

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391432** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.11.30

(22) Дата подачи заявки
2022.01.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/50* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ КОФЕИНА С ПУЛЬСИРУЮЩИМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

(31) **21151905.3**

(32) **2021.01.15**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/050768**

(87) **WO 2022/152863 2022.07.21**

(71) Заявитель:
ГАЛЬВЕНТА АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Ерликай Фират, Арслан Аслихан (TR)

(74) Представитель:

**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, а также к ее терапевтическому и нетерапевтическому применению. Настоящие композиции особенно полезны в терапии утренней депрессии и/или затрудненного пробуждения при синдроме задержки фазы сна, сезонных аффективных расстройствах, нарколепсии, депривации сна, большой депрессии, идиопатической бессоннице или абстинентного синдрома после приема седативных средств.

A1

202391432

202391432

A1

КОМПОЗИЦИЯ КОФЕИНА С ПУЛЬСИРУЮЩИМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, а также к ее терапевтическому и нетерапевтическому применению. Настоящие композиции особенно полезны в лечении затрудненного пробуждения, широко распространенного у здоровых людей, но встречающегося особенно часто у пациентов, страдающих от неврологических, психических расстройств, расстройств суточных ритмов и сна.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет стимуляторы как вещества, оказывающие повышающий, ускоряющий или улучшающий эффект на нервную деятельность. В настоящее время стимуляторы применяют в различных галеновых формах. Жидкие лекарственные формы включают растворы, эмульсии или суспензии, капли или сиропы. Также существуют грануляты, капсулы и таблетки для перорального применения и полутвердые препараты, такие как кремы, мази, гели, лосьоны, суспензии, эмульсии и пасты, для кожного применения. Также существуют препараты для парентерального применения. Они включают лекарственные формы, вводимые внутривенным (в/в), внутримышечным (в/м) или подкожным (п/к) путем или ингаляцией. К группе препаратов для парентерального применения также относятся трансдермальные терапевтические системы (ТТС), такие как терапевтические пластыри. Имеющиеся лекарственные формы стимулирующих веществ характеризуются тем, что после введения стимуляторов происходит немедленное высвобождение из галеновой композиции и процесс всасывания соответствующего вещества в организм (например, при посредстве кровообращения) начинается незамедлительно. То же самое относится к седативным веществам. Тем не менее, это не всегда желательно.

Наибольшая проблема немедленного высвобождения лекарственного средства, вероятно, состоит в необходимости стимуляции организма в момент пробуждения при невозможности приема стимулятора непосредственно перед этим, поскольку во время

сна организм неактивен. Поэтому для большинства людей процесс утреннего пробуждения является одной из наиболее неприятных неизбежностей повседневной жизни. Суточный ритм человека, также известный как ритм сна и бодрствования, обычно не соответствует часам, заданным извне, или желаемым часам, но следует естественным внутренним часам (называемым также суточными часами). В некоторой степени они предопределены генетическими компонентами, но на них могут влиять внешние средовые стимулы, такие как солнечный свет и сезонность, а также соматические, психологические и иные стимулы. Тем не менее, до настоящего времени преднамеренное влияние на суточные ритмы было часто затруднительно или невозможно. Внутренние часы также меняются по мере взросления человека. В периоде полового созревания внутренние часы подростков большей частью замедлены. Многие люди сохраняют свой внутренний ритм, отстающий от 24-часового ритма, и испытывают трудности с ранним утренним пробуждением в течение всей последующей жизни. Но даже те, кто привык вставать рано, не могут всегда полагаться на свои внутренние часы и тоже зависят от инструмента внешнего контроля. Будильники множества различных типов являются средствами резкого пробуждения организма, находящегося в состоянии сна, посредством звуковых, зрительных и/или сенсорных сигналов.

В состоянии сна все гомеостатические функции организма снижены. Происходит снижение температуры тела, пульса, частоты дыхания и артериального давления, изменяется активность головного мозга. Во время сна организм находится в своего рода «режиме ожидания», проходя фазы более глубокого и более поверхностного сна. В первые часы сна уровень мелатонина достигает наиболее высоких значений и затем постепенно снижается. Кроме того, в организме происходит высвобождение гормона пробуждения кортизола, который, вместе с многими другими посредниками и сигнальными молекулами, инициирует состояние бодрствования. Тем не менее, при резком выведении организма из фазы глубокого сна искусственными стимулами, не позволяющем развиваться действию пробуждающих гормонов и сигнальных молекул, проснувшийся человек чувствует беспокойство и утомление, которые часто сопровождают его в течение всего последующего дня. Включение сигналов будильника запрограммировано внешними часами посредством установки времени, независимо от фазы сна пробуждаемого человека. Будильник может часто прерывать сон в его глубокой фазе. Поэтому будильник является необходимым злом, существенно снижающим качество жизни многих людей.

Известны так называемые биологические будильники или устройства отслеживания сна, предназначенные для определения индивидуальных циклов сна посредством измерений с применением датчиков. При работе этих устройств используется тот факт, что движения тела предположительно коррелируют с соответствующими фазами сна. Эти движения могут быть зарегистрированы, например, датчиком, закрепленным на руке, или датчиками ускорения, встроенными в смартфон, где эти движения могут быть зарегистрированы и проанализированы с применением соответствующего программного обеспечения. В последнем случае смартфон размещают на матрасе, например, рядом с подушкой. Таким образом биологические будильники определяют фазы поверхностного сна и запускают утренний сигнал в таком временном окне, определенном на основе данных, полученных от пользователя. Тем не менее, для таких измерений посредством датчиков свойственна существенная погрешность, и их эффективность научно не доказана. Даже если такой биологический будильник позволит выявить фазы поверхностного сна, их использование для пробуждения может оказаться невозможным, поскольку утренние мероприятия, расписания и так далее не зависят от индивидуальных фаз сна. Кроме того, несмотря на то, что пробуждение в фазе глубокого сна более затруднительно, чем в фазе поверхностного сна, в каждом случае процесс пробуждения сопровождается неприятным ощущением сонливости, называемым также «инерцией сна», независимо от конкретной фазы сна, во время которой человек просыпается.

Большинство людей сразу после пробуждения принимают стимулирующие вещества. Стимулирующее вещество может представлять собой кофе, содержащий стимулирующее вещество кофеин в качестве своего основного активного ингредиента. Кофеин является наиболее широко употребляемым фармакологически активным веществом в мире. Он позволяет многим людям устранять симптомы инерции сна (после бодрствования в течение некоторого времени) и, в то же время, повышать их умственную работоспособность и физическую выносливость.

Как известно специалисту, кофеин в комбинации со сном (так называемый кратковременный сон после кофе) в качестве меры против усталости эффективнее, чем какая-либо из этих мер по отдельности. Было показано, что люди, утомленные вождением, которые употребляли напиток с высоким содержанием кофеина и затем засыпали для того, чтобы проснуться приблизительно через полчаса под действием принятого до этого кофеина, попадали в аварии значительно реже, чем в контрольной

группе. Тем не менее, описанные при этом меры неприменимы к утреннему пробуждению, поскольку для них необходим прием кофеина за полчаса до желаемого времени пробуждения. В этом смысле прием кофеина, который может высвободиться во время сна, будет эффективнее приема такой же дозы кофеина после пробуждения. Это обусловлено степенью занятости аденозиновых рецепторов, которая повышается в состоянии бодрствования, вследствие чего кофеину приходится конкурировать с эндогенным аденозином. С другой стороны, во время сна рецепторы остаются большей частью несвязанными, и поэтому кофеин имеет большую кажущуюся константу ассоциации с рецепторами, иными словами, он может связываться сильнее благодаря отсутствию конкуренции. Если кофеин все же можно было бы вводить во время сна, дозу, необходимую для достижения желаемого пробуждающего эффекта, можно было бы снизить. Исследования показали, что кофеин влияет на внутренние часы (так называемые суточные часы). Известно, что при употреблении кофеина вечером внутренние часы смещаются вперед, то есть человек устает позже, чем это фактически задано его внутренними часами. Это свойство кофеина (а также других веществ; в особенности агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов) можно также использовать для перенастройки внутренних часов, то есть для перехода от вечернего типа (поздний подъем) к утреннему типу (ранний подъем). Это дополнительно подтверждается тем фактом, что кофеин приводит к высвобождению кортизола, обладающего известными пробуждающими свойствами. Помимо кофеина, существуют другие ноотропные вещества, которые многие люди принимают ежедневно. В наиболее широком смысле, ноотропные средства, в том понимании, в котором они указаны здесь, представляют собой вещества, оказывающие полезный эффект на умственную деятельность. Ноотропные средства могут включать лекарственные средства, пищевые добавки или другие вещества. Ноотропные средства могут также быть названы лекарственными средствами, стимулирующими умственные способности, или психолептиками. Хорошо известными ноотропными средствами являются, в частности, кофеин и его производные, амфетамин и его производные, гинкго, женьшень и аминокислоты, доступные без рецепта, а также активный ингредиент модафинил. Другие примеры включают также пирацетам и метилфенидат.

Несмотря на их широкое применение, ни один из ноотропных агентов не имеет пульсирующего высвобождения, контролируемого по времени. Наличие такого ноотропного агента и/или композиции позволило бы осуществлять контролируемое по

времени, точно определенную и вариабельно корректируемую стимуляцию и/или седацию организма в различных ситуациях и для различных задач.

В заявке на патент US 2002/0132003 раскрыт определенный способ доставки перорально вводимого фармацевтического средства, содержащего наружный слой покрытия для отсроченного высвобождения и центральную часть с активным веществом, для содействия процессу пробуждения в цикле сна человека.

В заявке на патент US 2016/0128943 раскрыта определенная композиция для перорального введения, содержащая первый компонент, обеспечивающий немедленное или быстрое высвобождение кофеина, и второй компонент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение кофеина, а также способ введения указанной композиции.

В заявке на патент CN 711042 A2 раскрыт определенный препарат для контролируемой по времени фармакологической стимуляции и/или седации организма человека или животного.

В заявке на патент CA 232757 раскрыт определенный способ доставки перорально вводимого фармацевтического средства, содержащего наружный слой покрытия для отсроченного высвобождения и центральную часть с активным веществом, для содействия процессу пробуждения в цикле сна человека.

В патенте США US 5242941, а также в US 5707652 раскрыт определенный способ лечения расстройств суточного ритма.

В заявке на патент US 2010/0151023 раскрыта определенная активизирующая добавка с длительным высвобождением.

В заявке на патент WO 2002/072033 раскрыта определенная хронотерапевтическая фармацевтическая композиция.

В заявке на патент WO 1995/003043 раскрыта определенная лекарственная форма, содержащая композицию мелатонина с длительным высвобождением.

В документе US 2014/0370113 раскрыта определенная фармацевтическая композиция, содержащая гидрокортизон, и ее применение в лечении состояний, при которых полезно отсроченное высвобождение гидрокортизона.

В документе US 2001/038863 раскрыты определенные фармацевтические средства с predetermined профилем активности.

В Bott *et al.* (Bott *et al.*, Aliment. Pharmacol. Ther., vol 20, no. 3, 14 July 2004, pages 347-353, DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02033.x) раскрыта оценка новой pH- и

времязависимой многоэлементной системы ободочнокишечной доставки лекарственного средства *in vivo*.

В документе WO 2016/177834 раскрыт определенный препарат для фармакологической стимуляции, седации или их хронологической комбинации посредством времяконтролируемой кинетики высвобождения.

В Chang *et al.* (Chang *et al.*, „Polymethacrylates“ in “Handbook of Pharmaceutical Excipients”, January 2009, Pharmaceutical Press, UK, pages 525-533) раскрыты теоретические сведения, важные в связи с полимерными системами, раскрытыми здесь.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задача настоящего изобретения состояла в том, чтобы предложить композицию с пульсирующим высвобождением, содержащую ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения.

Желательно, чтобы после ее перорального введения, при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и воздействию на нее различных значений pH, варьирующих от сильно кислых в желудке до слабо щелочных в толстой кишке, композиция с пульсирующим высвобождением по изобретению не высвобождала существенных количеств ноотропного агента в начальных (кислых или нейтральных) отделах ЖКТ, обеспечивая 4-8-часовую задержку высвобождения ноотропного агента после введения. Также желательно, чтобы после прохождения композиции в последующие отделы ЖКТ (нейтральные или щелочные) полимерная система контроля высвобождения незамедлительно растворялась, обеспечивая быстрое высвобождение ноотропного агента. Также желательно, чтобы быстрое высвобождение ноотропного агента происходило в пределах 5-10 часов после введения. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что сополимер или сополимеры анионных и основных метакрилатных мономеров, как описано здесь, могут быть использованы для обеспечения особого профиля высвобождения, как описано здесь.

Техническая проблема решена, как описано здесь и как охарактеризовано в формуле изобретения.

Изобретение может быть кратко изложено в следующих воплощениях.

В первом воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где полимерная система контроля высвобождения содержит:

(а) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5;

(б) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:1,4 до 1:0,5; и

(в) сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата, где этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5 и где этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении от 1:0,25 до 1:0,05;

где (а) и (б) присутствуют в массовом отношении от 2 до 6,

где (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 0,5 до 2 и

где полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента.

В одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где (а) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 120000 Да до 130000 Да, и/или где (б) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 120000 Да до 130000 Да, и/или где (в) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 30000 Да до 34000 Да.

В другом конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где (а) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 125000 Да, и/или где (б) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 125000 Да, и/или где (в) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 32000 Да.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где (а) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:2.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где (б)

представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:1.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где (а) и (б) присутствуют в массовом отношении приблизительно 4.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 1,0 до 1,5.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где (а) представляет собой Eudragit® S, и/или (б) представляет собой Eudragit® L, и/или (в) представляет собой Eudragit® RS, и/или (в) представляет собой Eudragit® RL.

Во втором воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где полимерная система контроля высвобождения содержит сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата,

где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет от 0,05 до 0,15,

где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату составляет от 2,0 до 2,8 и

где полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента.

В другом конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет от 260000 Да до 300000 Да.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и

полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет приблизительно 280000 Да.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет приблизительно 0,10 и где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату составляет приблизительно 2,3.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, где сополимер представляет собой Eudraguard® Biotic.

В одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, как определено здесь, где ноотропный агент представляет собой агонист аденозиновых рецепторов.

В другом конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, как определено здесь, где агонист аденозиновых рецепторов представляет собой производное ксантина, в частности теofilлин или его фармацевтически приемлемую соль, теобромин или его фармацевтически приемлемую соль, параксантин или его фармацевтически приемлемую соль или кофеин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, как определено здесь, где ноотропный агент представляет собой кофеин.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой симпатомиметик, в частности эфедрин или его фармацевтически приемлемую соль, амфетамин или его фармацевтически приемлемую соль, фенилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль, псевдоэфедрин или его

фармацевтически приемлемую соль или этилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой пирацетам или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой фенилпирацетам или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой модафинил или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой армодафинил или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой метилфенидат или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, в частности венлафаксин или его фармацевтически приемлемую соль, десвенлафаксин или его фармацевтически приемлемую соль или дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, или где ноотропный агент представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, в частности флуоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, сертралин или его фармацевтически приемлемую соль, пароксетин или его фармацевтически приемлемую соль, циталопрам или его фармацевтически приемлемую соль, эсциталопрам или его фармацевтически приемлемую соль или флувоксамин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где отношение массы ноотропного агента к общей массе твердых компонентов композиции с пульсирующим высвобождением составляет от 10:1 до 1:100.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где отношение массы полимерной системы контроля высвобождения к массе остальных компонентов композиции с пульсирующим высвобождением составляет от 1:20 до 5:1.

В одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, дополнительно содержащей седативное вещество.

В другом конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество представляет собой мелатонин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество представляет собой антигистаминное средство, в частности дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, дименгидрилат или его фармацевтически приемлемую соль или диметинден или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество представляет собой антипсихотическое средство, в частности кветиапин или его фармацевтически приемлемую соль, левомепромазин или его фармацевтически приемлемую соль или оланзапин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество представляет собой trazодон или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где

седативное вещество представляет собой миртазапин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество представляет собой z-препарат, в частности золпидем или его фармацевтически приемлемую соль, залеплон или его фармацевтически приемлемую соль или золпидем или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество представляет собой бензодиазепин, в частности алпразолам или его фармацевтически приемлемую соль, хлордiazепоксид или его фармацевтически приемлемую соль, клоназепам или его фармацевтически приемлемую соль, клоразепат или его фармацевтически приемлемую соль, диазепам или его фармацевтически приемлемую соль, эстазолам или его фармацевтически приемлемую соль, флуразепам (Dalmane®) или его фармацевтически приемлемую соль, лоразепам или его фармацевтически приемлемую соль, мидазолам или его фармацевтически приемлемую соль, оксазепам или его фармацевтически приемлемую соль, темазепам или его фармацевтически приемлемую соль, триазолам или его фармацевтически приемлемую соль или квазепам или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество представляет собой доксиламин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество представляет собой хлорфенамин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество включает фитохимическое средство, выбранное из *Valeriana officinalis*, *Humulus lupulus*, *Lavandula officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Petasites hybridus*, *Melissa officinalis*, *Passiflora incarnata* и *Choisya ternata*.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество включает аминокислоту, выбранную из L-триптофана, L-теанина и глицина.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество представляет собой никотиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где седативное вещество включает соль магния.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент, для применения в терапии.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению для применения в терапии.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент, для применения в терапии утренней депрессии и/или затрудненного пробуждения при синдроме задержки фазы сна, сезонных аффективных расстройствах, нарколепсии, депривации сна, депрессии, идиопатической бессоннице или абстинентного синдрома после приема седативных средств.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению для применения в терапии утренней депрессии и/или затрудненного пробуждения при синдроме задержки фазы сна, сезонных аффективных расстройствах, нарколепсии, депривации сна, депрессии, идиопатической бессоннице или абстинентного синдрома после приема седативных средств.

В одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением для применения по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой кофеин и где количество

кофеина на единицу дозы составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг.

В другом конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением для применения по настоящему изобретению, которая при пероральном введении перед сном способна уменьшать субъективные и объективные признаки инерции сна непосредственно после утреннего пробуждения, на что указывают улучшенные показатели по Опроснику для оценки инерции сна (Sleep Inertia Questionnaire) и Шкале положительного и отрицательного аффекта (Positive and Negative Affective Schedule, PANAS), повышенные показатели в тесте психомоторной бдительности (Psychomotor Vigilance Task, PVT), усиленный кортизоловый ответ при пробуждении (Cortisol Awakening Response, CAR), улучшенные показатели по шкале Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) и/или шкале Бека для оценки депрессии (Beck Depression Inventory, BDI).

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением для применения по настоящему изобретению, характеризующейся профилем высвобождения *in vitro*, где в течение первых 5 часов происходит высвобождение не более 25% ноотропного агента и до 9-го часа происходит высвобождение не менее 75% ноотропного агента, как измерено в анализе суммарного растворенного количества ноотропного агента при инкубации в средах растворения с pH 1,2 в течение 2 часов, с pH 6,5 в течение 1 часа, с pH 6,8 в течение 2 часов и с pH 7,2 в течение 5 часов.

В еще одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением для применения по настоящему изобретению, характеризующейся профилем высвобождения *in vivo* у субъектов-людей, где концентрация кофеина в плазме крови достигает 5 мкМ не ранее чем через 4 часа после введения указанной композиции с пульсирующим высвобождением.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению для целенаправленного сдвига суточного ритма сна и бодрствования.

В одном конкретном воплощении настоящее изобретение относится к применению по настоящему изобретению, где целенаправленный сдвиг суточного ритма сна и бодрствования осуществляют при смене часового пояса или сменной работе.

В другом конкретном воплощении настоящее изобретение относится к применению по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой кофеин и где доза кофеина составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг.

Специалисту очевидно, что для предотвращения высвобождения кофеина в периоде сна, высвобождение *in vitro* должно предпочтительно демонстрировать временную задержку на 5 часов, предпочтительно, до 5-го часа высвобождения быть не должно, и, предпочтительно, в утренние часы должен происходить всплеск высвобождения для обеспечения большего количества кофеина в крови. Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, по первому воплощению настоящего изобретения отличается от композиции, раскрытой в US 2014/0370113, массовым отношением (в):(б). В композиции, раскрытой в US 2014/0370113, массовое отношение (в):(б) составляет 3,3, что превышает диапазон от 0,5 до 2 по настоящему изобретению.

В Ссылочном примере изготовления 1 (также называемом Ссылочный пример 1) и Примере изготовления 7 (также называемом Пример 7) состав полимерной системы контроля высвобождения одинаков, за исключением того, что массовое отношение полимеров (в):(б) различно и составляет 3,3 в Ссылочном примере изготовления 1 и 1,25 (то есть входит в диапазон от 0,5 до 2) для Примера изготовления 7. Остальные параметры соответствуют первому воплощению настоящего изобретения. Авторы настоящего изобретения показали, что композиция по настоящему изобретению (то есть композиция по первому воплощению настоящего изобретения, как описано здесь выше) приводит к пульсирующему всплеску высвобождения ноотропного агента (кофеина в данном конкретном рабочем примере) после 5 часов, чего не происходит в случае композиции по предшествующему уровню техники (см. Фиг. 8А).

Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, по второму воплощению настоящего изобретения (в частности по конкретному воплощению, где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет приблизительно 0,10 и где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату

составляет приблизительно 2,3) отличается от композиции, раскрытой в Bott *et al.*, другим молярным отношением метилакрилата к метилметакрилату (2,6 в Eudragit FS 30D, использованном в Bott *et al.*). Ссылочный пример изготовления 2 (также называемый Ссылочным примером 2) соответствует композиции, содержащей Eudragit FS 30D, использованный в Bott *et al.*, в то время как Пример изготовления 12 (также называемый Примером 12) соответствует второму воплощению настоящего изобретения, в частности где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату составляет приблизительно 2,3. Авторы настоящего изобретения показали, что композиция по настоящему изобретению (то есть композиция по второму воплощению настоящего изобретения, как описано здесь выше) приводит к пульсирующему всплеску высвобождения ноотропного агента (кофеина в данном конкретном рабочем примере) после 5 часов, чего не происходит в случае композиции по предшествующему уровню техники (см. Фиг. 8B).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: (A) влияние композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению на уровень ноотропного агента в крови; (B) изображение гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением; (C) профиль высвобождения композиции с пульсирующим высвобождением, использованной в клиническом исследовании, *in vitro*.

Фиг. 2: схема процедур исследования при валидационном исследовании *in vivo* (A) и фармакодинамическом исследовании (B). Временные точки забора крови показаны в виде серых капель (♦). Эпизоды сна выделены в виде заштрихованных областей. В фармакодинамическом исследовании участники не спали до 3:00. В обоих исследованиях проводили непрерывную запись сна посредством полисомнографии. Сразу после пробуждения добровольцы выполняли 1-часовой набор тестов (называемый «тестирование») для количественной оценки поведенческих, когнитивных, эмоциональных и физиологических маркеров инерции сна. В 8:00 участникам предоставляли возможность поспать в течение 1 часа, при этом время засыпания и профиль сна записывали посредством полисомнографии.

Фиг. 3: изменения концентрации кофеина в плазме с течением времени при валидационном исследовании *in vivo* (A) и фармакодинамическом исследовании (B). Черными точками показаны средние концентрации кофеина в плазме, планками

погрешностей указана стандартная ошибка (SEM). Горизонтальной прерывистой линией на 5 мкМ показана пороговая концентрация действия кофеина.

Фиг. 4: оценка субъективного состояния после пробуждения (8:00-9:00). ASIQ-Опросник для оценки острой инерции сна (Acute Sleep Inertia Questionnaire); behavioral - поведенческие маркеры; cognitive - когнитивные маркеры; emotional - эмоциональные маркеры; physiological - физиологические маркеры. CAQ - Опросник для оценки острых признаков действия кофеина. PANAS positive - шкала положительного аффекта. PANAS negative - шкала отрицательного аффекта. *p менее 0,05, **p менее 0,01 (с поправкой Беньямини-Хохберга).

Фиг. 5: время реакции (слева) и число промахов (справа) при PVT в 2:30 и 7:00. Показаны средние значения (точки) и стандартная ошибка среднего (вертикальные линии). Серые линии соответствуют приему плацебо; черные линии соответствуют приему кофеина. ***p менее 0,001 (с поправкой Беньямини-Хохберга).

Фиг. 6: кортизоловый ответ в слюне при пробуждении (CAR). Показаны средняя концентрация кортизола в слюне (точки) и стандартная ошибка среднего (вертикальные линии). Серые линии соответствуют приему плацебо; черные линии соответствуют приему кофеина. *p менее 0,05 (с поправкой Беньямини-Хохберга).

Фиг. 7: показаны параметры ночного сна (3:00-7:00; изображение А) и кратковременного сна (8:00-9:00; изображение В). Wake - бодрствование; SOL - время засыпания; N1-3 - стадии сна N1-3; REM - быстрый сон; *p менее 0,05 (с поправкой Беньямини-Хохберга).

Фиг. 8: Сравнение характеристики высвобождения *in vitro* для: (А) Примера 7 (Примера изготовления 7) и Ссылочного примера 1 (Ссылочного примера изготовления 1); (В) Примера 12 (Примера изготовления 12) и Ссылочного примера 2 (Ссылочного примера изготовления 2).

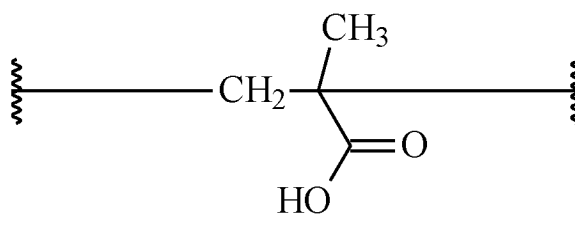
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее будут описаны композиции по настоящему изобретению. Следует понимать, что предполагаются все возможные комбинации следующих признаков.

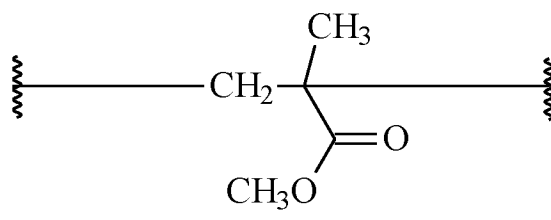
Настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением, содержащей ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения. Как подразумевается здесь, полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента. Согласно настоящему изобретению, полимерная система контроля высвобождения содержит по

меньшей мере один сополимер. По меньшей мере один сополимер, как определено здесь, представляет собой сополимер по меньшей мере метакриловой кислоты и метилметакрилата. Здесь подразумевается, что сополимер, как определено здесь, может быть получен сополимеризацией реакционной смеси, содержащей по меньшей мере метакриловую кислоту и метилметакрилат. Согласно настоящему изобретению, не исключено присутствие других соединений, способных к полимеризации, в реакционной смеси. Соответственно, сополимер по настоящему изобретению может быть получен сополимеризацией метакриловой кислоты, метилметакрилата и другого(их) соединения(ий), способного(ых) к (со)полимеризации.

Структура полимера или сополимера, как известно специалисту, может также быть определена по присутствию определенных повторяющихся единиц. Соответственно, сополимер по настоящему изобретению содержит повторяющиеся единицы формулы



включенные в сополимер посредством полимеризации метакриловой кислоты. Сополимер по настоящему изобретению дополнительно содержит повторяющиеся единицы формулы



включенные в сополимер посредством полимеризации метилметакрилата. Как подразумевается здесь, сополимер по настоящему изобретению может содержать другие повторяющиеся единицы.

В определенных воплощениях настоящего изобретения сополимер по настоящему изобретению не содержит других повторяющихся единиц, отличных от повторяющихся единиц, как определено выше. Таким образом, в определенных воплощениях сополимер по настоящему изобретению может представлять собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата.

Сополимер по настоящему изобретению может представлять собой, в определенных воплощениях, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. В определенных воплощениях метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5, предпочтительно от 1:2,3 до 1:1,7, более предпочтительно от 1:2,1 до 1:1,9. Наиболее предпочтительно, метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении приблизительно 1:2, еще более предпочтительно в молярном отношении 1:2.

Сополимер по настоящему изобретению, как определено здесь, предпочтительно характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 100000 Да до 150000 Да. Более предпочтительно, сополимер по настоящему изобретению характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 110000 Да до 140000 Да. Еще более предпочтительно, сополимер по настоящему изобретению характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Как подразумевается здесь, средневзвешенная молекулярная масса предпочтительно определена с применением метода определения SEC-MALS.

Сополимер по настоящему изобретению может представлять собой, в определенных воплощениях, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, где метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении приблизительно 1:2, где сополимер по настоящему изобретению характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Таким образом, в определенных воплощениях полимер по настоящему изобретению представляет собой Eudragit® S, имеющийся в продаже от Evonik.

Сополимер по настоящему изобретению может представлять собой, в определенных воплощениях, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. В определенных воплощениях метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении от 1:1,4 до 1:0,5, предпочтительно от 1:1,2 до 1:0,8, более предпочтительно от 1:1,1 до 1:0,9. Наиболее предпочтительно, метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении приблизительно 1:1, еще более предпочтительно в молярном отношении 1:1.

Сополимер по настоящему изобретению, как определено здесь, предпочтительно характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 100000 Да до 150000 Да. Более предпочтительно, сополимер по настоящему изобретению характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 110000 Да до 140000 Да. Еще более

предпочтительно, сополимер по настоящему изобретению характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Как подразумевается здесь, средневзвешенная молекулярная масса предпочтительно определена с применением метода определения SEC-MALS.

Сополимер по настоящему изобретению может представлять собой, в определенных воплощениях, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата, где метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении приблизительно 1:1, где сополимер по настоящему изобретению характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Таким образом, в определенных воплощениях полимер по настоящему изобретению представляет собой Eudragit® L, имеющийся в продаже от Evonik.

В определенных воплощениях настоящего изобретения полимерная система контроля высвобождения содержит более чем один сополимер. В определенных воплощениях полимерная система контроля высвобождения содержит сополимер (а), как определено ниже, и сополимер (б), как определено ниже. Сополимер (а) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5, предпочтительно от 1:2,3 до 1:1,7, более предпочтительно от 1:2,1 до 1:1,9; еще более предпочтительно, метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении приблизительно 1:2, наиболее предпочтительно 1:2. Сополимер (б) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:1,4 до 1:0,5, предпочтительно от 1:1,2 до 1:0,8, более предпочтительно от 1:1,1 до 1:0,9; еще более предпочтительно, метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении приблизительно 1:1, наиболее предпочтительно в молярном отношении 1:1.

Как подразумевается здесь, каждый из сополимера (а) и/или сополимера (б), как определено здесь, предпочтительно характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 100000 Да до 150000 Да, более предпочтительно от 110000 Да до 140000 Да, еще более предпочтительно от от 120000 Да до 130000 Да. Как подразумевается здесь, средневзвешенная молекулярная масса предпочтительно определена с применением метода определения SEC-MALS.

В определенных воплощениях полимерная система контроля высвобождения содержит сополимер (а), как определено ниже, и сополимер (б), как определено ниже. Сополимер (а) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и

метилметакрилата в молярном отношении 1:2, характеризующийся средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Сополимер (б) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении 1:1, характеризующийся средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Как подразумевается здесь, (а) и (б) присутствуют в массовом отношении от 2 до 6, предпочтительно в массовом отношении от 3 до 5, более предпочтительно в массовом отношении приблизительно 4, наиболее предпочтительно массовом отношении 4. Предпочтительно, в определенных воплощениях (а) представляет собой Eudragit® S, имеющийся в продаже от Evonik, и/или (б) представляет собой Eudragit® L, имеющийся в продаже от Evonik.

В определенных воплощениях настоящего изобретения полимерная система контроля высвобождения, в дополнение к по меньшей мере одному сополимеру по меньшей мере метакриловой кислоты и метилметакрилата, может содержать другие полимеры. В одном воплощении настоящего изобретения полимерная система контроля высвобождения по настоящему изобретению дополнительно содержит сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата. Предпочтительно, как определено здесь, этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5, более предпочтительно в молярном отношении от 1:2,3 до 1:1,7, еще более предпочтительно в молярном отношении от 1:2,1 до 1:1,9. Еще более предпочтительно, этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном отношении приблизительно 1:2, наиболее предпочтительно в молярном отношении 1:2. Предпочтительно, как определено здесь, этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении от 1:0,25 до 1:0,05, более предпочтительно от 1:0,2 до 1:0,1; еще более предпочтительно, этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении приблизительно 1:0,15, наиболее предпочтительно в молярном отношении 1:0,15. Как определено здесь, сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 30000 Да до 34000 Да, более предпочтительно средневзвешенной молекулярной массой приблизительно 32000 Да.

В одном воплощении полимерная система контроля высвобождения по настоящему изобретению дополнительно содержит сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата, где этилакрилат,

метилметакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении приблизительно 1:2:0,1 и где указанный сополимер характеризуется средневзвешенной молекулярной массой приблизительно 32000 Да. Предпочтительно, указанный сополимер представляет собой Eudragit® RS, имеющийся в продаже от Evonik.

В одном воплощении полимерная система контроля высвобождения по настоящему изобретению дополнительно содержит сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата, где этилакрилат, метилметакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении приблизительно 1:2:0,2 и где указанный сополимер характеризуется средневзвешенной молекулярной массой приблизительно 32000 Да. Предпочтительно, указанный сополимер представляет собой Eudragit® RL, имеющийся в продаже от Evonik.

