (мкг/мл)	28	2,31	0,505	21,83	27	2,53	0,528	20,86
C_{max}/D (мкг/мл/мг)	28	0,0122	0,00266	21,83	27	0,0133	0,00278	20,86
AUC_{last} (ч*мкг/мл)	28	46,40	11,44	24,66	27	46,53	9,352	20,10
AUC_{last}/D (ч*мкг/мл/мг)	28	0,2442	0,06024	24,66	27	0,2449	0,04922	20,10
AUC_{inf} (ч*мкг/мл)	28	47,93	11,63	24,25	27	47,81	9,451	19,77
AUC_{inf}/D (ч*мкг/мл/мг)	28	0,2523	0,06119	24,25	27	0,2516	0,04974	19,77
AUC_{Extrap} (%)	28	3,29	2,52	76,75	27	2,72	1,40	51,57
λ_z (ч ⁻¹)	28	0,0873	0,0114	13,11	27	0,0911	0,0096	10,50
$T_{1/2}$ (ч)	28	8,09	1,17	14,50	27	7,70	0,88	11,39
T_{last} (ч)	28	46,82	4,19	8,94	27	45,64	5,80	12,70
C_{last} (мкг/мл)	28	0,125	0,0661	52,74	27	0,115	0,0605	52,46
Параметр	<u>Группа 2/Лечение А:</u>				<u>Группа 2/Лечение В:</u>			
	220 мг таблетка D, Натощак				220 мг таблетка D, С питанием			
	n	Среднее	SD	CV%	n	Среднее	SD	CV%
T_{max} (ч)	26	4,04	1,25	30,91	28	6,64	1,83	27,55
C_{max} (мкг/мл)	26	3,02	0,569	18,88	28	3,16	0,623	19,73
C_{max}/D (мкг/мл/мг)	26	0,0137	0,00259	18,88	28	0,0143	0,00283	19,73
AUC_{last} (ч*мкг/мл)	26	56,33	10,42	18,49	28	55,27	10,35	18,72

AUC_{last}/D ($\Psi \cdot \text{МКГ}/\text{мл}/\text{мл}$)	26	0,2560	0,04734	18,49	28	0,2512	0,04702	18,72
AUC_{inf} ($\Psi \cdot \text{МКГ}/\text{мл}$)	26	57,68	10,67	18,50	28	56,63	10,53	18,59
AUC_{inf}/D ($\Psi \cdot \text{МКГ}/\text{мл}/\text{мл}$)	26	0,2622	0,04850	18,50	28	0,2574	0,04784	18,59
AUC_{Extrap} (%)	26	2,35	1,10	47,03	28	2,42	1,19	48,97
λ_z (Ψ^{-1})	26	0,0905	0,0123	13,63	28	0,0933	0,0126	13,50
$T_{1/2}$ (Ψ)	26	7,81	1,14	14,59	28	7,56	1,01	13,32
T_{last} (Ψ)	26	48,01	0,06	0,13	28	45,73	5,71	12,48
C_{last} ($\text{МКГ}/\text{мл}$)	26	0,116	0,0442	38,18	28	0,124	0,0640	51,46

Таблица 12: Статистический анализ естественных логарифмически преобразованных системных экспозиционных параметров леветирацетама, сравнивающий таблетку А пролонгированного высвобождения, 190 мг, в условиях питания (Лечение В1) с таблеткой А пролонгированного высвобождения, 190 мг, в условиях натошак (Лечение А1) в группе 1

Зависимая Переменная	Геометрическое Среднее ^a		Отношение (%) ^b Тест/ Ссылка	90% CI ^c		Мощ ность ANOVA CV%
	Тест	Ссыл		Нижний	Верх ний	
ln(C _{max})	2,4777	2,2968	107,88	103,32	112,63	1,0000 9,29
ln(AUC _{last})	45,6972	45,6427	100,12	95,44	105,02	1,0000 10,31
ln(AUC _{inf})	46,9703	47,0059	99,92	95,38	104,68	1,0000 10,02

^a Геометрическое среднее для 190 мг таблетки А, с питанием (Тест-В1) и 190 мг таблетки А, натошак (Ссыл-А1) на основе среднего средних по группам логарифмически преобразованных экспозиционных параметров

^b Отношение (%) = Геометрическое Среднее (Тест) / Геометрическое Среднее (Ссыл)

^c Доверительный интервал 90%

Таблица 13: Статистический анализ естественных логарифмически преобразованных системных экспозиционных параметров леветирацетама, сравнивающий таблетку D пролонгированного высвобождения, 220 мг, в условиях питания (Лечение В2), с таблеткой D пролонгированного высвобождения, 220 мг, в условиях натошак (Лечение А2) в группе 2

Зависимая Переменная	Геометрическое Среднее ^a		Отношение (%) ^b (Тест/ Ссыл)	90% CI ^c		Мощ ность ANOVA CV%
	Тест	Ссыл		Ниж ний	Верх ний	
ln(C _{max})	3,1117	2,9660	104,91	100,3 2	109,72	1,0000 9,43
ln(AUC _{last})	54,5598	55,6286	98,08	94,03	102,30	1,0000 8,86
ln(AUC _{inf})	55,9406	56,9747	98,18	94,21	102,33	1,0000 8,71

^a Геометрическое среднее для 220 мг таблетки D, с питанием

(Тест-В2) и 220 мг таблетки D, натошак (Ссыл-А2) на основе среднего средних по группам логарифмически преобразованных экспозиционных параметров

^b Отношение (%) = Геометрическое Среднее (Тест) / Геометрическое Среднее (Ссыл)

^c Доверительный интервал 90%

Таблица 14: Статистический анализ естественных логарифмически преобразованных системных экспозиционных нормализованных по дозе параметров леветирацетама, сравнивающий таблетку D, 220 мг, пролонгированного высвобождения, в условиях натошак (Лечение А2) с таблеткой А, 190 мг, пролонгированного высвобождения, в условиях натошак (Лечение А1)