В одном воплощении настоящего изобретения полимерная система контроля высвобождения содержит сополимер (а), и сополимер (б), и сополимер (в), как определено ниже. Сополимер (а) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5, предпочтительно от 1:2,3 до 1:1,7, более предпочтительно от 1:2,1 до 1:1,9; еще более предпочтительно, метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении приблизительно 1:2, наиболее предпочтительно 1:2. Сополимер (а) по настоящему изобретению предпочтительно характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Сополимер (б) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:1,4 до 1:0,5, предпочтительно от 1:1,2 до 1:0,8, более предпочтительно от 1:1,1 до 1:0,9; еще более предпочтительно, метакриловая кислота и метилметакрилат представлены в молярном отношении приблизительно 1:1, наиболее предпочтительно в молярном отношении 1:1. Сополимер по настоящему изобретению предпочтительно характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Сополимер (в) представляет собой сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата, где этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5, более предпочтительно в молярном отношении от 1:2,3 до 1:1,7, еще более предпочтительно в молярном отношении от 1:2,1 до 1:1,9, еще более предпочтительно, этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном

отношении приблизительно 1:2, наиболее предпочтительно в молярном отношении 1:2, и где этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении от 1:0,25 до 1:0,05, более предпочтительно от 1:0,2 до 1:0,1, еще более предпочтительно, этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении приблизительно 1:0,1, наиболее предпочтительно в молярном отношении 1:0,1. Сополимер (в) характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 30000 Да до 34000 Да, более предпочтительно средневзвешенной молекулярной массой приблизительно 32000 Да. Как определено здесь, (а) и (б) присутствуют в массовом отношении от 2 до 6, предпочтительно от 3 до 5, более предпочтительно приблизительно 4, еще более предпочтительно 4. Как также определено здесь, (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 0,5 до 2, более предпочтительно от 1,0 до 1,5, еще более предпочтительно приблизительно 1,25, наиболее предпочтительно 1,25.

В одном воплощении настоящего изобретения полимерная система контроля высвобождения содержит:

(а) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5;

(б) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:1,4 до 1:0,5; и

(в) сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата.

В сополимере (в) этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5 и этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении от 1:0,25 до 1:0,05. Предпочтительно, (а) и (б) присутствуют в массовом отношении от 2 до 6, также предпочтительно, (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 0,5 до 2. Как подразумевается здесь, полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения полимерная система контроля высвобождения содержит:

(а) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:2;

(б) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:1; и

(в) сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата. В сополимере (в) этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном отношении 1:2 и этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении 1:0,1. Предпочтительно, (а) и (б) присутствуют в массовом отношении от 2 до 6, более предпочтительно от 3 до 5, еще более предпочтительно приблизительно 4. Также предпочтительно, (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 0,5 до 2, более предпочтительно от 1 до 1,5, еще более предпочтительно приблизительно 1,25. Как подразумевается здесь, полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента. Предпочтительно, полимер (а) характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Предпочтительно, в определенных воплощениях (а) представляет собой Eudragit® S, имеющийся в продаже от Evonik; также предпочтительно, полимер (б) характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 120000 Да до 130000 Да. Предпочтительно, сополимер (б) представляет собой Eudragit® L, имеющийся в продаже от Evonik. Также предпочтительно, сополимер (в) характеризуется средневзвешенной молекулярной массой от 30000 Да до 34000 Да; более предпочтительно, (в) характеризуется средневзвешенной молекулярной массой приблизительно 32000 Да. Предпочтительно, сополимер (в) представляет собой Eudragit® RS или Eudragit® RL, имеющийся в продаже от Evonik.

Анионные сополимеры метакрилата могут быть применены в механизме рН-зависимого высвобождения, а основные сополимеры метакрилата могут быть применены в механизме рН-независимого высвобождения. Анионные сополимеры метакрилата (например, Eudragit® S и Eudragit® L) применимы в составе оболочек для предотвращения высвобождения лекарственного средства в желудке и содействия его высвобождению в тонкой или толстой кишке. Основные сополимеры метакрилата (например, Eudragit® RS и Eudragit® RL) имеют четвертичные аммониевые группы в форме хлоридной соли. Диссоциация этих групп в водных средах приводит к увеличению объема этих полимеров и их проницаемости. Анионные сополимеры метакрилата могут быть использованы по отдельности или в комбинации друг с другом благодаря их растворимости при различных значениях рН. Например, Eudragit® L растворяется при рН выше 6, а Eudragit® S растворяется при рН выше 7. Комбинация этих двух сополимеров обеспечивает начало растворения оболочки в начальных отделах

тонкой кишки, однако толщина оболочки предотвращает ее полное растворение. Основные сополимеры метакрилата можно также комбинировать с анионными сополимерами метакрилата для достижения целевых профилей высвобождения. В настоящем изобретении анионные и основные сополимеры метакрилата использованы в комбинации для обеспечения особого профиля высвобождения.

В одном воплощении настоящего изобретения полимерная система контроля высвобождения содержит сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата. Молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет от 0,05 до 0,15, предпочтительно от 0,07 до 0,13, более предпочтительно от 0,09 до 0,11, еще более предпочтительно приблизительно 0,1, наиболее предпочтительно 0,1. Кроме того, молярное соотношение метилакрилата к метилметакрилату составляет от 2,0 до 2,8, предпочтительно от 2,2 до 2,5, более предпочтительно приблизительно 2,3, еще более предпочтительно 2,3. Предпочтительно, средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет от 260000 Да до 300000 Да, более предпочтительно приблизительно 280000 Да.

В предпочтительном воплощении полимерная система контроля высвобождения содержит сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата, где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет приблизительно 0,10, и где молярное соотношение метилакрилата к метилметакрилату составляет приблизительно 2,3, и где средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет приблизительно 280000 Да. Предпочтительно, в определенных воплощениях настоящего изобретения сополимер, как определено здесь, представляет собой Eudraguard® Biotic. Он был одобрен Европейской комиссией как безопасная пищевая добавка, и его используют для направленной доставки пищевых добавок в толстую кишку посредством обеспечения рН-зависимого механизма высвобождения, поскольку он растворяется при рН 7,0 или выше.

Как подразумевается здесь, полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента. В определенных воплощениях настоящего изобретения ноотропный агент может быть заключен в полимерную систему контроля высвобождения. В определенных воплощениях настоящего изобретения ноотропный агент может быть инкапсулирован в полимерную систему контроля высвобождения. Тем не менее, эти механизмы высвобождения не следует трактовать как

ограничивающие, и следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые способы включения ноотропного агента в полимерную систему контроля высвобождения.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению является подходящей, после ее приема и истечения определенного периода времени, для резкого высвобождения ноотропного агента. На Фиг. 1А принцип фармакологического пробуждения объяснен более подробно. Схематично показан график зависимости концентрации ноотропного агента, такого как кофеин, в плазме крови от времени. Рассматриваемый человек принимает препарат, содержащий ноотропный агент, перорально в заранее определенное время введения, в данном случае в 22:00 (10 часов вечера). Как видно на Фиг. 1А, концентрация ноотропного агента (в данном случае кофеина) в плазме крови спящего человека за это время не возрастает. Ноотропный агент (кофеин) включен в композицию с пульсирующим высвобождением, и до истечения времени задержки существенного количества ноотропного агента (кофеина) в системном кровотоке нет. Например, композиция может быть изготовлена таким образом, что высвобождения ноотропного агента не происходит до раннего утра в случае приема препарата вечером, или, при приеме препарата в 10 часов вечера, первое высвобождение ноотропного агента (кофеина) из лекарственной формы происходит, начиная с 5 часов утра. Затем происходит раскол, распад, раскрытие, расщепление или растворение препарата до степени, допускающей всасывание ноотропного агента (кофеина). Соответственно, с 5:00 утра до 6:00 утра у человека можно наблюдать быстрый рост концентрации кофеина в плазме крови. В результате высвобождения ноотропного агента (кофеина) происходит активация физиологических функций, сниженных во сне, что ускоряет процесс пробуждения, пока человек не просыпается примерно в 6:30 утра.

Композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению предотвращает высвобождение включенного в нее ноотропного агента до выбранного времени. Таким образом, высвобождение ноотропного агента, например, кофеина, происходит незадолго до пробуждения, после чего он проникает в кровоток спящего человека. Начиная с этого момента, сон у человека постепенно становится более поверхностным по мере активации физиологических функций. Степень стимуляции процесса пробуждения варьирует, в зависимости от дозы ноотропного агента, например, кофеина. В одном примере человек, проснувшийся в 6:25 утра, не демонстрирует

никаких неприятных симптомов при пробуждении благодаря ноотропному эффекту ноотропного агента, в данном случае кофеина.

Согласно настоящему изобретению, полимерная система контроля высвобождения по настоящему изобретению контролирует высвобождение ноотропного агента. Тем не менее, как будет ясно специалисту, полимерная система контроля высвобождения, как определено здесь, может быть использована для контроля высвобождения любого вещества, не только ноотропного агента. Седативные средства с контролируемым по времени пульсирующим высвобождением активных веществ могут быть изготовлены так же, как описано здесь для ноотропных агентов. Обычно рассматриваемый человек подвержен стрессу, например, в связи с экзаменом или важной встречей, предстоящими на следующий день. В результате, человек ощущает стресс уже накануне вечером, в данном случае до приема препарата, содержащего седативное средство. Беспокойство и чувствительность к стрессу являются психосоматическими явлениями, и поэтому уверенность в средстве с безошибочным действием в желаемое время может существенно способствовать хорошему самочувствию человека. В результате, человек также сможет лучше спать и чувствовать себя более расслабленным и отдохнувшим. Благодаря такой форме ингибированного высвобождения активного вещества человек получает оптимальный эффект от минимальной дозы седативного средства. Вместо необходимости принимать седативные вещества в течение более длительного периода времени до ключевого события, у человека будет хороший седативный эффект в результате приема оптимальной дозы препарата с контролируемой по времени кинетикой пульсирующего высвобождения в ключевой момент времени и, таким образом, он сможет также сохранять спокойствие в периоде, предшествующем этому событию. Контролируемая по времени кинетика пульсирующего высвобождения седативного средства имеет много преимуществ. Принимать седативные средства до важных мероприятий часто затруднительно, поскольку непосредственно перед мероприятием человек в дороге и/или должен многое успеть. Прием традиционных седативных препаратов и связанный с этим расчет наиболее подходящего момента для их приема, который в любом случае нельзя определить точно, в стрессовом состоянии воспринимаются как дополнительная нагрузка. Препарат с контролируемым по времени пульсирующим высвобождением активного ингредиента лишен такого недостатка. Человек будет спокойнее в целом, и, в частности, у него будет седативный эффект в течение периода важного для него события.

Как очевидно специалисту, высвобождение лекарственного вещества из галеновой композиции обычно подвержено значительным внутри- и межиндивидуальным различиям (фармакокинетическим и фармакодинамическим различиям). Это обусловлено тем фактом, что анатомические и физиологические факторы, такие как метаболизм, желудочно-кишечная перистальтика, степень насыщения (прием пищи), активность ферментов, кислотный баланс и так далее, сильно варьируют у разных индивидов и у одного и того же индивида. Это означает, что для выверенного, точно контролируемого по времени пульсирующего высвобождения активного ингредиента, в данном случае ноотропного агента, галеновая форма препарата не должна зависеть от внешних параметров, но должна обеспечивать высвобождение у каждого субъекта-человека в соответствии с по существу одной и той же кинетикой, независимо от степени насыщения, условий pH, активности ферментов и так далее, и дозой активного ингредиента в predeterminedный момент времени. Этого нельзя достичь, используя композиции, где единица дозы состоит из одного элемента, такие как таблетки, капсулы, драже и так далее, поскольку при изготовлении таблеток, капсул и так далее отдельные дозы часто варьируют, что затем приводит к вариабельной кинетике высвобождения. Предпочтительно, дозу следует распределять по максимально возможному числу элементов, что позволяет сбалансировать индивидуальную вариабельность отдельных элементов. Это означает, что при распределении дозы по большому числу малых частиц общее высвобождение активного вещества соответствует распределению Гаусса и, таким образом, является более подходящим для стимулирующего эффекта, контролируемого по времени.

В рамках настоящего изобретения может быть использован любой ноотропный агент. Предпочтительно, ноотропный агент представляет собой агонист аденозиновых рецепторов. Специалисту ясно, что аденозиновые рецепторы представляют собой рецепторы, связанные с G-белками, в частности четыре аденозиновых рецептора, присутствующие у людей и известные как A₁, A_{2a}, A_{2b} и A₃. Как подразумевается здесь, агонист аденозиновых рецепторов представляет собой молекулу, связывающуюся по меньшей мере с одним из аденозиновых рецепторов таким образом, что это приводит к ответу, сходному с ответом на аденозин.

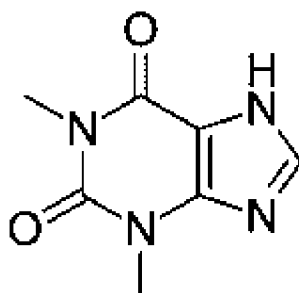
Следует понимать, что, несмотря на использование кофеина в качестве ноотропного агента в рабочих примерах настоящего изобретения, специалисту будет ясно, что композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению

будет работать с любым ноотропным агентом, в частности с любым ноотропным агентом, как описано здесь. Таким образом, специалисту очевидно, что любые представленные данные по высвобождению кофеина из композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой кофеин, применимы к композициям по изобретению с ноотропными агентами, отличными от кофеина.

Нейромодулятор аденозин известен специалистам как ключевой регулятор глубокого сна, и аденозинергическая нейромодуляция может играть существенную роль в проявлениях инерции сна. В соответствии с этим, антагонист аденозиновых рецепторов кофеин широко применяют для противодействия инерции сна. Помимо уменьшения сонливости и снижения бдительности, кофеин усиливает функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем и стимулирует высвобождение кортизола, ключевого гормона гипоталамо-гипофизано-надпочечниковой системы (ГГНС). ГГНС осуществляет регуляцию ряда психовегетативных аспектов процесса пробуждения, включая кортизоловый ответ при пробуждении (CAR), который является отражением функционирования ГГНС и может быть связан со склонностью к инерции сна.

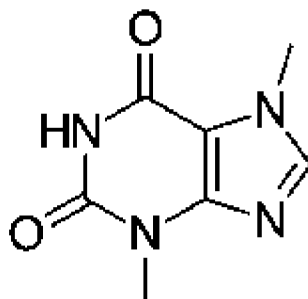
Предпочтительно, в рамках настоящего изобретения агонист аденозиновых рецепторов представляет собой производное ксантина, в частности теofilлин или его фармацевтически приемлемую соль, теобромин или его фармацевтически приемлемую соль, параксантин или его фармацевтически приемлемую соль или кофеин или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных воплощениях настоящего изобретения агонист аденозиновых рецепторов представляет собой теofilлин или его фармацевтически приемлемую соль. По своему химическому названию теofilлин представляет собой 1,3-диметилксантин, и его химическая структура показана в формуле ниже:

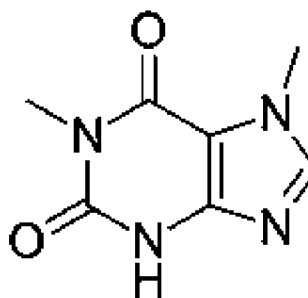


В определенных воплощениях настоящего изобретения агонист аденозиновых рецепторов представляет собой теобромин или его фармацевтически приемлемую соль.

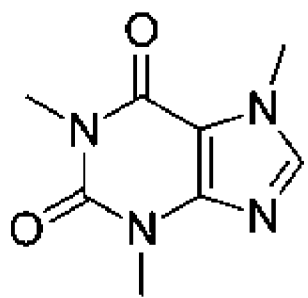
Теобромин очень мало растворим в воде и представляет собой белый или почти белый порошок. По своему химическому названию теобромин представляет собой 3,7-диметилксантин, и его химическая структура показана в формуле ниже:



В определенных воплощениях настоящего изобретения агонист аденозиновых рецепторов представляет собой параксантин или его фармацевтически приемлемую соль. По своему химическому названию параксантин представляет собой 1,7-диметилксантин, и его химическая структура показана в формуле ниже:



В определенных воплощениях настоящего изобретения агонист аденозиновых рецепторов представляет собой кофеин или его фармацевтически приемлемую соль. По своему химическому названию кофеин представляет собой 1,3,7-триметилксантин, и его химическая структура показана в формуле ниже:



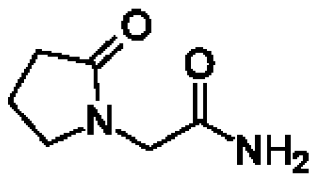
Кофеин представляет собой белый порошок с температурой плавления от 234 до 239 °С. Он умеренно растворим в воде при комнатной температуре. Кофеин может быть представлен в безводной форме, он может также содержать одну молекулу воды, образуя кристаллическую моногидратную форму. Как подразумевается здесь, при указании

кофеина или его фармацевтически приемлемой формы данный термин также включает моногидрат кофеина.

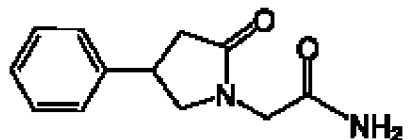
Предпочтительно, агонист аденозиновых рецепторов представляет собой кофеин или его фармацевтически приемлемую соль. Таким образом, в предпочтительном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой кофеин, как определено здесь.

В определенных воплощениях настоящего изобретения ноотропный агент, включенный в композицию с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, представляет собой симпатомиметик. Как определено здесь, термин «симпатомиметик» или, альтернативно, термин «симпатомиметическое лекарственное средство» относится к соединению или композиции, способным имитировать эффекты эндогенных агонистов симпатической нервной системы. Без ограничения объема настоящего изобретения, общепризнано, что, как известно специалисту, эндогенные агонисты симпатической нервной системы включают катехоламины, в том числе эпинефрин (также называемый адреналином), норэпинефрин (также называемый норадреналином) и дофамин, которые, как известно, функционируют как нейромедиаторы и гормоны. Примеры симпатомиметиков, как определено здесь, включают эфедрин или его фармацевтически приемлемую соль, амфетамин или его фармацевтически приемлемую соль, фенилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль, псевдоэфедрин или его фармацевтически приемлемую соль и этилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль. Таким образом, в определенных воплощениях настоящего изобретения ноотропный агент представляет собой эфедрин или его фармацевтически приемлемую соль, амфетамин или его фармацевтически приемлемую соль, фенилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль, псевдоэфедрин или его фармацевтически приемлемую соль и этилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом воплощении ноотропный агент, включенный в композицию с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, представляет собой пирацетам или его фармацевтически приемлемую соль. Пирацетам представлен на рынке как усилитель когнитивных функций, соединение формулы:



Композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению может также содержать, вместо пирацетама, его близкий аналог фенилпирацетам, представляющий собой соединение формулы:



Таким образом, в другом воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой фенилпирацетам или его фармацевтически приемлемую соль.

В других воплощениях ноотропный агент, как определено в настоящем изобретении, включенный в композицию с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, может быть выбран из группы, включающей модафинил, армодафинил и метилфенидат. Таким образом, в одном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой модафинил или его фармацевтически приемлемую соль. В другом воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой армодафинил или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном воплощении настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой метилфенидат или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных воплощениях настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Как подразумевается здесь, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина представляет собой соединение, способное блокировать переносчик серотонина (SERT) и способное блокировать переносчик норэпинефрина (NET). Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина включают венлафаксин, десвенлафаксин и

дулоксетин. Таким образом, в определенных воплощениях в рамках настоящего изобретения ноотропный агент представляет собой венлафаксин или его фармацевтически приемлемую соль, десвенлафаксин или его фармацевтически приемлемую соль или дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных воплощениях настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина определен здесь как соединение, способное блокировать переносчик серотонина, но не способное блокировать переносчик норэпинефрина или переносчик дофамина. Иными словами, селективный ингибитор обратного захвата серотонина определен здесь как соединение, аффинность которого в отношении переносчика серотонина по меньшей мере в 100 раз (предпочтительно по меньшей мере в 1000 раз) выше, чем в отношении переносчика норэпинефрина и переносчика дофамина. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина включают флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам и флувоксамин. Таким образом, настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой флуоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, сертралин или его фармацевтически приемлемую соль, пароксетин или его фармацевтически приемлемую соль, циталопрам или его фармацевтически приемлемую соль, эсциталопрам или его фармацевтически приемлемую соль или флувоксамин или его фармацевтически приемлемую соль.

Возможные препараты для композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению представляют собой твердые лекарственные формы любого типа, такие как капсульные или микрокапсульные системы, гранулы, микрогранулы, наногранулы, таблетки, минитаблетки, микротаблеточные системы, драже, пастилки, полутвердые лекарственные формы, такие как имплантаты, системы для трансдермальной доставки и жидкие лекарственные формы, такие как эмульсии, суспензии, спреи для назального применения, спреи для перорального применения. Предпочтительно, композицию с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению вводят пероральным путем. Подходящими являются большинство лекарственных форм для перорального применения, такие как гранулы, микрогранулы,

капсулы, таблетки, минитаблетки, многослойные таблетки, саше, суспензии или их комбинации.

Наиболее предпочтительной лекарственной формой для композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению являются микрогранулы, где, предпочтительно, инертная центральная часть, такая как сахарные сферы или микрокристаллические сферы, покрыта одним или более чем одним слоем, содержащим ноотропный агент, и другими слоями, содержащими полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению. В центральной части или в любом из слоев могут также присутствовать эксципиенты, такие как солюбилизаторы, связывающие агенты, разрыхлители, пластификаторы, агенты, препятствующие слипанию, скользящие агенты, антиадгезивные агенты, смазывающие агенты, пленкообразующие дисперсии и красители.

Композицию с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению обычно изготавливают с применением способа наслоения лекарственного средства, известного специалисту. Наслоение лекарственного средства подразумевает два возможных способа изготовления композиции по изобретению, представляющие собой способы наслоения порошка и наслоения жидкости. В способе наслоения порошка инертные сферы помещают в устройство для нанесения покрытий в псевдооживленном слое с вращающимся диском на дне. Раствор связывающего агента вносят в псевдооживленный слой распылением с использованием одной или более чем одной форсунки и в это же время с использованием специальных форсунок непосредственно в псевдооживленный слой распыляют сухой порошок. В способе наслоения жидкости ноотропный агент и, возможно, эксципиент(ы) диспергируют или растворяют в среде и затем распыляют в псевдооживленный слой с использованием распылителя (такого как труба Вюрстера, система тангенциального распыления или система распыления сверху). В обоих способах есть постоянный приток воздуха, который высушивает жидкость из раствора или дисперсии.

Другим распространенным способом изготовления композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению является способ прямого гранулирования, где ноотропный агент присутствует в центральной части микрогранул с или без эксципиентов, таких как наполнители, разбавители, солюбилизаторы, связывающие агенты, разрыхлители, пластификаторы, агенты, препятствующие слипанию, скользящие агенты, антиадгезивные агенты, смазывающие агенты, пленкообразующие

дисперсии и/или красители. Прямое гранулирование для изготовления таких центральных частей с ноотропным агентом может включать способы гранулирования из расплава или влажного гранулирования с последующей экструзией и/или сферонизацией. Прямое гранулирование ноотропного агента может быть проведено с применением способа с вращением и псевдооживленным слоем, таким как технология CPST[™] (Complex Perfect Spheres Technology) от Glatt. В технологии CPST[™] использован конически наклоненный вращающийся диск для направленного движения частиц. Порошкообразную смесь, содержащую ноотропный агент и микрокристаллическую целлюлозу, вносят во вращающийся псевдооживленный слой и смачивают жидкостью (например, водой с или без эксципиентов). Гранулирование, включающее смачивание, сушку и сферонизацию, проводят, используя то же оборудование. Для изготовления центральных частей с ноотропным агентом могут также быть применены способы гранулирования из расплава и влажного гранулирования с последующей экструзией и/или сферонизацией.

Форма одно- или многослойной таблетки также является подходящей для настоящего изобретения. В этом случае центральная часть однослойной таблетки или центральная часть одного из слоев многослойной таблетки содержит ноотропный агент с или без некоторых эксципиентов, таких как наполнители, разбавители, солюбилизаторы, связывающие агенты, разрыхлители, пластификаторы, агенты, препятствующие слипанию, скользящие агенты, антиадгезивные агенты, смазывающие агенты, пленкообразующие дисперсии и красители. Центральные части таблеток затем покрывают полимерами или сополимерами, контролирующими высвобождение.

В определенных воплощениях настоящее изобретение относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где отношение массы ноотропного агента к общей массе твердых компонентов композиции с пульсирующим высвобождением составляет от 10:1 до 1:100. Настоящее изобретение также относится к композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, где отношение массы полимерной системы контроля высвобождения к массе остальных компонентов композиции с пульсирующим высвобождением составляет от 1:20 до 5:1.

Ключевым преимуществом приема препарата с кинетикой пульсирующего высвобождения является оптимальное дозирование конкретного ноотропного агента, которое пользователь может корректировать самостоятельно благодаря точно определяемому времени действия. Точный подбор дозы остается за конкретным

пользователем, поскольку он зависит от его физического состояния и переносимости (особенно в утренние часы) с одной стороны и от времени желаемого эффекта с другой стороны. В случае подбора дозы ноотропного агента, у человека может не быть необходимости вставать рано каждое утро и, в зависимости от времени суток, возможны различия по фазе сна, что можно учитывать при выборе дозы. В любом случае, изобретение призвано существенно упростить порядок утреннего пробуждения и, возможно, полностью заменить обычный будильник или свести его роль к контрольной функции. Это позволит задействованному человеку применять препарат ежедневно.

Для обеспечения нужного количества активных(ого) веществ(а) микрогранулы могут быть помещены в твердые или мягкие капсулы, в саше или в бутылки для восстановления перед введением. Микрогранулы могут также быть диспергированы в среде с получением суспензии и помещены в бутылки, спрессованы в форме таблеток, которые помещают в блистеры или бутылки, или спрессованы в форме минитаблеток, которые помещают в твердые или мягкие капсулы. Например, доза ноотропного агента, представляющего собой кофеин, составляющая 160 мг, например, может быть внесена в или нанесена на несколько сотен микрогранул, в данном случае гранул размером 1000 мкм, которые, в свою очередь, покрывают специальным функциональным покрытием, и которые высвобождают кофеин в соответствии с химическими, физическими и биологическими условиями в пищеварительном тракте человека. Предпочтительно, в рамках настоящего изобретения, применительно к воплощению, где ноотропный агент представляет собой кофеин, количество кофеина на единицу дозы составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг. В альтернативном предпочтительном воплощении, где ноотропный агент представляет собой кофеин, количество кофеина на дозу составляет, предпочтительно, 60 мг или 160 мг.

В определенных воплощениях композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению дополнительно содержит седативное вещество. В отличие от стимулирующих веществ, седативные средства, транквилизаторы и снотворные средства оказывают сдерживающий эффект на функции центральной нервной системы. Седативные средства применяют в случаях беспокойства в результате заболевания или психических расстройств. Седативные средства также применяют перед серьезными диагностическими или терапевтическими процедурами для облегчения стресса у пациента с одновременным сохранением его способности к реакции. Кроме того,

возможен также прием седативных средств при стрессовых ситуациях в повседневной жизни. Такие средства также эффективны против таких неприятных симптомов, как потливость, тахикардия, желудочно-кишечные спазмы, и сходных симптомов, сопровождающих тревогу и иной стресс. Снотворные средства используют для лечения бессонницы. Аналогично стимуляторам, седативные средства также необходимо принимать в желаемый момент времени непосредственно перед тем, как седативные вещества оказывают свой эффект. Это может приводить к дополнительному беспокойству у человека, подверженного стрессу, который знает, что седативное средство необходимо принять перед ключевым событием и только в таком случае оно подействует. Соблюдение оптимального времени приема в таких ситуациях создает ненужное напряжение, поскольку человек, подверженный стрессу, вынужден тратить часть своих сил на оптимизацию управления временем в связи с седативными мерами.

Как подразумевается здесь, сополимеры, включенные в полимерную систему контроля высвобождения по настоящему изобретению, а также соединения, описанные здесь, включая ноотропные агенты и седативные вещества, могут присутствовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Как определено здесь, «фармацевтически приемлемые соли» определены как производные раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано посредством получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения, соли основных остатков, таких как амины, и минеральных или органических кислот, щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты, и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, полученные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, имеющие происхождение от неорганических кислот, таких как, без ограничения, соляная, бромоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобные, и соли, полученные из органических кислот, таких как, без ограничения, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этансульфоновая, щавелевая, изетионовая и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть

синтезированы из исходного соединения, содержащего основную или кислую группировку, обычными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены посредством взаимодействия этих соединений в форме свободной кислоты или свободного основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или подходящей кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. Органические растворители включают, без ограничения, неводные среды, такие как простые эфиры, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, содержание чего включено сюда посредством ссылки.

Предпочтительно, в композициях с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, дополнительно содержащих седативное вещество, полимерная система контроля высвобождения по настоящему изобретению не контролирует высвобождение указанного седативного вещества. Иными словами, в композициях по настоящему изобретению предпочтительно по существу немедленное высвобождение седативного вещества сразу после приема композиции. Таким образом, в неограничивающем примере отдельные слои композиции по настоящему изобретению, дополнительно содержащей седативное вещество, могут быть изготовлены следующим образом:

- а) центральная часть, содержащая сахар или микрокристаллическую целлюлозу;
- б) слой, содержащий ноотропный агент, например, кофеин;
- в) полимерная система контроля высвобождения; и
- г) слой, содержащий седативное вещество.

Согласно настоящему изобретению, в определенных воплощениях седативное вещество представляет собой мелатонин или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой антигистаминное средство. Антигистаминные средства известны специалисту, и их конкретные примеры включают дифенгидрамин, дименгидринат и диметинден. Таким образом, в определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, дименгидринат или его фармацевтически приемлемую соль или диметинден или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой антипсихотическое средство. Антипсихотические лекарственные средства известны специалисту, и их примеры включают кветиапин, левомепромазин и оланзапин. Таким образом, в определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой кветиапин или его фармацевтически приемлемую соль, левомепромазин или его фармацевтически приемлемую соль или оланзапин или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой тразодон или его фармацевтически приемлемую соль. В определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой миртазапин или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой z-препарат. Небензодиазепиновые средства известны специалисту, и их конкретные примеры включают золпидем или залеплон. Таким образом, в определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой золпидем или его фармацевтически приемлемую соль или залеплон или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, объем настоящего изобретения включает воплощения, где композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению дополнительно содержит седативное вещество, представляющее собой бензодиазепин. Предпочтительно, бензодиазепин представляет собой алпразолам или его фармацевтически приемлемую соль, хлордiazепоксид или его фармацевтически приемлемую соль, клоназепам или его фармацевтически приемлемую соль, клоразепат или его фармацевтически приемлемую соль, диазепам или его фармацевтически приемлемую соль, эстазолам или его фармацевтически приемлемую соль, флуразепам (Dalmane®) или его фармацевтически приемлемую соль, лоразепам или его фармацевтически приемлемую соль, мидазолам или его фармацевтически приемлемую соль, оксазепам или его фармацевтически приемлемую соль, темазепам или его фармацевтически приемлемую соль, триазолам или его фармацевтически приемлемую соль или квазепам или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой доксиламин или его фармацевтически приемлемую соль. В определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет

собой хлорфенамин или его фармацевтически приемлемую соль. В определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество представляет собой никотиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В определенных воплощениях настоящего изобретения композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению содержит седативное вещество, где седативное вещество включает фитохимическое средство. Как определено здесь, фитохимическое средство предпочтительно выбрано из *Valeriana officinalis*, *Humulus lupulus*, *Lavandula officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Petasites hybridus*, *Melissa officinalis*, *Passiflora incarnata* и *Choisya ternata*.

В определенных воплощениях настоящего изобретения композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению содержит седативное вещество, где седативное вещество включает аминокислоту, выбранную из L-триптофана, L-теанина и глицина.

В определенных воплощениях настоящего изобретения седативное вещество включает соль магния.

Композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению полезна в терапии. Композиция с пульсирующим высвобождением, как определено здесь, является подходящей для лечения симптомов, связанных с расстройствами сна. Среди прочего, эти симптомы включают утреннюю депрессию и/или затрудненное пробуждение, связанные с конкретным болезненным состоянием. В частности, композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению является подходящей для лечения субъектов, которым может быть полезна фармакологическая коррекция суточных часов посредством запуска кортизолового ответа при пробуждении (Cortisol Awakening Response, CAR).

Заболевания, при которых проявляются такие симптомы, как утренняя депрессия и/или затрудненное пробуждение, включают, без ограничения, синдром задержки фазы сна, сезонные аффективные расстройства, нарколепсию, депривацию сна, депрессию (включая большую депрессию), идиопатическую бессонницу или остаточные явления после приема седативных средств. Таким образом, настоящее изобретение дополнительно включает композицию с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению для лечения симптомов, связанных с синдромом задержки фазы сна, сезонными аффективными расстройствами, нарколепсией, депривацией сна, депрессией (включая большую депрессию), идиопатической бессонницей или

абстинентным синдромом после приема седативных средств, в частности для лечения утренней депрессии и/или затрудненного пробуждения. Особенно полезны композиции с пульсирующим высвобождением, как определено здесь, где ноотропный агент представляет собой кофеин.

Доза кофеина, как определено здесь, составляет предпочтительно от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг. Квалифицированный врач способен определить подходящую дозу, исходя, среди прочего, из физических параметров субъекта и симптомов, подлежащих лечению. Также следует отметить, что, предпочтительно, композицию с пульсирующим высвобождением, где ноотропный агент представляет собой кофеин, изготавливают таким образом, что количество кофеина на единицу дозы составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг. В альтернативном предпочтительном воплощении, где ноотропный агент представляет собой кофеин, количество кофеина на дозу составляет, предпочтительно, 60 мг или 160 мг.

Затрудненное пробуждение является частой проблемой, затрагивающей большую часть всего населения. До 42% подростков испытывают затруднения, вставая по утрам, при этом есть тенденция к снижению распространенности этих проблем с возрастом. Люди, работающие посменно и ночью, демонстрируют более затрудненное пробуждение, по сравнению с теми, кто работает только днем, и некоторые психиатрические состояния, такие как сезонное аффективное расстройство, повышают степень сонливости после пробуждения. Затрудненное пробуждение часто называют инерцией сна, физиологическим состоянием, характеризующимся субъективной сонливостью, снижением когнитивных функций и сильным желанием продолжать спать. Это состояние длится от нескольких минут до нескольких часов.