Зависимая Переменная	Геометрическое Среднее ^a Тест	Отношение (%) ^b (Тест/Ссыл)	90% CI ^c		Мощность ANOVA	
			Нижний	Верхний	CV%	
ln(C _{max} /D)	0,0135 0,0119	113,39	102,88	124,98	0,9825	21,58
ln(AUC _{last} /D)	0,2518 0,2371	106,22	95,98	117,54	0,9754	22,49
ln(AUC _{inf} /D)	0,2579 0,2452	105,17	95,21	116,16	0,9789	22,07

^a Геометрическое среднее для 190 мг таблетки А, натошак (Тест-А2) и 220 мг таблетки D, натошак (Ссыл-А1) на основе среднего средних по группам значений логарифмически преобразованных экспозиционных параметров

^b Отношение (%) = Геометрическое Среднее (Тест) / Геометрическое Среднее (Ссыл)

^c Доверительный интервал 90%

Таблица 15: Статистический анализ естественных логарифмически преобразованных системных экспозиционных нормализованных по дозе параметров леветирацетама, сравнивающий таблетку D, 220 мг, пролонгированного высвобождения, в условиях питания (Лечение В2) с таблеткой D, 190 мг, пролонгированного высвобождения, в условиях питания (Лечение В1)

Зависимая Переменная	Геометрическое Среднее ^a		Отношен ие (%) ^b (Тест/С сыл)	90% CI ^c		Мощност ь ANOVA CV%	
	Тест	Ссыл		Нижний	Верхний		
ln (C _{max} /D)	0,0141	0,0130	108,14	98,72	118,47	0,9906	20,41
ln (AUC _{last} /D)	0,2472	0,2404	102,82	94,49	111,89	0,9959	18,87
ln (AUC _{inf} /D)	0,2534	0,2472	102,51	94,32	111,42	0,9965	18,61

^a Геометрическое среднее для 220 мг таблетки D, натошак (Тест-В2) и 220 мг таблетки D, натошак (Ref-В1) на основе среднего средних по группам значений логарифмически преобразованных экспозиционных параметров

^b Отношение (%) = Геометрическое Среднее (Тест) / Геометрическое Среднее (Ссыл)

^c Доверительный интервал 90%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения, содержащая:

- a) 220 мг леветирацетама;
- b) 280 мг-350 мг гидроксипропилметилцеллюлозы;
- c) 1,2 мг-1,4 мг коллоидного диоксида кремния;
- d) 92,8 мг-119,2 мг силиконизированной микрокристаллической

целлюлозы;

и

- e) 6,0 мг-6,7 мг стеарата магния.

2. Фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения, содержащая:

- a) 220 мг леветирацетама;
- b) 280 мг гидроксипропилметилцеллюлозы;
- c) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния;
- d) 92,8 мг силиконизированной микрокристаллической

целлюлозы;

и

- e) 6,0 мг стеарата магния.

3. Фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения, содержащая:

- a) 220 мг леветирацетама;
- b) 347,5 мг гидроксипропилметилцеллюлозы;
- c) 1,4 мг коллоидного диоксида кремния;
- d) 119,2 мг силиконизированной микрокристаллической

целлюлозы;

и

- e) 6,7 мг стеарата магния.

4. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 1-3, в которых гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой Methocel™ K15M CR или Methocel™ K100M Premium CR.

5. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 1-3, в которых гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой Methocel™ K15M CR.

- 6. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 1-5,

в которых силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90.

7. Фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения, содержащая:

a) 190 мг леветирацетама;

b) 300 мг гидроксипропилметилцеллюлозы;

c) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния;

d) 102,8 мг силиконизированной микрокристаллической целлюлозы;

и

e) 6 мг стеарата магния.

8. Фармацевтическая композиция пролонгированного высвобождения, содержащая:

a) 190 мг леветирацетама;

b) 300 мг гидроксипропилметилцеллюлозы;

c) 1,2 мг коллоидного диоксида кремния;

d) 102,8 мг безводного дикальцийфосфата;

и

e) 6 мг стеарата магния.

9. Фармацевтическая композиция по п. 7 или 8, в котором гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой Methocel™ K15M CR или Methocel™ K100M Premium CR.

10. Фармацевтическая композиция по п. 7 или 8, в котором гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой Methocel™ K15M CR.

11. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 7, 9 и 10, в котором силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза представляет собой ProSolv™ HD90.

12. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-11, в которой композиция составлена для введения один раз в день.

13. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-11, в которой композиция составлена для введения лекарственной формы один раз в день в виде одной единицы дозы.

14. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-

13, в котором композиция имеет форму таблетки.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, в которой композиция составлена для применения одной таблетки один раз в день.

16. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-15, в которой композиция составлена для перорального введения.

17. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.1-16, в которой композиция не содержит гидрофобный регулирующий скорость полимер.

18. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп. 1-16, в которой композиция не содержит функциональное покрытие.

19. Способ улучшения когнитивных функций у больного, страдающего когнитивным нарушением или с риском его развития, при этом способ включает введение фармацевтической композиции по любому одному из пп. 1-18.

20. Способ по п. 19, в котором пациент страдает от когнитивного нарушения, ассоциированного с расстройством центральной нервной системы (ЦНС), или с риском его развития.

21. Способ по п. 19 или 20, в котором когнитивное нарушение ассоциировано с возрастным когнитивным нарушением.

22. Способ по п. 21, в котором возрастное когнитивное нарушение представляет собой умеренное когнитивное нарушение.

23. Способ по п. 22, в котором умеренное когнитивное нарушение представляет собой амнестическое умеренное когнитивное нарушение.

24. Способ по п. 19 или 20, в котором когнитивное нарушение ассоциировано с деменцией, болезнью Альцгеймера, шизофренией, боковым амиотрофическим склерозом, посттравматическим стрессовым расстройством, лечением рака, биполярным расстройством, задержкой умственного развития, болезнью Паркинсона, аутизмом, компульсивным поведением или зависимостью от психоактивных веществ.