Инерция сна является состоянием сниженной физической и психической активности после пробуждения, приводящим к снижению трудоспособности, которое обычно продолжается не более 30 мин, но у предрасположенных индивидов его симптомы могут сохраняться в течение нескольких часов. Значительная часть здоровых подростков сообщает о постоянных затруднениях при утреннем подъеме, и многие из людей, работающих посменно или ночью по вызову, демонстрируют сниженную работоспособность и несобранность после пробуждения, что в рабочих условиях может быть серьезной угрозой безопасности. Кроме того, сниженная активность и плохое

настроение после пробуждения широко распространены при многих неврологических и психиатрических состояниях.

На проявления инерции сна влияет ряд биологических и средовых факторов. Например, резкое пробуждение во время глубокого сна (называемого также медленным сном или стадией N3 медленного сна (non-rapid-eye-movement, NREM)) сопровождается более выраженными симптомами инерции сна, по сравнению с пробуждением во время более поверхностного NREM-сна и быстрого сна (rapid-eye-movement, REM). Эти данные позволяют предположить, что нейрофизиологические процессы, обеспечивающие сон и, в частности, глубокий NREM-сон, продолжают функционировать после пробуждения и способствуют поведенческим и когнитивным нарушениям, связанным с инерцией сна. Продолжительность глубокого сна и, следовательно, вероятность пробуждения во время N3-сна возрастают после ограничения сна. Соответственно, резкое пробуждение во время восстановительного сна после ограничения сна усиливает симптомы инерции сна.

Как известно специалисту, согласно перечню терминов Европейской фармакопеи (European Pharmacopoeia Glossary), лекарственная форма с пульсирующим высвобождением, то есть композиция с пульсирующим высвобождением, представляет собой лекарственную форму с модифицированным высвобождением, демонстрирующую последовательное прерывистое высвобождение активных(ого) веществ(а). Специалисту также очевидно, что пульсирующее высвобождение обусловлено структурой и/или способом изготовления композиции.

Субъекты, принимающие композицию с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению, в частности где ноотропный агент представляет собой кофеин, в частности при пероральном введении перед сном, демонстрируют меньшие субъективные и объективные признаки инерции сна непосредственно после утреннего пробуждения. Специалист может провести количественную оценку признаков инерции сна у субъекта. Подходящие методы включают Опросник для оценки инерции сна (Sleep Inertia Questionnaire) и Шкалу положительного и отрицательного аффекта (Positive and Negative Affective Schedule, PANAS), повышенные показатели в тесте психомоторной бдительности (Psychomotor Vigilance Task, PVT), усиленный кортизоловый ответ при пробуждении (Cortisol Awakening Response, CAR), улучшенные показатели по шкале Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale,

HDRS) и/или шкале Бека для оценки депрессии (Beck Depression Inventory, BDI). Таким образом, композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению способна, при пероральном введении перед сном, уменьшать субъективные и объективные признаки инерции сна непосредственно после утреннего пробуждения, на что указывают улучшенные показатели по Опроснику для оценки инерции сна и Шкале положительного и отрицательного аффекта (PANAS), повышенные показатели в тесте психомоторной бдительности (PVT), усиленный кортизоловый ответ при пробуждении (CAR), улучшенные показатели по шкале Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS), шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и/или шкале Бека для оценки депрессии (BDI).

Композиция с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению характеризуется особым профилем высвобождения, который может быть воспроизведен и/или измерен в экспериментах *in vitro*. Такой эксперимент показан в Примере 1. Как раскрыто здесь, композиция с пульсирующим высвобождением для применения по настоящему изобретению характеризуется профилем высвобождения *in vitro*, где в течение первых 5 часов происходит высвобождение не более 25% ноотропного агента и до 9-го часа происходит высвобождение не менее 75% ноотропного агента, как измерено анализом суммарного растворенного количества ноотропного агента при инкубации в средах растворения с рН 1,2 в течение 2 часов, с рН 6,5 в течение 1 часа, с рН 6,8 в течение 2 часов и с рН 7,2 в течение 5 часов.

Как подразумевается здесь, выражение «до n-го часа» следует предпочтительно понимать как не ранее чем по прошествии времени от n – 4 до n часов. Таким образом, термин «до 9-го часа» следует трактовать как по прошествии времени от 5 до 9 часов.

Предпочтительно, композиция с пульсирующим высвобождением для применения по настоящему изобретению, где ноотропный агент представляет собой кофеин, характеризуется профилем высвобождения *in vivo* у субъектов-людей, где концентрация кофеина в плазме крови достигает 5 мкМ не ранее чем через 4 часа после введения.

В другом воплощении настоящее изобретение относится к применению композиции с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению для целенаправленного сдвига суточного ритма сна и бодрствования. При приеме композиций по настоящему изобретению у субъекта появляется возможность целенаправленным образом сдвинуть свои суточные часы вперед или назад и благодаря

этому испытывать меньшие затруднения при подъеме рано утром. Например, если субъект обычно спит от полуночи до 8:00 утра, ему будет трудно сразу проснуться в 6:00 утра. При приеме композиции по настоящему изобретению, например, в 10 часов вечера высвобождение кофеина происходит в 6 часов утра, и благодаря этому суточные часы сдвигаются на 2 часа. Это свойство кофеина в сочетании с соответствующей системой доставки позволяет превратить индивида, обычно активного вечером, в индивида, обычно активного утром, без необходимости проходить через тяжелый процесс «слишком раннего подъема». Кроме того, композиция по настоящему изобретению позволяет людям при смене часового пояса вернуться к своему обычному ритму или адаптироваться к новому часовому поясу. В частности, целенаправленный сдвиг суточного ритма сна и бодрствования осуществляют при смене часового пояса или сменной работе. Как раскрыто здесь, согласно применению по настоящему изобретению, подходящие композиции, где ноотропный агент представляет собой кофеин, содержат дозу кофеина, составляющую от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг. В альтернативном предпочтительном воплощении, где ноотропный агент представляет собой кофеин, количество кофеина на дозу составляет, предпочтительно, 60 мг или 160 мг.

Настоящее изобретение также относится к устройству для применения данного препарата, позволяющему вводить желаемое время фармакологической стимуляции или седации для отображения средства, необходимого для этой задачи, на подходящей аппаратуре, такой как смартфоны, планшеты, смартфоны с большим экраном или умные часы, независимо от местоположения, в соответствии с временем введения и временем действия. Кроме того, устройство будет указывать время введения в зависимости от желаемого времени действия такого стимулирующего или седативного средства, и будет отображать и обрабатывать все данные, относящиеся к фармакологической стимуляции или седации, или может даже запускать пульсирующее высвобождение, контролируемое по времени.

Изобретение пояснено следующими примерами, которые, однако, не следует трактовать как ограничивающие.

ПРИМЕРЫ

Материалы

Для изготовления композиций с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению были использованы следующие химические вещества, эксципиенты и

оборудование. Здесь изобретение пояснено для воплощения, где ноотропный агент представляет собой кофеин. Типичная структура гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением по настоящему изобретению показана на Фиг. 1В.

Таблица 1. Перечень химических веществ и эксципиентов, использованных для изготовления композиций кофеина с немедленным высвобождением

Активные вещества и эксципиенты	Поставщик
Кофеин	Siegfried
Повидон К30 (Kollidon® 30)	BASF
Сферы микрокристаллической целлюлозы (Cellets®)	IPC Process Center GmbH
Сахарные сферы (Suglets®)	Colorcon
Микрокристаллическая целлюлоза (VIVAPUR®)	JRS Pharma
Полиэтиленгликоль (CARBOWAX™)	DOW
Стеарат магния (Parateck® LUB MST)	Merck
Кросповидон (Kollidon® CL)	BASF
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	Evonik
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel™)	Ashland
Безводная лимонная кислота	Merck
Ксантановая камедь (Vanzan® NF)	Vanderbilt Minerals
Моногидрат глюкозы	Merck

Таблица 2. Перечень полимеров, сополимеров и других эксципиентов, использованных для композиций кофеина с пульсирующим высвобождением

Полимеры, сополимеры и эксципиенты	Поставщик
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:2) (Eudragit® S)	Evonik
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit® L)	Evonik
Сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата (1:2:0,1) (Eudragit® RS)	Evonik
Метилакрилат, метилметакрилат и метакриловая кислота (7:3:1) (EUDRAGUARD® Biotic)	Evonik
Сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты (7:3:1) (Eudragit® FS 30D)	Evonik

Поливинилацетат (Kollicoat® SR 30D)	BASF
Водная дисперсия этилцеллюлозы (Aquacoat® ECD)	DuPont
Этилцеллюлоза (Aqualon®)	Ashland
Водная дисперсия ацетата-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (Aqoat®)	Shin Etsu
Триэтилцитрат	Merck
Тальк (Parteck® LUB Talc)	Merck
Полисорбат 80 (Tween® 80)	Merck
Пропанол-2	Merck
Очищенная вода	–

Таблица 3. Оборудование, использованное при изготовлении

Оборудование	Поставщик
ИКА T25 Digital Ultra-Turax	ИКА
Механическая верхнеприводная мешалка ИКА RW20 Digital	ИКА
Магнитная мешалка ИКА RCT Basic	ИКА
Контейнерный смеситель Glatt CML 10	Glatt
Роторное сито Glatt GS 60	Glatt
Вертикальный гранулятор Glatt TMG	Glatt
Аппарат с псевдооживленным слоем Glatt Mini	Glatt
Дражировочный котел Glatt GC 1	Glatt
Таблеточный пресс Korsch XP 1	Korsch
Прибор для определения текучести порошков и гранулятов Erweka GTB	Erweka
Прибор для определения насыпной плотности Erweka SVM 122	Erweka
Прибор для определения истираемости и абразивного износа Erweka TAR 120	Erweka
Прибор для определения прочности Erweka TBH 125TD	Erweka
Встряхиватель сита Retsch AS 200 Basic	Retsch

Пример изготовления 1. Композиция кофеина с немедленным высвобождением

Композицию с немедленным высвобождением изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице 4 и Таблице 5.

Таблица 4. Состав композиции кофеина с немедленным высвобождением

Состав	Функция	Количество (мг на капсулу)
Исходная центральная часть		
Сферы микрокристаллической целлюлозы (500-700 мкм)	Исходная центральная часть	64,00
Слой кофеина		
Кофеин	Активное вещество	160,00
Повидон	Связывающий агент	29,45
Очищенная вода	Растворитель	<i>qs</i>
Общая масса		253,45

Получение дисперсии для нанесения оболочки

1. Повидон взвешивают и растворяют в очищенной воде с использованием верхнеприводной мешалки.
2. К раствору по стадии 1 добавляют кофеин, проводя гомогенизацию.
3. Гомогенизацию по стадии 2 продолжали в течение 60 минут.
4. Затем эту суспензию распыляют на гранулы в аппарате с псевдооживленным слоем.
5. По завершении распыления гранулы сушат в аппарате с псевдооживленным слоем до LOD менее 2%, масс./масс.

Параметры нанесения оболочки**Таблица 5. Параметры нанесения оболочки по Примеру 1**

Размер Вюрстера	3" (7,62 см)
Температура поступающего воздуха	60-70°C
Скорость потока поступающего воздуха	20-25 м ³ /ч
Температура продукта	40-45°C
Скорость распыления	4 г/мин
Давление распыления	1,0-1,2 бар (0,10-0,12 МПа)

Примеры изготовления 2-7 – Композиции кофеина с пульсирующим высвобождением

Композиции с пульсирующим высвобождением изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице 6 и Таблице 7.

Таблица 6. Состав композиции кофеина с пульсирующим высвобождением

Состав	Функция	Количество (мг) на капсулу					
		Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7
Гранулы кофеина с немедленным высвобождением	Центральная часть	253,45	253,45	253,45	253,45	253,45	253,45
Eudragit® S	Агент, контролирующий высвобождение	40,68	25,88	39,09	38,78	38,42	23,70
Eudragit® L	Агент, контролирующий высвобождение	10,17	6,47	9,77	9,69	9,61	5,90
Eudragit® RS	Агент, контролирующий высвобождение	5,65	4,66	7,63	8,02	8,48	7,40
Триэтилцитрат	Пластификатор	6,2	3,7	6,2	6,2	6,2	3,7
Тальк	Агент, препятствующий слипанию	3,1	1,85	3,1	3,1	3,1	1,85
Пропанол-2	Растворитель	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>
Очищенная вода	Растворитель	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>
Общая масса		319,2	296,0	319,2	319,2	319,2	296,0
Отношение Eudragit® S/Eudragit® L/Eudragit® RS		4/1/0,55	4/1/0,72	4/1/0,78	4/1/0,83	4/1/0,89	4/1/1,25

Получение дисперсии для нанесения оболочки

1. Пропанол-2 и очищенную воду взвешивают и смешивают с использованием верхнеприводной мешалки.
2. Eudragit® RS медленно добавляют в 50% смеси разбавителей по стадии 1 и перемешивают до полного растворения полимера.
3. Eudragit® S добавляют к раствору по стадии 2 и перемешивают до полного растворения полимера.
4. Eudragit® L добавляют к раствору по стадии 3 и перемешивают до полного растворения полимера.
5. Тальк добавляют в 50% смеси разбавителей по стадии 1 и перемешивают в течение 10 минут.
6. Триэтилцитрат добавляют к суспензии по стадии 5 и перемешивают в течение 20 минут.

7. Полученную суспензию эксципиентов медленно вливают в раствор Eudragit® при перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки.

8. Затем эту суспензию распыляют на гранулы в аппарате с псевдооживленным слоем.

9. По завершении распыления, перед расфасовкой гранул, их сушат в аппарате с псевдооживленным слоем в течение 30 минут при 40°C.

Таблица 7. Параметры нанесения оболочки по Примерам 2-7

Размер Вюрстера	3" (7,62 см)
Температура поступающего воздуха	30-35°C
Скорость потока поступающего воздуха	20-25 м ³ /ч
Температура продукта	23-25°C
Скорость распыления	4 г/мин
Давление распыления	1,0-1,5 бар (0,10-0,15 МПа)

Примеры изготовления 8-10

Композиции с пульсирующим высвобождением изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице 8 и Таблице 9.

Таблица 8. Состав композиции кофеина с пульсирующим высвобождением

Состав	Функция	Количество (мг) на капсулу		
		Пример 8	Пример 9	Пример 10
Гранулы кофеина с немедленным высвобождением	Центральная часть	253,45	253,45	253,45
Eudragit® S	Агент, контролирующий высвобождение	62,4	27,75	18,50
Eudragit® L	Агент, контролирующий высвобождение	15,6	9,25	18,50
Триэтилцитрат	Пластификатор	3,9	3,7	3,7
Тальк	Агент, препятствующий слипанию	7,8	1,85	1,85

Пропанол-2	Растворитель	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>
Очищенная вода	Растворитель	<i>qs</i>	<i>qs</i>	<i>qs</i>
Общая масса		343,1	296,0	296,0
Отношение Eudragit® S/Eudragit® L		4/1	3/1	1/1

Получение дисперсии для нанесения оболочки

1. Пропанол-2 и очищенную воду взвешивают и смешивают с использованием верхнеприводной мешалки.
2. Eudragit® S медленно добавляют в 50 % смеси разбавителей по стадии 1 и перемешивают до полного растворения полимера.
3. Eudragit® L добавляют к раствору по стадии 2 и перемешивают до полного растворения полимера.
4. Тальк добавляют в 50% смеси разбавителей по стадии 1 и перемешивают в течение 10 минут.
5. Триэтилцитрат добавляют к суспензии по стадии 4 и перемешивают в течение 20 минут.
6. Полученную суспензию эксципиентов медленно вливают в раствор Eudragit® при перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки.
7. Затем эту суспензию распыляют на гранулы в аппарате с псевдооживленным слоем.
8. По завершении распыления, перед расфасовкой гранул, их сушат в аппарате с псевдооживленным слоем в течение 30 минут при 40°C.

Таблица 9. Параметры нанесения оболочки по Примерам 8-10

Размер Вюрстера	3" (7,62 см)
Температура поступающего воздуха	30-35°C
Скорость потока поступающего воздуха	20-25 м ³ /ч
Температура продукта	23-25°C
Скорость распыления	4-10 г/мин
Давление распыления	1,0-1,5 бар (0,10-0,15 МПа)

Пример изготовления 11 – Композиция с немедленным высвобождением

Композицию с немедленным высвобождением изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице 10.

Таблица 10. Состав композиции кофеина с немедленным высвобождением

Состав	Функция	Количество (мг) на капсулу
Исходная центральная часть		
Сферы микрокристаллической целлюлозы (500-700 мкм)	Исходная центральная часть	64,00
Слой кофеина		
Кофеин	Активное вещество	160,00
Повидон	Связывающий агент	32,00
Очищенная вода	Растворитель	<i>qs</i>
Общая масса		256,00

Дисперсию для нанесения оболочки получали по Примеру 1. Использовали параметры нанесения оболочки, описанные в Примере 1.