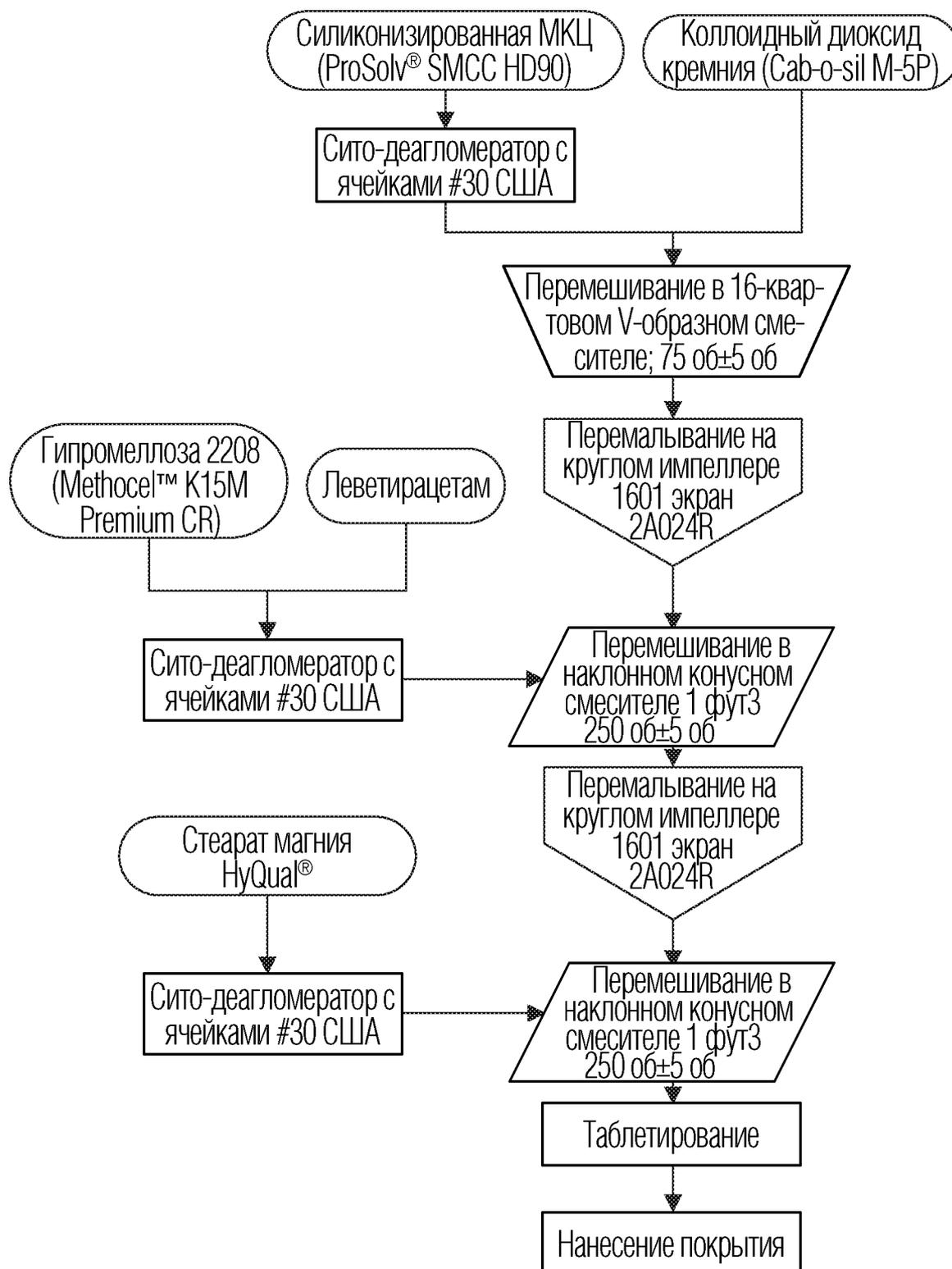
25. Способ лечения умеренного когнитивного нарушения вследствие болезни Альцгеймера у нуждающемся в этом больного человека, при этом способ включает введение фармацевтической композиции по любому одному из пп. 1-18.

26. Способ лечения амнестического умеренного когнитивного нарушения вследствие болезни Альцгеймера у нуждающемся в этом больного человека, при этом способ включает введение фармацевтической композиции по любому одному из пп. 1-18.