Пример изготовления 12 – Композиция с пульсирующим высвобождением

Композицию с пульсирующим высвобождением изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице 11 и Таблице 12.

Таблица 11. Состав композиции кофеина с пульсирующим высвобождением

Состав	Функция	Количество (мг) на капсулу
Гранулы кофеина с немедленным высвобождением	Центральная часть	256,00
Eudraguard® Biotic	Агент, контролирующий высвобождение	30,00
Триэтилцитрат	Пластификатор	1,03
Тальк	Агент, препятствующий слипанию	3,00
Полисорбат 80	Эмульгатор	0,80
Очищенная вода	Растворитель	<i>qs</i>
Общая масса		290,83

Получение дисперсии для нанесения оболочки

1. Взвешивают очищенную воду.

2. Полисорбат 80 медленно добавляют в 50% очищенной воды по стадии 1 и перемешивают до полного растворения полисорбата 80.

3. Раствор по стадии 2 медленно вливают в раствор Eudraguard® Biotic при перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки.

4. Тальк добавляют в 50% смеси разбавителей по стадии 1 и перемешивают в течение 10 минут.

5. Триэтилцитрат добавляют к суспензии по стадии 4 и перемешивают в течение 20 минут.

6. Полученную суспензию эксципиентов медленно вливают в дисперсию Eudraguard® Biotic при перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки и перемешивают в течение 10 минут.

7. Затем эту дисперсию распыляют на гранулы в аппарате с псевдооживленным слоем.

8. По завершении распыления, перед расфасовкой гранул, их сушат в аппарате с псевдооживленным слоем в течение 30 минут при 40°C.

Таблица 12. Параметры нанесения оболочки по Примеру 12

Размер Вюрстера	3" (7,62 см)
Температура поступающего воздуха	35-45°C
Скорость потока поступающего воздуха	20-25 м ³ /ч
Температура продукта	25-28°C
Скорость распыления	4-10 г/мин
Давление распыления	1,0-1,5 бар (0,10-0,15 МПа)

Пример изготовления 13 – Композиция в форме таблеток

Композицию в форме таблеток изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице 13.

Таблица 13. Состав композиции кофеина с пульсирующим высвобождением в форме таблеток

Состав	Функция	Количество (мг) на таблетку
Гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением	Активная композиция	253,45
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	190,55
Повидон	Связывающий агент	12,00

Кросповидон	Разрыхлитель	14,00
Полиэтиленгликоль	Смазывающий агент	5,00
Стеарат магния	Смазывающий агент	5,00
Масса центральной части таблетки		480,00
Пленкообразующее вещество	Агент для нанесения оболочки	10,00
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой		490,00

Изготовление композиции в форме таблеток

1. Изготавливают гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением, как описано в Примере 7.
2. Гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением, микрокристаллическую целлюлозу, повидон и кросповидон смешивают в течение 20 минут в смесителе.
3. Полиэтиленгликоль и стеарат магния просеивают, добавляют к смеси по стадии 2 и смешивают в течение 5 минут в смесителе.
4. Полученную смесь прессовали на ротационном таблеточном прессе с использованием стандартных овальных вогнутых пуансонов, 15 x 8 мм.
5. Центральные части таблеток покрывают оболочкой с использованием пленкообразующих веществ в аппарате для нанесения оболочки.

Пример изготовления 14 – Композиция в форме минитаблеток

Композицию в форме минитаблеток изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице 14.

Таблица 14. Состав композиции кофеина с пульсирующим высвобождением в форме минитаблеток

Состав	Функция	Количество (мг) на минитаблетку
Гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением	Активная композиция	5,28
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель	0,98
Повидон	Связывающий агент	0,80
Кросповидон	Разрыхлитель	0,70
Коллоидный диоксид кремния	Скользкий агент	0,08
Полиэтиленгликоль	Смазывающий агент	0,08

Стеарат магния	Смазывающий агент	0,08
Масса центральной части таблетки		8,00
Пленкообразующее вещество	Агент для нанесения оболочки	0,20
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой		8,20

Изготовление композиции в форме минитаблеток

1. Изготавливают гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением, как описано в Примере 7.

2. Гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением, микрокристаллическую целлюлозу, повидон и кросповидон смешивают в течение 20 минут в смесителе.

3. Коллоидный диоксид кремния просеивают, добавляют к смеси по стадии 2 и смешивают в течение 5 минут в смесителе.

4. Полиэтиленгликоль и стеарат магния просеивают, добавляют к смеси по стадии 3 и смешивают в течение 5 минут в смесителе.

5. Полученную смесь прессовали на ротационном таблеточном прессе с использованием стандартных круглых вогнутых пуансонов, 2,3 мм.

6. Центральные части таблеток покрывают оболочкой с использованием пленкообразующих веществ в аппарате для нанесения оболочки.

Каждые 393,6 мг полученных таким образом минитаблеток, соответствующие 160 мг кофеина, могут быть помещены в твердые желатиновые капсулы, саше или бутылку.

Пример изготовления 15 – Композиция в форме суспензии для перорального применения

Композицию в форме суспензии для перорального применения изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице 15 и Таблице 16.

Таблица 15. Состав композиции кофеина с пульсирующим высвобождением в форме суспензии для перорального применения

Состав	Функция	Количество, мг/5 мл
Гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением	Активная композиция	253,45

Гидроксипропилцеллюлоза	Суспендирующий агент и агент, повышающий вязкость	3,50
Безводная лимонная кислота	Агент, корректирующий pH	10,00
Ксантановая камедь	Суспендирующий агент	3,70
Моногидрат глюкозы	Подсластитель	2104,35
Очищенная вода	Растворитель	qs до 5 мл

Изготовление композиции в форме суспензии для перорального применения

1. Изготавливают гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением, как описано в Примере 1 или Примере 2.

2. Моногидрат глюкозы взвешивают и растворяют в очищенной воде с использованием верхнеприводной мешалки.

3. Безводную лимонную кислоту добавляют к раствору по стадии 2 и перемешивают до полного растворения.

4. Гидроксипропилцеллюлозу добавляют к раствору по стадии 3 и перемешивают до полного растворения.

5. Ксантановую камедь добавляют к раствору по стадии 4 и перемешивают до полного растворения.

6. Гранулы кофеина с пульсирующим высвобождением добавляют к раствору по стадии 5 и перемешивают в течение 10 минут.

7. После завершающего смешивания суспензию для перорального применения помещают в бутылку.

Таблица 16. Параметры анализа высвобождения *in vitro*

Среды	pH 1,2 (2 ч) – pH 6,5 (1 ч) – pH 6,8 (2 ч) – pH 7,2 (5 ч)
Временные точки	Для pH 1,2: 2-й час Для pH 6,5: 1-й час Для pH 6,8: 2-й час Для pH 7,2: 1-й час, 2-й час, 4-й час и 5-й час
Поверхностно-активное вещество	Нет
Скорость перемешивания	100 об/мин
Аппарат	Корзинка
Объем среды	900±1 мл

Температура	37±0,5°C
-------------	----------

Ссылочный пример изготовления 1

Композиции с пульсирующим высвобождением изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице R1 и Таблице R2.

Таблица R1. Состав композиции кофеина с пульсирующим высвобождением

Состав	Функция	Количество (мг) на капсулу
Гранулы кофеина с немедленным высвобождением	Центральная часть	253,45
Eudragit® S	Агент, контролирующий высвобождение	23,7
Eudragit® L	Агент, контролирующий высвобождение	5,9
Eudragit® RS	Агент, контролирующий высвобождение	19,65
Триэтилцитрат	Пластификатор	4,23
Тальк	Агент, препятствующий слипанию	2,17
Пропанол-2	Растворитель	<i>qs</i>
Очищенная вода	Растворитель	<i>qs</i>
Общая масса		309
Отношение Eudragit® S/Eudragit® L/Eudragit® RS		4/1/3,33

Получение дисперсии для нанесения оболочки

1. Пропанол-2 и очищенную воду взвешивают и смешивают с использованием верхнеприводной мешалки.

2. Eudragit® RS медленно добавляют в 50% смеси разбавителей по стадии 1 и перемешивают до полного растворения полимера.

3. Eudragit® S добавляют к раствору по стадии 2 и перемешивают до полного растворения полимера.

4. Eudragit® L добавляют к раствору по стадии 3 и перемешивают до полного растворения полимера.

5. Тальк добавляют в 50% смеси разбавителей по стадии 1 и перемешивают в течение 10 минут.

6. Триэтилцитрат добавляют к суспензии по стадии 5 и перемешивают в течение 20 минут.

7. Полученную суспензию эксципиентов медленно вливают в раствор Eudragit® при перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки.

8. Затем эту суспензию распыляют на гранулы в аппарате с псевдоожиженным слоем.

9. По завершении распыления, перед расфасовкой гранул, их сушат в аппарате с псевдоожиженным слоем в течение 30 минут при 40°C.

**Таблица R2. Параметры нанесения оболочки по
Ссылочному примеру изготовления 1**

Размер Вюрстера	3" (7,62 см)
Температура поступающего воздуха	30-35°C
Скорость потока поступающего воздуха	20-25 м ³ /ч
Температура продукта	23-25°C
Скорость распыления	4 г/мин
Давление распыления	1,0-1,5 бар (0,10-0,15 МПа)

Ссылочный пример изготовления 2

Композицию с пульсирующим высвобождением изготавливали по протоколу, приведенному ниже, и как указано в Таблице R3 и Таблице R4.

Таблица R3. Состав композиции кофеина с пульсирующим высвобождением

Состав	Функция	Количество (мг) на капсулу
Гранулы кофеина с немедленным высвобождением	Центральная часть	256,00
Eudragit® FS 30D	Агент, контролирующий высвобождение	30,00
Триэтилцитрат	Пластификатор	1,50
Тальк	Агент, препятствующий слипанию	15,00
Очищенная вода	Растворитель	<i>qs</i>
Общая масса		302,50

Получение дисперсии для нанесения оболочки

1. Взвешивают очищенную воду.

2. Тальк и триэтилцитрат медленно добавляют в очищенную воду по стадии 1 и гомогенизируют в течение 10 минут.

3. Раствор по стадии 2 медленно вливают в дисперсию Eudragit® FS 30D при перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки и перемешивают в течение 10 минут.

4. Дисперсию по стадии 3 пропускают через 0,5 мм сито.

5. Затем эту дисперсию распыляют на гранулы в аппарате с псевдоожиженным слоем.

6. По завершении распыления, перед расфасовкой гранул, их сушат в аппарате с псевдоожиженным слоем в течение 30 минут при 40°C.

**Таблица R4. Параметры нанесения оболочки по
Ссылочному примеру изготовления 2**

Размер Вюрстера	3" (7,62 см)
Температура поступающего воздуха	35-45°C
Скорость потока поступающего воздуха	20-25 м ³ /ч
Температура продукта	25-28°C
Скорость распыления	4-10 г/мин
Давление распыления	1,0-1,5 бар (0,10-0,15 МПа)

**Пример 1. Измерение высвобождения *in vitro* для композиций по
Примерам изготовления 2-8 и 12**

Параметры анализа были подобраны для имитации условий желудка и тонкой кишки, и композиция была разработана для рН- и времязависимого высвобождения. Для имитации условий ЖКТ, исследования растворения проводили в средах с рН 1,2 (НСl, 0,1 Н), рН 6,5, рН 6,8 и рН 7,2 (фосфатный буфер) и образцы анализировали по отдельности в каждой среде. Время растворения составляло 2 ч для среды с рН 1,2, 1 ч для среды с рН 6,5, 2 ч для среды с рН 6,8 и 5 ч для рН 7,2.

Параметры анализа *in vitro* приведены ниже и, для композиции по Примеру изготовления 7, показаны на Фиг. 1С.

Среды	рН 1,2 (2 ч) – рН 6,5 (1 ч) – рН 6,8 (2 ч) – рН 7,2 (5 ч)
Временные точки	Для рН 1,2: 2-й час Для рН 6,5: 1-й час

	Для рН 6,8: 2-й час Для рН 7,2: 1-й час, 2-й час, 4-й час и 5-й час
Поверхностно-активное вещество	Нет
Скорость перемешивания	100 об/мин
Аппарат	Корзинка
Объем среды	900±1 мл
Температура	37±0,5°C

Таблица 17. Высвобождение *in vitro* по Примерам 2-8 и Примеру 12 (среднее плюс/минус стандартное отклонение)

Номер примера изготовления	рН 1,2 (2 часа)	рН 6,5 (1 час)	рН 6,8 (2 часа)	рН 7,2 (1 час)	рН 7,2 (2 часа)	рН 7,2 (4 часа)	рН 7,2 (5 часов)
Пример 2	2±0,9	5±1,7	12±1,6	19±1,4	28±1,6	60±2,0	74±1,7
Пример 3	9±0,2	19±0,4	41±0,4	79±1,0	89±1,2	91±0,7	91±0,8
Пример 4	1±0,0	7±0,2	20±0,9	38±1,4	67±2,0	95±0,4	96±0,3
Пример 5	2±0,2	7±0,3	17±0,6	29±1,1	53±1,3	95±1,4	98±1,5
Пример 6	1±0,2	5±0,8	16±1,2	31±1,5	74±2,7	99±1,0	99±0,8
Пример 7	3±0,2	5±0,6	10±0,8	16±1,0	49±0,9	101,3±1,3	101,7±1,7
Пример 8	3±0,2	10±0,2	35±0,3	83±0,7	90±0,9	91±0,8	91±0,8
Пример 12	1±0,2	2±0,5	3±0,7	93±1,5	94±1,5	94±1,0	94±1,6

Пример 2. Клиническое исследование

Авторы изобретения разработали здесь систему доставки кофеина с пульсирующим высвобождением, высвобождающую стимулятор незадолго до пробуждения, для достижения немедленного улучшения субъективного состояния, бдительности и работоспособности, сниженных вследствие инерции сна. Авторы изобретения предположили, что пероральный прием этой инновационной композиции кофеина с пульсирующим высвобождением перед сном, направленный на начало высвобождения эффективной дозы кофеина с задержкой приблизительно на 7 часов, будет способствовать переходу от сна к бодрствованию посредством предупреждения (а не лечения) инерции сна. Авторы изобретения проверили это предположение в двух рандомизированных, двойных слепых, перекрестных, плацебо-контролируемых исследованиях. Сначала авторы изобретения изучили параметры высвобождения из разработанной композиции кофеина с пульсирующим высвобождением *in vivo* в период ночного сна. Затем авторы изобретения провели всестороннее изучение ее эффектов на

поведенческие, эмоциональные, когнитивные и физиологические симптомы инерции сна у здоровых молодых мужчин после ограничения сна. Авторы изобретения ожидали, что отсроченное пульсирующее высвобождение кофеина перед пробуждением улучшит бдительность и настроение сразу после пробуждения, усилит CAR и снизит склонность к засыпанию при возможном плановом утреннем сне через 1 час после пробуждения.

Для проверки этих представлений авторы изобретения провели два отдельных рандомизированных, двойных слепых, перекрестных, плацебо-контролируемых исследования у здоровых добровольцев. В первом исследовании параметры высвобождения из разработанной композиции кофеина *in vivo* были изучены у 10 здоровых субъектов посредством постоянного забора образцов крови. Во втором исследовании авторы изобретения изучили эффекты валидированной композиции на бдительность (тест психомоторной бдительности, PVT), рабочую память (задача n-назад), устойчивость внимания (задача D2), настроение (шкала положительного и отрицательного аффекта), кортизоловый ответ при пробуждении (CAR) и тенденцию к продолжению сна (тест на время засыпания) после пробуждения у 22 здоровых добровольцев. Поскольку при фармакологических испытаниях у здоровых добровольцев часто возникают нейропсихологические эффекты верхнего/нижнего предела, субъектам дополнительно ограничивали сон (сон с 3:00 до 7:00 вместо 23:00-7:00) для экспериментального усиления давления сна и, соответственно, инерции сна после пробуждения. Кроме того, проводили постоянный забор образцов крови для мониторинга индивидуальных профилей высвобождения кофеина. Мониторинг ночного сна проводили посредством электроэнцефалографии (ЭЭГ) во время сна.

Исходя из описанного выше, авторы изобретения предполагают, что их композиция нивелирует усиление инерции сна, на что указывают улучшение бдительности и настроения непосредственно после пробуждения, усиление CAR и увеличение времени засыпания. На основании этого, авторы изобретения предлагают здесь инновационное средство, которое может способствовать переходу от сна к бодрствованию у здоровых индивидов, а также, возможно, в клинической популяции, страдающей от выраженной инерции сна.

Методология

Участники и разрешения

В двух проведенных исследованиях участвовали в общей сложности 32 здоровых молодых мужчин (средний возраст 25,6 плюс/минус 3,7 года) (валидационное

исследование *in vivo*, n равно 10; фармакодинамическое исследование, n равно 22), из которых 5 субъектов участвовали в обоих исследованиях. Для включения были необходимы следующие критерии: (1) мужской пол, во избежание возможного влияния менструального цикла на физиологию сна или активность ГГНС; (2) возраст в диапазоне от 18 до 34 лет; (3) индекс массы тела менее 25; (4) показатель по Эпвортской шкале сонливости (Epworth Sleepiness Score, ESS) менее 10; (5) привычное время засыпания менее 20 минут; (6) постоянный режим сна и бодрствования с отходом ко сну от 11 часов вечера до 1 часа ночи; (7) отсутствие каких-либо соматических или психиатрических расстройств; (8) отсутствие кратковременного или длительного приема лекарственных средств; (9) отсутствие курения; (10) отсутствие злоупотребления наркотиками в анамнезе (более 5 случаев употребления наркотиков в течение жизни, за исключением эпизодического употребления марихуаны); (11) потребление менее 4 единиц кофеина (кофе, чай, шоколад, кола, энергетические напитки) в сутки. Участники исследования должны были воздерживаться от приема нелегальных наркотиков и кофеина в течение двух недель перед ночью эксперимента. В течение 24 ч перед ночью эксперимента нельзя было принимать алкоголь. Участники исследования были проинструктированы о необходимости соблюдать постоянный индивидуальный режим сна и бодрствования (23:00-7:00 или 22:00-6:00 в зависимости от привычного времени отхода добровольца ко сну) в течение всего исследования, начиная с двух недель до ночи эксперимента.

Для обеспечения соблюдения постоянного режима сна и бодрствования участников исследования инструктировали носить монитор покоя и активности на неведущей руке и вести дневник сна и бодрствования. Исследования были одобрены Кантональным этическим комитетом кантона Цюрих (Cantonal Ethics Committee of the Canton of Zurich) (ID: 2018-00533). Все участники исследований дали письменное информированное согласие согласно Хельсинкской декларации.

Процедуры исследования

В первом оценочном исследовании разработанной композиции кофеина профиль высвобождения кофеина *in vivo* определяли у 10 индивидов мужского пола. После перорального приема в 22:30 участникам исследования давали спать с 23:00 до 7:00, постоянно проводя забор образцов крови. Образцы получали из левой срединной вены локтя исходно (22:00) и через 1,5, 2,5, 3,5, 4,5, 5,5, 6,5, 7,5, 8,5, 9,5, 10,5, 13,5 и 17,5 часа после приема лекарственного средства. Во время сна в звукоизолированных спальнях

лаборатории сна, оснащенных климат-контролем, венозный катетер был соединен с устройством для забора крови в соседнем помещении (пластмассовыми трубками Гейдельбергера, через стену). Таким образом, образцы крови (4 мл, BD Vacutainer EDTA) получали, не беспокоя спящих участников исследования. Проприодимость внутривенной линии поддерживали медленным потоком (10 мл/ч) гепаринизированного физиологического раствора (1000 МЕ гепарина в 0,9 г NaCl/дл; HEPARIN Bichsel; Bichsel AG, 3800, Унтерзеен, Швейцария). Образцы крови сразу центрифугировали в течение 10 минут при 2000 RCF и образцы плазмы сразу помещали на лед до конечного хранения при -80°C .

Анализ уровней кофеина

Кофеин и кофеин- $^{13}\text{C}_3$ приобретали у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, США). Все использованные химических вещества имели максимальную возможную степень очистки. Кратко, 200 мкл плазмы, 50 мкл внутреннего стандарта (IS) (40 мкМ, кофеин- $^{13}\text{C}_3$) и 50 мкл метанола (MeOH) помещали в пробирку типа Эппендорф. Для осаждения белка медленно добавляли 400 мкл ацетонитрила (ACN). Образцы встряхивали в течение 10 мин и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 5 мин. 350 мкл надосадочной жидкости переносили во флакон автоматического дозатора и выпаривали до сухости в мягком потоке азота. Для восстановления добавляли 250 мкл смеси с элюентом (95:5, об./об.). Образцы для контроля качества (QC) и калибраторы (cal) получали таким же образом, заменяя 50 мкл MeOH на растворы Cal или QC. Образцы плазмы анализировали с применением системы ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии (UHPLC) (Thermo Fisher, Сан-Хосе, Калифорния) в сочетании с масс-спектрометром с линейной квадрупольной ионной ловушкой 5500 (Sciex, Дармштадт, Германия). Подвижные фазы UHPLC состояли из воды (элюент А) и смеси (70:30, об./об.) MeOH и ACN (элюент В), в обоих случаях содержавших 0,1% муравьиной кислоты (об./об.), и объем вносимого образца составлял 5 мкл. Использовали колонку Kinetex Biphenyl (50 x 2,1 мм, 1,7 мкм) (Phenomenex, Ашаффенбург, Германия). Устанавливали скорость потока 0,45 мл/мин со следующим градиентом: начальные условия 95% элюента А, снижение до 80% за 3 мин с последующим быстрым снижением до 2% за 0,5 мин. Эти условия сохраняли в течение 1 мин и переходили на начальные условия для повторного уравнивания в течение 1 мин. Масс-спектрометр использовали в режиме положительной электрораспылительной ионизации с мониторингом множественных реакций. В обоих

анализах использовали три MRM-перехода. Для количественного анализа, площади пиков аналитов дополнительно интегрировали и делили на площадь пика IS. Для образцов Cal проводили подбор методом наименьших квадратов и взвешивание по 1/x.

Исследуемое лекарственное средство

Композицию кофеина с пульсирующим высвобождением изготавливают с применением наложения лекарственного средства. При этом кофеин и эксципиенты диспергируют в средах для нанесения оболочки и затем распыляют на инертные сферы микрокристаллической целлюлозы с использованием псевдооживленного слоя через трубку Вюрстера при постоянном притоке воздуха, который высушивает жидкость из дисперсии, с получением различных слоев, состоящих из кофеина, полимерной системы контроля высвобождения и других эксципиентов. После получения микрогранул их инкапсулируют в твердые капсулы. Полимерная система контроля высвобождения основана на сополимерах метакрилата, контролирующими высвобождение кофеина как рН-зависимым, так и рН-независимым образом. Механизм высвобождения из полимерной системы обусловлен главным образом способностью этих сополимеров к увеличению в объеме и их проницаемостью.

Профили растворения различных прототипов *in vitro* анализировали посредством современных анализов растворения, имитирующих условия желудочно-кишечного тракта. Разработка и анализ композиции кофеина с пульсирующим высвобождением и плацебо *in vitro* были проведены в Elixir Pharmaceutical Research and Development Corporation, Анкара, Турция. Для исследования *in vivo* был выбран наиболее подходящий прототип с благоприятным профилем растворения *in vitro*. Композиция по Примеру изготовления 7 демонстрирует наилучший профиль растворения *in vitro* (см. Таблицу 17 и Фиг. 1С) как перспективная композиция с пульсирующим высвобождением. Поэтому в фармакодинамическом исследовании был использован этот пример.

Фармакодинамическое исследование

В фармакодинамическом исследовании композицию кофеина с пульсирующим высвобождением (валидированную *in vivo*, как описано выше) или плацебо (соответствующее ей по внешнему виду) принимали в 22:30. Для усиления симптомов инерции сна и во избежание нейропсихологических эффектов верхнего/нижнего предела, часто возникающих в интервенционных исследованиях у высокофункциональных здоровых добровольцев, всем участникам исследования ограничивали

сон. Конкретнее, им не давали спать до 3:00, затем предоставляли возможность поспать в течение 4 часов и будили в 7:00. В 2:00 всем добровольцам давали стандартный легкий перекус. Во время и после приема лекарственного средства проводили постоянный забор образцов крови и мониторинг высвобождения кофеина из композиции, как описано выше. После пробуждения оценивали эффекты композиции на субъективные, нейропсихологические, эмоциональные и эндокринологические маркеры инерции сна. Кроме того, изучали физиологическую тенденцию к засыпанию, определяя характеристики сна, когда участникам исследования давали возможность поспать 1 час, начиная с 8:00. Оба исследования были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми и перекрестными. Подробности обоих исследований показаны на Фиг. 2.

Набор тестов

Сразу после пробуждения (07:00-08:00) проводили всесторонний набор тестов, включая следующие валидированные опросники, задания и физиологические измерения для оценки субъективных, поведенческих, когнитивных, эмоциональных и эндокринологических маркеров инерции сна.

Модифицированный Опросник для оценки инерции сна (Sleep Inertia Questionnaire, SIQ). Авторы изобретения модифицировали SIQ (Kanady and Harvey, 2015) для оценки субъективного восприятия пробуждения добровольцами. Исходная версия SIQ представляет собой опросник по признакам, где субъектов просят оценить качество их пробуждения за последнюю неделю на физиологическом, эмоциональном, когнитивном и поведенческом уровне. Таким образом, инструкция к опроснику сформулирована следующим образом: «Типичным утром за последнюю неделю, после пробуждения в какой степени вы, например, испытываете сложности с тем, чтобы встать с кровати» (возможные ответы: (1) ни в какой; (2) в незначительной; (3) в некоторой; (4) часто; (5) постоянно). Для настоящего исследования авторы изобретения переформулировали инструкцию к опроснику для получения информации по состоянию пробуждения на утро эксперимента (а не информации по признакам за последнюю неделю) для анализа острых эффектов своей композиции с отсроченным высвобождением. Для этого инструкция была перефразирована следующим образом: «Насколько выраженными были следующие ощущения после пробуждения сегодня утром в сравнении с обычным утром на последней неделе, например, сложности с тем, чтобы встать с кровати» (возможные ответы: в высшей степени менее выраженными (-

3); значительно менее выраженными (-2); незначительно менее выраженными (-1); такими же (0); незначительно более выраженными (+1); значительно более выраженными (+2); в высшей степени более выраженными (+3)). Участники исследования заполняли SIQ, модифицированный авторами изобретения (названный Опросник для оценки острой инерции сна (Acute Sleep Inertia Questionnaire, ASIQ)), в 7:45 утра.

Опросник для оценки острых признаков действия кофеина (Caffeine Acute Questionnaire, CAQ). Для оценки специфических эффектов, обусловленных кофеином, участники исследования заполняли CAQ в 7:30.

Шкала положительного и отрицательного аффекта (Positive and Negative Affective Schedule, PANAS). PANAS (Watson *et al.*, 1988) применяли для оценки настроения через 15 минут после пробуждения (в 7:15 утра).

Тест психомоторной бдительности (Psychomotor Vigilance Test, PVT). Бдительность оценивали с применением 10-минутного варианта PVT в 7:05 утра, сразу после пробуждения. Оценивали медианное время реакции (RT) и число промахов (случаев, когда RT превышало 500 мс).

Кортизоловый ответ при пробуждении (CAR)

У каждого субъекта получали образцы слюны во временных точках 7:00 (сразу после пробуждения), 7:15, 7:30, 7:45 и 8:00 утра. В связи с этим, субъектов просили пожевать тампон в течение 60 с и затем положить его обратно в пробирку Salivette® (Зарштедт, Германия). После взятия образцов пробирки сразу помещали на лед до конечного хранения при -80°C. Для выявления кортизола пробирки размораживали и центрифугировали в течение 5 минут при 5000 об/мин с получением прозрачной слюны в конической пробирке. Двух субъектов пришлось исключить из-за недостаточного количества слюны, полученной из тампонов. Затем тампон удаляли и полученную слюну использовали для дальнейшего анализа. Жидкостную экстракцию проводили, добавляя 1,5 мл этилацетата к 265 мкл образца слюны и 50 мкл IS (Cortison-D7, 0,1 нг/мкл). Полученную смесь затем встряхивали в течение 10 мин при 5 Гц. Образцы центрифугировали в течение 5 мин при 9000 об/мин и затем помещали в морозильную камеру (-20°C) приблизительно на 60 мин. Слой этилацетата сливали и проводили сушку в азоте при 35°C. Сухой остаток ресуспендировали с использованием 150 мкл метанола и 350 мкл раствора формиата аммония (5 мМ), который использовали для анализа жидкостной хроматографией с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS), применяя

опубликованный недавно метод с использованием кортизола, меченного $^{13}\text{C}_3$, в качестве суррогатного аналита для калибровки (Binz, T.M., Braun, U., Baumgartner, M.R., Kraemer, T., 2016. Development of an LC–MS/MS method for the determination of endogenous cortisol in hair using $^{13}\text{C}_3$ -labeled cortisol as surrogate analyte. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*). Метод был валидирован в соответствии с руководствами Немецкого общества токсикологии и судебной химии (German Society of Toxicology and Forensic Chemistry, GTFCh) (Peters *et al.*, F.T., 2009. Anhang B zur Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen - Anforderungen an die Validierung von Analysenmethoden *Analysenmethoden. Toxichem. Krimtech.* <https://doi.org/10.1007/s00265-014-1867-8>). Предел обнаружения кортизола составил 0,55 нмоль/л, и предел количественного определения составил 1,1 нмоль/л.

Полисомнография

В более раннем исследовании (Dornbierer, D.A., Baur, D.M., Stucky, B., Quednow, B.B., Kraemer, T., Seifritz, E., Bosch, O.G., Landolt, H.P., 2019. Neurophysiological signature of gamma-hydroxybutyrate augmented sleep in male healthy volunteers may reflect biomimetic sleep enhancement: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0382-z>) ночной сон с 23:00 до 07:00 (исследование высвобождения кофеина *in vivo*) и с 03:00 до 07:00 (фармакодинамическое исследование) оценивали количественно посредством полисомнографии в течение всей ночи с использованием Rembrandt® Datalab (версия 8; Embla Systems, Планегг, Германия). В фармакодинамическом исследовании также оценивали давление сна после пробуждения, определяя у участников исследования время засыпания (sleep onset latency, SOL) и паттерны сна, когда им давали возможность поспать, начиная с 8:00 (Фиг. 1А). Комплекс записи состоял из 10 электродов для ЭЭГ (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2) по системе 10-20, биполярной электроокулограммы (ЭОГ), субментальной электромиограммы (ЭМГ) и электрокардиограммы (ЭКГ). Координаты отдельных электродов для ЭЭГ отмечали, выстригая немного волос в месте расположения электрода, для того, чтобы обеспечить идентичное расположение электродов в обоих экспериментах.

Все данные регистрировали с использованием специальных полиграфических усилителей (Artisan®, Micromed, Мольяно-Венето, Италия). Как в предыдущих исследованиях, аналоговые сигналы обрабатывали с применением фильтра высоких частот (-3 дБ при 0,15 Гц для ЭЭГ; 10 Гц для ЭМГ; 1 Гц для ЭКГ) и фильтра низких

частот для защиты от наложения спектров (-3 дБ при 67,2 Гц), преобразовывали в цифровые и хранили с разрешением 256 Гц (частота дискретизации 256 Гц) (Dornbierer *et al.*, Neuropsychopharmacol, 2019).

Визуальная оценка сна

Для оценки сна применяли метод С3-А2. Параметры сна оценивали визуально по периодам продолжительностью 30 с в соответствии с критериями Американской академии медицинской сомнологии (American Academy of Sleep Medicine). Артефакты, связанные с движениями и реакциями пробуждения, определяли визуально и исключали из анализа. Рассчитывали следующие параметры сна: время, проведенное в (1) состоянии бодрствования (Wake), (2) стадии 1 (N1), (3) стадии 2 (N2), (4) стадии 3 (N3), (5) стадии REM, (6) время засыпания (SOL представляет собой время от выключения света до первой регистрации N1) и (7) эффективность сна (SEFF равна отношению TST к TIB, умноженному на 100; TST представляет собой время, проведенное в N1, N2, N3 и REM-сне; TIB представляет собой время от выключения света до включения света).

Статистический анализ

Применяли независимые линейные модели смешанных эффектов с условием (кофеин против плацебо) в качестве внутрисубъектного фактора и идентификатора субъекта в качестве случайного эффекта, используя R (RStudio версии 1.0.136; RStudio Inc.), для анализа (1) ASIQ, (2) CAQ, (3) PANAS, (4) PVT, (5) n-назад, (6) задачи D2, (7) CAR, (8) параметров ночного сна и (9) параметров кратковременного утреннего сна (R-package “lme4,” версия 1.1–15). Для всех примененных моделей использовали нормальные графики Q-Q, демонстрирующие нормальность остатков. Кроме того, допущение о гомоскедастичности и линейности верифицировали с применением графика Тьюки-Энскомба (остатки против скорректированных значений). Апостериорный анализ проводили с использованием оцененных пределов средних из R-package (версия 1.2.1). р-значения апостериорных анализов (оцененные пределы средних из R-package, версия 1.2.1) корректировали для множественного сравнения с применением поправки Беньямини-Хохберга для частоты ложноположительных результатов. Если не отмечено иное, все указанные эффекты и различия значимы.

Результаты

Профиль высвобождения кофеина

Валидационное исследование композиции *in vivo* выявило профиль пульсирующего высвобождения из введенной композиции с достижением C_{max}

(максимальной концентрации в плазме) через 10,5 ч. Кривая кофеина соответствовала профилю длительного высвобождения с достижением эффективных уровней в плазме (более 5 мкМ) через 7 часов.

Неожиданным образом, в фармакодинамическом исследовании профиль высвобождения кофеина имел определенные отличия от профиля, отмеченного в валидационном исследовании *in vivo*. Длительное высвобождение кофеина начиналось уже через 3,5 часа, и достижение эффективных уровней кофеина в плазме происходило через 5 часов после введения. Этот преждевременный всплеск был, вероятнее всего, спровоцирован моторикой желудка в ответ на стандартный перекус, который давали субъектам через 3,5 часа после введения (Фиг. 3). Поэтому следует отметить, что после приема композиции по настоящему изобретению нужно избегать приема пищи.