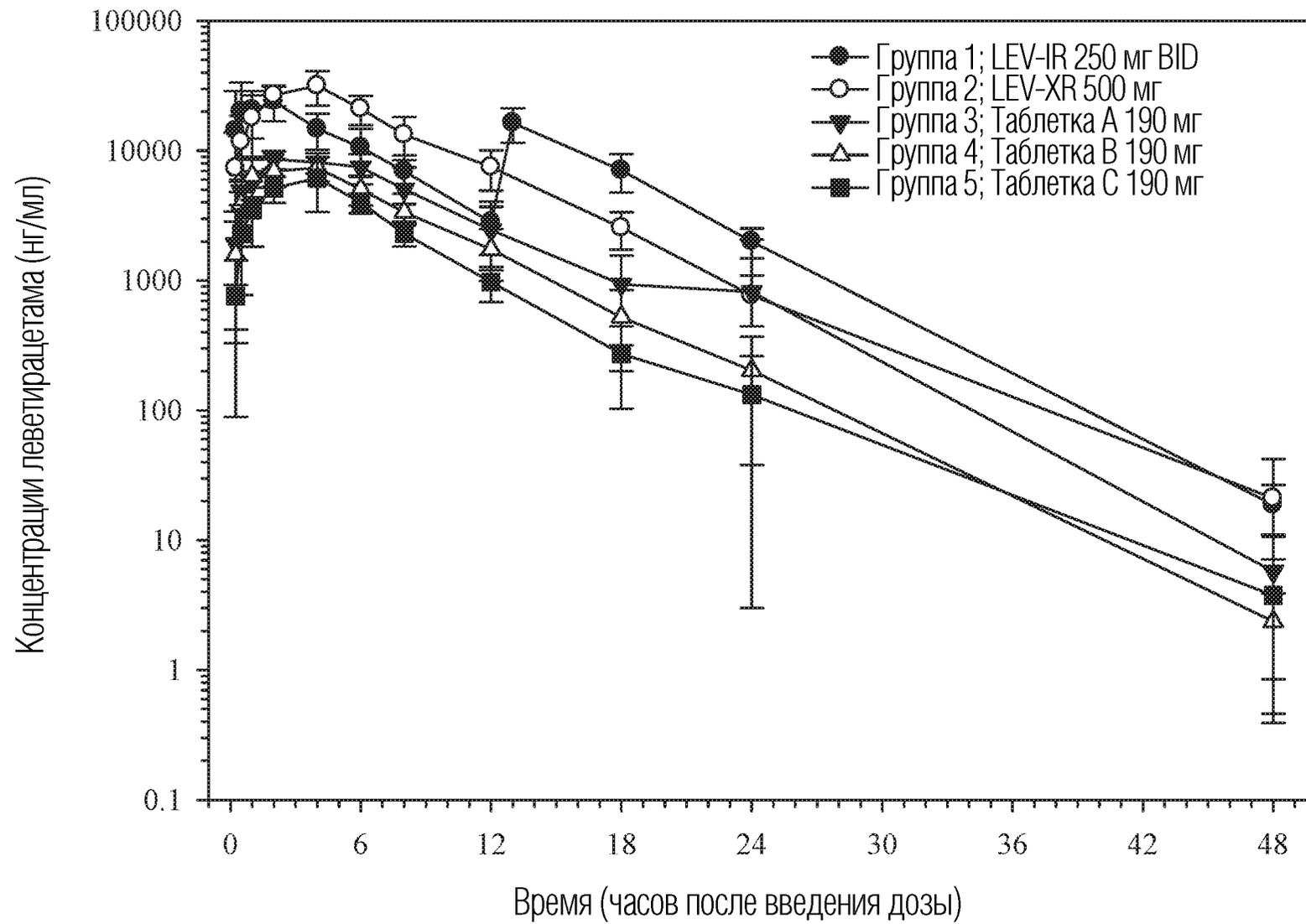
27. Способ замедления прогрессирования умеренного когнитивного нарушения вследствие болезни Альцгеймера у нуждающемся в этом больного человека, при этом способ включает введение фармацевтической композиции по любому одному из пп. 1-18.

28. Способ замедления прогрессирования амнестического умеренного когнитивного нарушения вследствие болезни Альцгеймера у нуждающемся в этом больного человека, при этом способ включает введение фармацевтической композиции по любому одному из пп. 1-18.

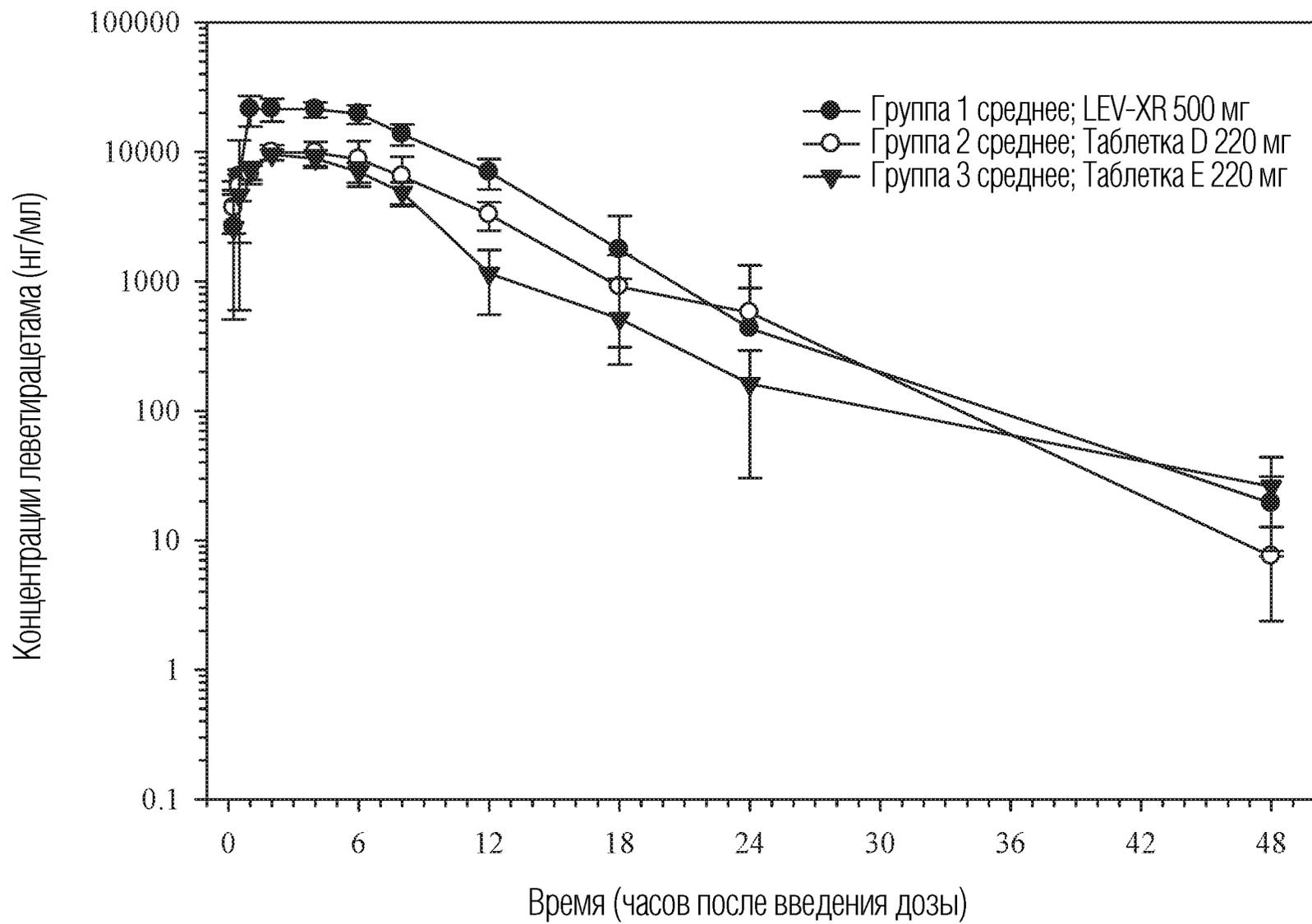
По доверенности



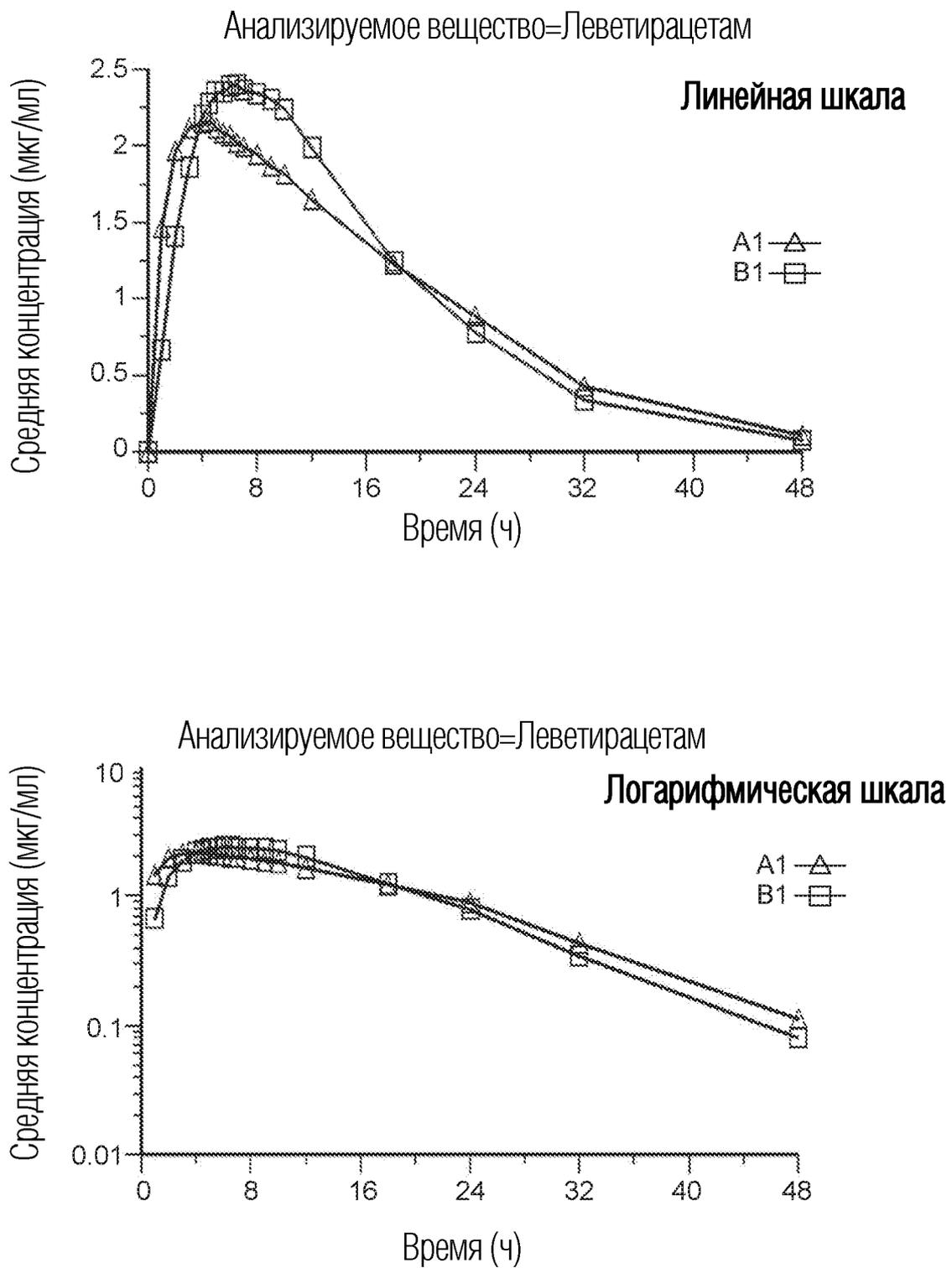
ФИГ. 1



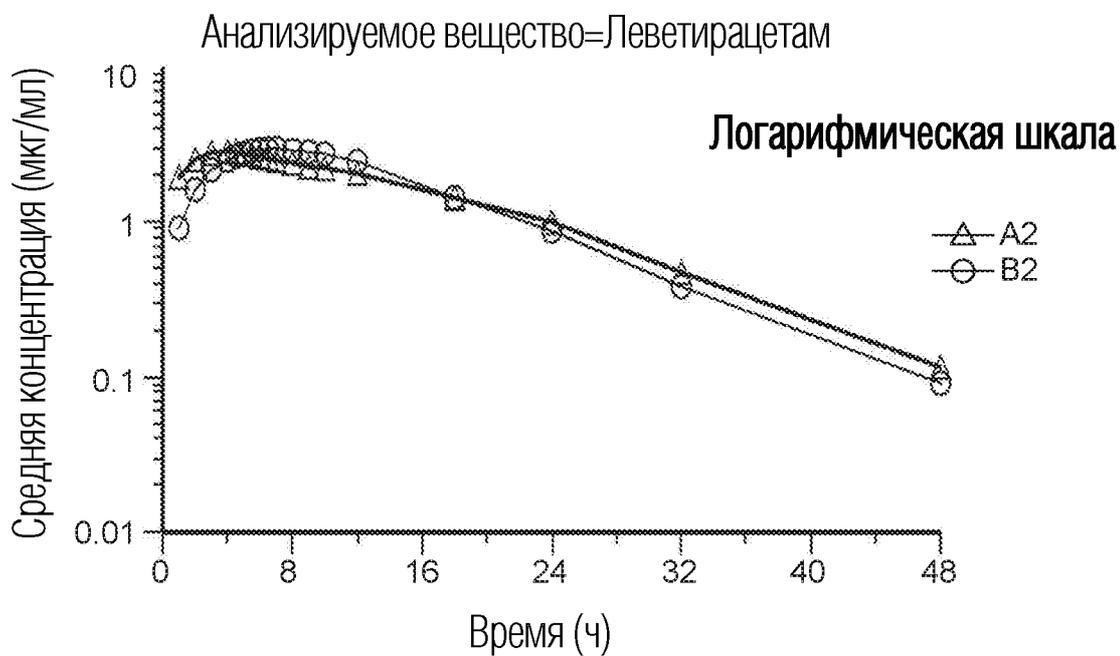
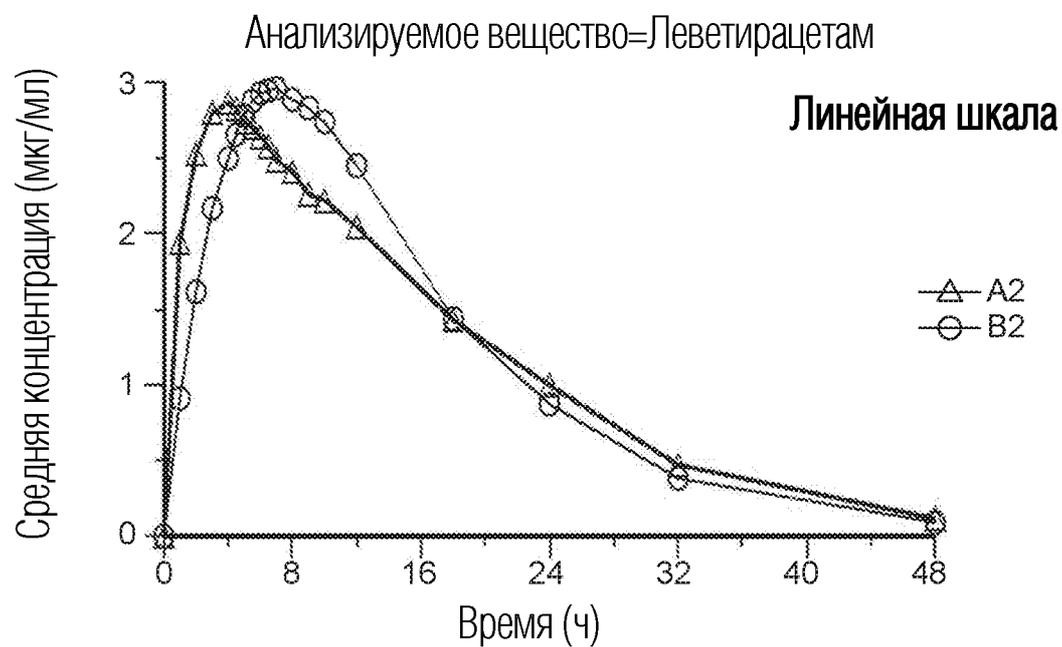
ФИГ. 2



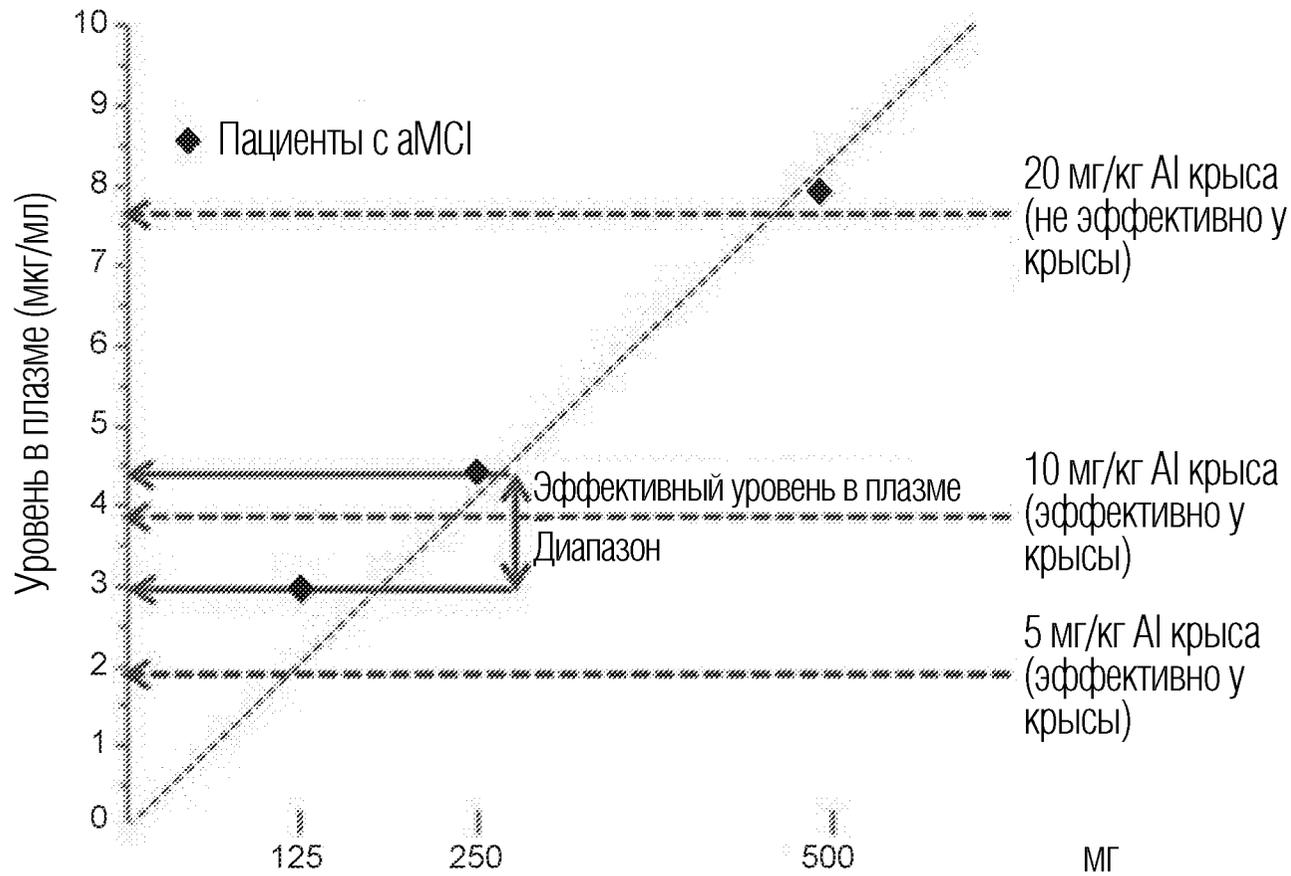
ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5

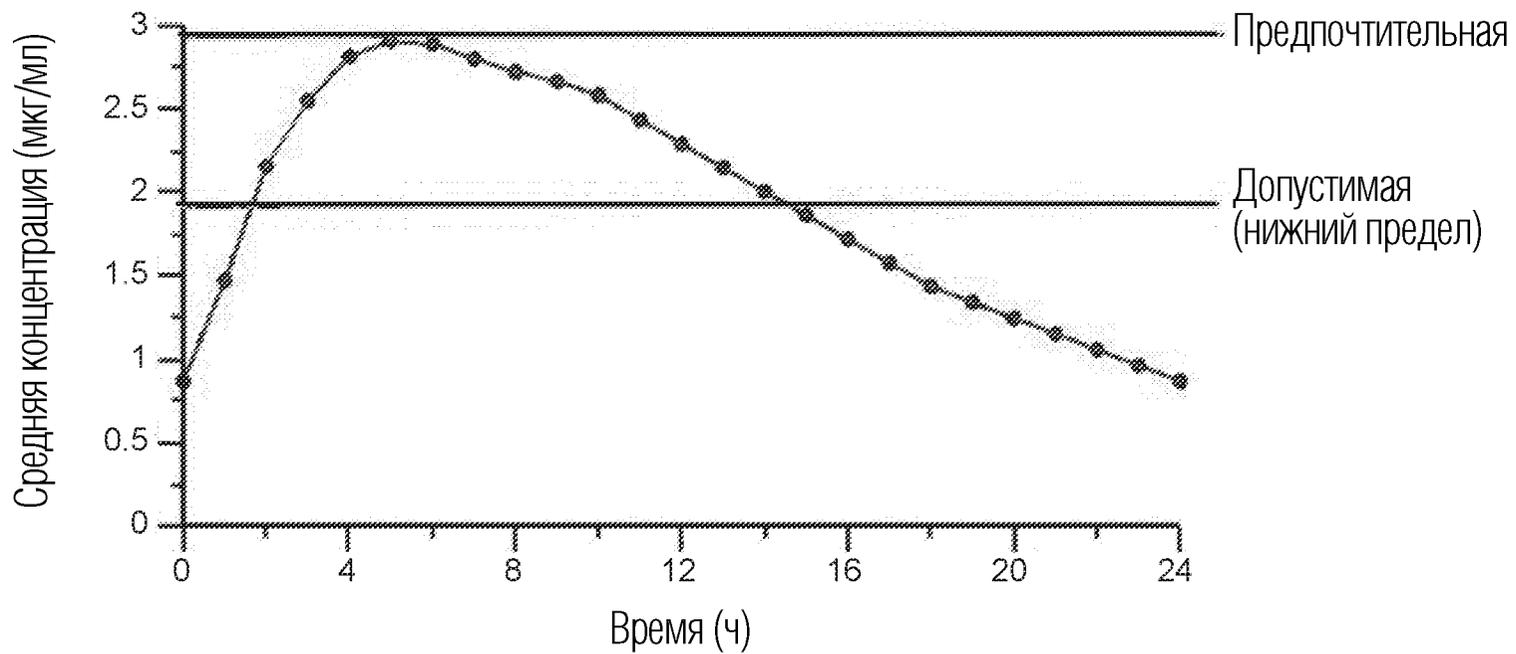


	Наблюдаемая эффективность (мкг/мл)
Крысы с возрастными наруш.	1.9 – 3.9
aMCI	2.9 – 4.4

	Отсутствует эффективность (мкг/мл)
Крысы с возрастными наруш.	7.9
aMCI	8.0

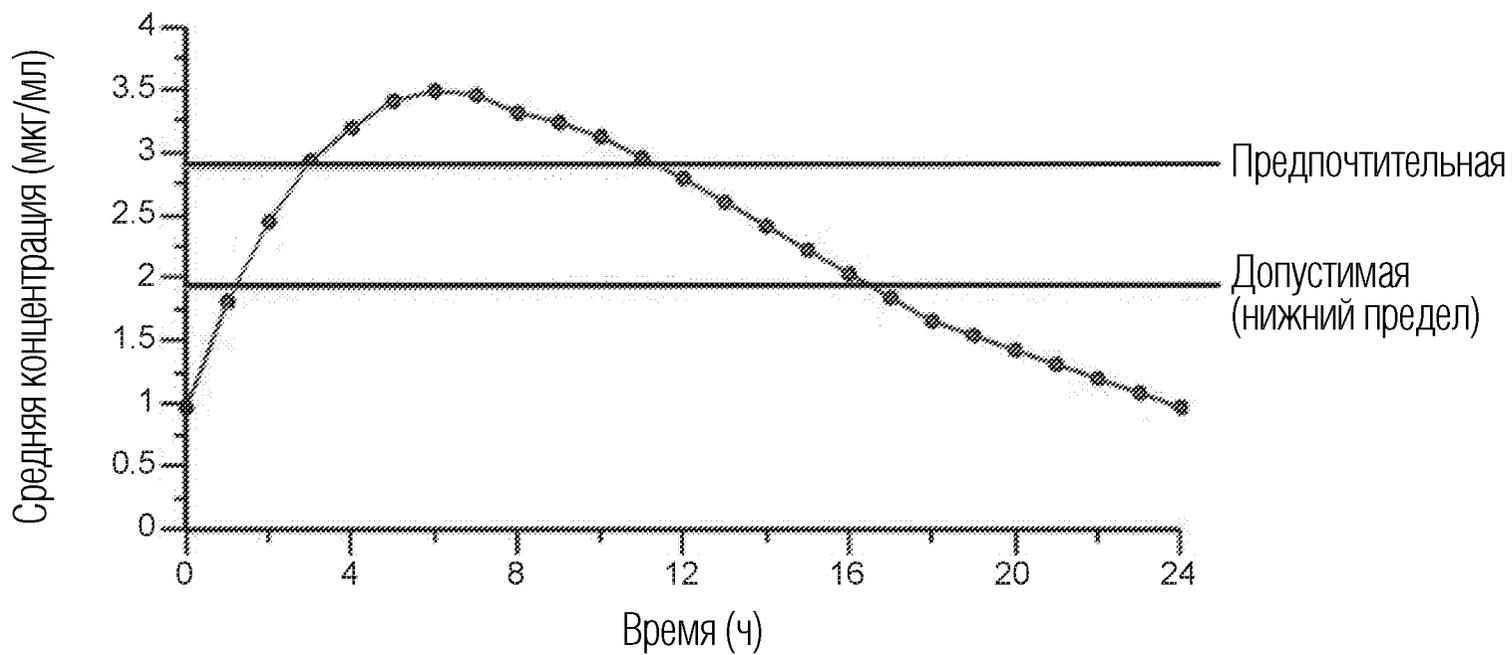
6/9

ФИГ. 6



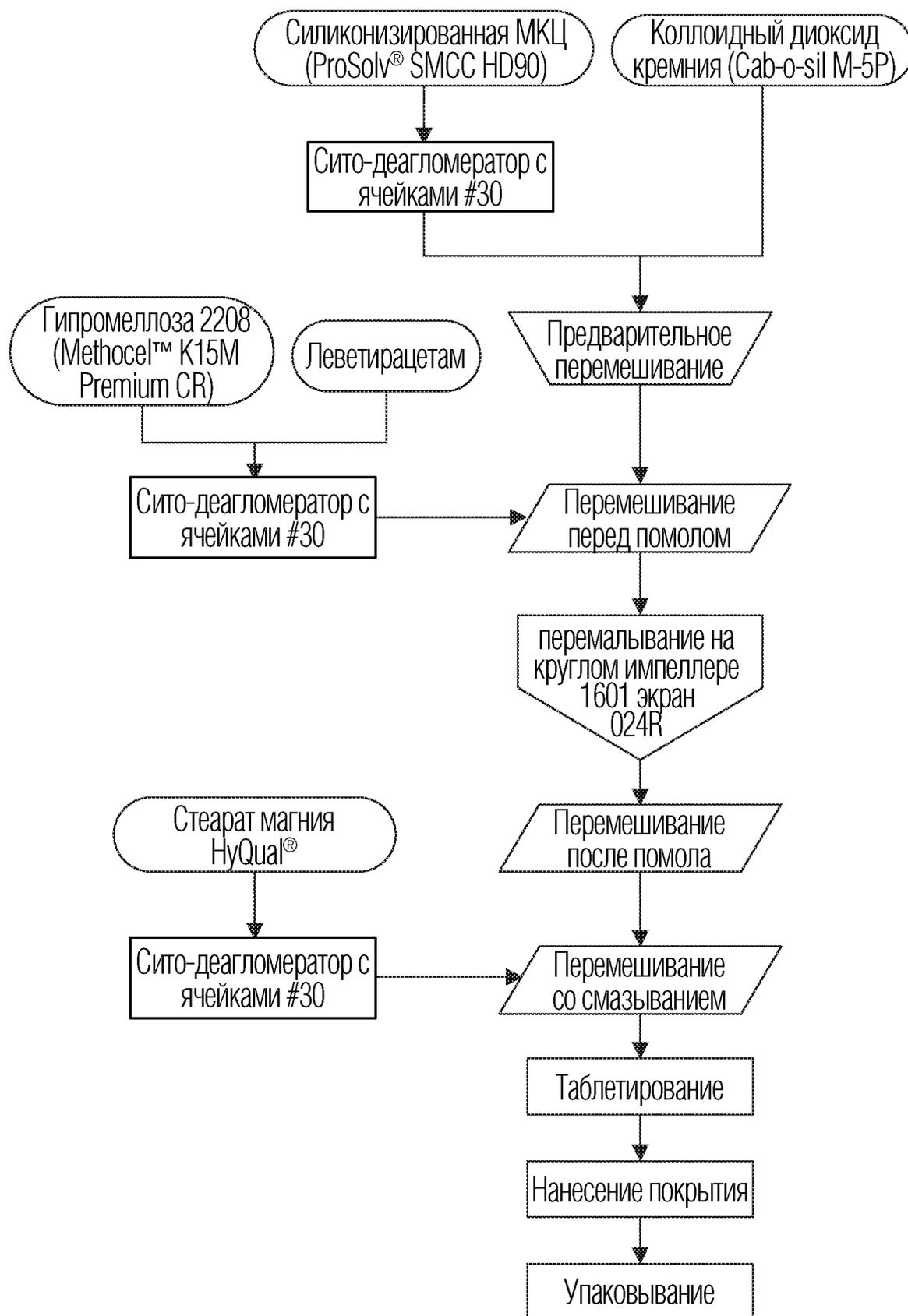
	Tmax (ч)	Cmax (мг/мл)	AUCinf (ч*мг/мл)	T1/2 (ч)
Натоцак	4.39	2.31	47.93	8.09
С пищей	6.93	2.53	47.81	7.70

ФИГ. 7



	T_{max} (ч)	C_{max} (мг/мл)	AUC_{inf} (ч*мг/мл)	T_{1/2} (ч)
Натошак	4.04	3.02	57.68	7.81
С пищей	6.64	3.16	56.63	7.56

ФИГ. 8



ФИГ. 9