Субъективные, поведенческие, когнитивные, эмоциональные и физиологические
симптомы инерции сна

ASIQ. Статистический анализ выявил существенный эффект (F равно 31,210; p менее 0,001; η^2 равно 0,175), состоявший в том, что разработанная композиция, высвобождающая кофеин, снижала показатели по всем субшкалам ASIQ (поведенческой, когнитивной, эмоциональной, физиологической; Фиг. 3). Следует отметить, что некоторые индивиды отмечали меньшие сложности с тем, чтобы встать с кровати, в утро эксперимента по сравнению с обычным утром на неделе, предшествовавшей эксперименту (на что указывают отрицательные значения на Фиг. 4). Этот эффект был более выраженным при приеме кофеина (n представляет собой число субъектов с отрицательными значениями: поведенческая субшкала, n равно 9; когнитивная субшкала, n равно 12; эмоциональная субшкала, n равно 9; и физиологическая субшкала, n равно 10), а при приеме плацебо был выражен в незначительной степени (поведенческая субшкала, n равно 5; когнитивная субшкала, n равно 7; эмоциональная субшкала, n равно 5; и физиологическая субшкала, n равно 2).

CAQ. Статистический анализ выявил значимое повышение показателей CAQ при приеме кофеина в сравнении с плацебо (F равно 5,135; p равно 0,034; η^2 равно 0,196; Фиг. 4).

PANAS. Статистический анализ выявил значимое взаимодействие условие-параметр (F равно 8,490; p равно 0,004; η^2 равно 0,118), состоявшее в том, что разработанная композиция кофеина с пульсирующим высвобождением повышала

положительные показатели и снижала отрицательные показатели по сравнению с плацебо (Фиг. 4).

PVT. Статистический анализ данных PVT выявил значимое взаимодействие условие-временная точка применительно к медианному времени реакции (F равно 29,445; p менее 0,001), состоявшее в том, что кофеин улучшал медианное время реакции в PVT примерно на 10 мс по сравнению с плацебо. С другой стороны, число промахов не изменялось (F равно 1,0391; p равно 0,359) (Фиг. 5).

Задачи n-назад и D2. Статистический анализ результатов выполнения задач n-назад на рабочую память (F равно 0,43; p менее 0,05) и D2 на устойчивость внимания (F равно 0,2892; p менее 0,05; η^2 равно 0,001) не выявил значимых эффектов (данные не показаны).

CAR. Статистический анализ уровней кортизола в слюне выявил существенный эффект, состоявший в том, что при приеме кофеина уровни кортизола в 8:00 были выше, чем при приеме плацебо (Фиг. 6).

Параметры сна

Параметры сна представлены в Таблице 18.

Ночной сон. С учетом того, что продолжительность бодрствования перед началом ночного сна была экспериментально увеличена, участники исследования продемонстрировали малое время засыпания и большую долю глубокого сна стадии N3. Статистический анализ не выявил значимого основного эффекта (F равно 0,558; p менее 0,05; η^2 равно 0,0025). Тем не менее, апостериорный анализ показал, что при приеме кофеина время, проведенное в N3-сне, было короче (p равно 0,004), чем при приеме плацебо (Фиг. 7A).

Кратковременный сон. Статистический анализ параметров сна во время возможного кратковременного сна через 1 час после планового пробуждения выявил значимый эффект (F равно 2,0875; p равно 0,009; η^2 равно 0,87), состоявший в том, что при приеме кофеина продолжительность SOL (p равно 0,009) и бодрствования после начала сна (p равно 0,005) была больше, а время, проведенное в стадии N2, было меньше (p равно 0,005), чем при приеме плацебо (Фиг. 7B).

Таблица 18. Параметры сна

Ночной сон					
	Плацебо	Кофеин			

Параметры	Среднее	SD	Среднее	SD	df	t- значение	ВН-р- значение
Бодрствование (мин)	22,333	21,553	38,048	43,399	20	1,511	0,439
SOL (мин)	8,810	19,984	11,405	15,449	20	1,084	0,583
N1 (мин)	9,714	7,343	10,810	6,501	20	0,641	0,674
N2 (мин)	200,333	44,667	206,571	65,912	20	0,590	0,674
N3 (мин)	163,190	55,214	128,857	55,156	20	-4,047	0,004
REMS (мин)	56,524	34,554	55,857	32,085	20	-0,085	0,933
Кратковременный сон							
	Плацебо		Кофеин				
Параметры	Среднее	SD	Среднее	SD	df	t- значение	ВН-р- значение
Бодрствование (мин)	13,082	12,225	25,041	17,018	21	3,727	0,005
SOL (мин)	12,873	12,098	23,818	17,220	21	3,165	0,009
N1 (мин)	3,032	1,588	2,368	1,910	21	-1,407	0,261
N2 (мин)	20,227	9,095	11,414	10,417	21	-3,608	0,005
N3 (мин)	3,345	6,320	2,309	4,303	21	-0,925	0,438
REMS (мин)	4,923	8,267	3,964	6,318	21	-0,633	0,534
Период сна перед пробуждением							
	Плацебо		Кофеин				
Параметры	Среднее	SD	Среднее	SD	df	t- значение	ВН-р- значение
Бодрствование (мин)	1,568	2,417	1,955	2,890	21	0,878	0,650
N1 (мин)	0,432	0,623	0,409	0,811	21	-0,129	0,898
N2 (мин)	4,568	3,364	5,000	3,988	21	0,480	0,795
N3 (мин)	1,341	2,427	1,886	2,899	21	0,954	0,650
REMS (мин)	2,114	3,214	0,773	1,709	21	-1,693	0,526
SD — стандартное отклонение; df — степени свободы; ВН-р-значение — р-значение с поправкой Беньямини-Хохберга							

Приведены средние значения и стандартные отклонения (n равно 22) в ночи после приема плацебо и кофеина для ночного сна (вверху), кратковременного сна (в середине) и периода сна перед пробуждением (внизу). Также представлены результаты апостериорных анализов с поправкой Беньямини-Хохберга.

Валидационное исследование композиции подтвердило предполагаемый профиль высвобождения с достижением максимальной концентрации в плазме через 10,5 часа. Как и следовало ожидать на основании результатов изучения разработанных микрогранул кофеина *in vitro*, кривая кофеина соответствовала профилю длительного высвобождения с достижением диапазона эффективных концентраций в плазме, составляющего, как известно специалисту, приблизительно 5-20 мкМ, через 7 часов. Исследуемая композиция уменьшала симптомы инерции сна на следующее утро после всего 4 часов сна. Качество пробуждения было субъективно улучшено на поведенческом, когнитивном, эмоциональном и физическом уровнях, на что указывают все субшкалы Опросника для оценки инерции сна. Вызывает интерес то, что, несмотря на ограничение сна у участников исследования, многие из них, особенно при приеме плацебо, отмечали меньше затруднений при подъеме по сравнению с обычным утром до эксперимента. Кроме того, композиция продемонстрировала положительное влияние на настроение, на что указывают рост положительных показателей и снижение отрицательных показателей PANAS сразу после пробуждения. В соответствии со своим предположением о том, что доставка кофеина перед пробуждением может стимулировать секрецию кортизола и усиливать CAR, авторы изобретения выявили увеличение продолжительности кортизоловой кривой после пробуждения.

Пример 3. Измерение высвобождения *in vitro* для композиций по ссылочным экспериментам изготовления 1 и 2

Параметры анализа были подобраны для имитации условий желудка и тонкой кишки, и композиция была разработана для pH- и времязависимого высвобождения, как описано выше. Для имитации условий ЖКТ, исследования растворения проводили в средах с pH 1,2 (HCl, 0,1 N), pH 6,5, pH 6,8 и pH 7,2 (фосфатный буфер) и образцы анализировали по отдельности в каждой среде. Время растворения составляло 2 ч для среды с pH 1,2, 1 ч для среды с pH 6,5, 2 ч для среды с pH 6,8 и 5 ч для pH 7,2.

Параметры анализа *in vitro* приведены в Таблице 19 и идентичны использованным в Примере 1 (Измерение высвобождения *in vitro* для композиций по Примерам изготовления 2-8 и 12).

Таблица 19. Параметры анализа *in vitro*

Среды	pH 1,2 (2 ч) – pH 6,5 (1 ч) – pH 6,8 (2 ч) – pH 7,2 (5 ч)
Временные точки	Для pH 1,2: 2-й час Для pH 6,5: 1-й час Для pH 6,8: 2-й час Для pH 7,2: 1-й час, 2-й час, 4-й час и 5-й час
Поверхностно-активное вещество	Нет
Скорость перемешивания	100 об/мин
Аппарат	Корзинка
Объем среды	900±1 мл
Температура	37±0,5°C

Результаты анализа *in vitro* приведены в Таблице 20.

**Таблица 20. Высвобождение *in vitro* для композиций по
ссылочным примерам изготовления 1 и 2 (среднее плюс/минус стандартное
отклонение)**

Номер примера	pH 1,2 (2 часа)	pH 6,5 (1 час)	pH 6,8 (2 часа)	pH 7,2 (1 час)	pH 7,2 (2 часа)	pH 7,2 (4 часа)	pH 7,2 (5 часов)
Ссылочный пример изготовления 1	0,5±0,1	1±0,2	2±0,2	9±1,2	21±0,9	33±2,4	52±1,9
Ссылочный пример изготовления 2	3±0,5	10±1,1	34±2,5	83±2,3	90±1,9	93±2,2	94±0,9

Другие примеры и/или воплощения настоящего изобретения раскрыты в следующих пронумерованных пунктах.

1. Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, где полимерная система контроля высвобождения содержит по меньшей мере один сополимер, представляющий собой сополимер по меньшей мере метакриловой кислоты и метилметакрилата.

2. Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, по п. 1, где полимерная система контроля высвобождения содержит:

(а) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5;

(б) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:1,4 до 1:0,5; и

(в) сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата, где этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5 и где этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении от 1:0,25 до 1:0,05;

где (а) и (б) присутствуют в массовом отношении от 2 до 6,

где (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 0,5 до 2 и

где полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента.

3. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 1 или 2, где (а) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 120000 Да до 130000 Да, и/или где (б) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 120000 Да до 130000 Да, и/или где (в) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 30000 Да до 34000 Да.

4. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-3, где (а) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 125000 Да, и/или где (б) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 125000 Да, и/или где (в) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 32000 Да.

5. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-4, где (а) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:2.

6. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-5, где (б) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:1.

7. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-6, где (а) и (б) присутствуют в массовом отношении приблизительно 4.

8. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-7, где (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 1,0 до 1,5.

9. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-8, где (а) представляет собой Eudragit® S, и/или (б) представляет собой Eudragit® L, и/или (в) представляет собой Eudragit® RS, и/или (в) представляет собой Eudragit® RL.

10. Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, по п. 1, где полимерная система

контроля высвобождения содержит сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата,

где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет от 0,05 до 0,15,

где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату составляет от 2,0 до 2,8 и

где полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента.

11. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 10, где средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет от 260000 Да до 300000 Да.

12. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 10 или 11, где средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет приблизительно 280000 Да.

13. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 10-12, где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет приблизительно 0,10 и где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату составляет приблизительно 2,3.

14. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 10-13, где сополимер представляет собой Eudraguard® Biotic.

15. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-14, где ноотропный агент представляет собой агонист аденозиновых рецепторов.

16. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 15, где агонист аденозиновых рецепторов представляет собой производное ксантина, в частности теofilлин или его фармацевтически приемлемую соль, теобромин или его фармацевтически приемлемую соль, параксантин или его фармацевтически приемлемую соль или кофеин или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-16, где ноотропный агент представляет собой кофеин.

18. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-14, где ноотропный агент представляет собой симпатомиметик, в частности эфедрин или его фармацевтически приемлемую соль, амфетамин или его фармацевтически приемлемую соль, фенилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль, псевдоэфедрин или его

фармацевтически приемлемую соль или этилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-14, где ноотропный агент представляет собой пирацетам или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-14, где ноотропный агент представляет собой фенилпирацетам или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-14, где ноотропный агент представляет собой модафинил или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-14, где ноотропный агент представляет собой армодафинил или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-14, где ноотропный агент представляет собой метилфенидат или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-14, где ноотропный агент представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, в частности венлафаксин или его фармацевтически приемлемую соль, десвенлафаксин или его фармацевтически приемлемую соль или дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, или где ноотропный агент представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, в частности флуоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, сертралин или его фармацевтически приемлемую соль, пароксетин или его фармацевтически приемлемую соль, циталопрам или его фармацевтически приемлемую соль, эсциталопрам или его фармацевтически приемлемую соль или флувоксамин или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-24, где отношение массы ноотропного агента к общей массе твердых компонентов композиции с пульсирующим высвобождением составляет от 10:1 до 1:100.

26. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-25, где отношение массы полимерной системы контроля высвобождения к массе остальных компонентов композиции с пульсирующим высвобождением составляет от 1:20 до 5:1.

27. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-26, дополнительно содержащая седативное вещество.

28. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой мелатонин или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой антигистаминное средство, в частности дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, дименгидринат или его фармацевтически приемлемую соль или диметинден или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой антипсихотическое средство, в частности кветиапин или его фармацевтически приемлемую соль, левомепромазин или его фармацевтически приемлемую соль или оланзапин или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой trazодон или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой миртазапин или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой z-препарат, в частности золпидем или его фармацевтически приемлемую соль, залеплон или его фармацевтически приемлемую соль или золпидем или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой бензодиазепин, в частности алпразолам или его фармацевтически приемлемую соль, хлордиазепоксид или его фармацевтически приемлемую соль, клоназепам или его фармацевтически приемлемую соль, клоразепат или его фармацевтически приемлемую соль, диазепам или его фармацевтически приемлемую соль, эстазолам или его фармацевтически приемлемую соль, флуразепам (Dalmane®) или его фармацевтически приемлемую соль, лоразепам или его фармацевтически приемлемую соль, мидазолам или его фармацевтически приемлемую соль, оксазепам или его фармацевтически приемлемую соль, темазепам или его фармацевтически приемлемую соль, триазолам или его фармацевтически приемлемую соль или квазепам или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой доксиламин или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой хлорфенамин или его фармацевтически приемлемую соль.

37. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество включает фитохимическое средство, выбранное из *Valeriana officinalis*, *Humulus lupulus*, *Lavandula officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Petasites hybridus*, *Melissa officinalis*, *Passiflora incarnata* и *Choisya ternata*.

38. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество включает аминокислоту, выбранную из L-триптофана, L-теанина и глицина.

39. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество представляет собой никотиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

40. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 27, где седативное вещество включает соль магния.

41. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-40 для применения в терапии.

42. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-40 для применения в терапии утренней депрессии и/или затрудненного пробуждения при синдроме задержки фазы сна, сезонных аффективных расстройствах, нарколепсии, депривации сна, большой депрессии, идиопатической бессоннице или абстинентного синдрома после приема седативных средств.

43. Композиция с пульсирующим высвобождением для применения по п. 41 или 42, где ноотропный агент представляет собой кофеин и где количество кофеина на единицу дозы составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг.

44. Композиция с пульсирующим высвобождением для применения по любому из п.п. 41-43, которая при пероральном введении перед сном способна уменьшать субъективные и объективные признаки инерции сна непосредственно после утреннего пробуждения, на что указывают улучшенные показатели по Опроснику для оценки инерции сна (Sleep Inertia Questionnaire) и Шкале положительного и отрицательного аффекта (Positive and Negative Affective Schedule, PANAS), повышенные показатели в тесте психомоторной бдительности (Psychomotor Vigilance Task, PVT), усиленный кортизоловый ответ при пробуждении (Cortisol Awakening Response, CAR), улучшенные показатели по шкале Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (Montgomery-Asberg

Depression Rating Scale, MADRS), шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) и/или шкале Бека для оценки депрессии (Beck Depression Inventory, BDI).

45. Композиция с пульсирующим высвобождением для применения по любому из п.п. 41-44, характеризующаяся профилем высвобождения *in vitro*, где в течение первых 5 часов происходит высвобождение не более чем 25% ноотропного агента и до 9-го часа происходит высвобождение не менее чем 75% ноотропного агента, как измерено анализом суммарного растворенного количества ноотропного агента при инкубации в средах растворения с рН 1,2 в течение 2 часов, с рН 6,5 в течение 1 часа, с рН 6,8 в течение 2 часов и с рН 7,2 в течение 5 часов.

46. Композиция с пульсирующим высвобождением для применения по любому из п.п. 41-45, характеризующаяся профилем высвобождения *in vivo* у субъектов-людей, где концентрация кофеина в плазме крови достигает 5 мкМ не ранее чем через 4 часа после введения указанной композиции с пульсирующим высвобождением.

47. Применение композиции с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-34 для целенаправленного сдвига суточного ритма сна и бодрствования.

48. Применение по п. 47, где целенаправленный сдвиг суточного ритма сна и бодрствования осуществляют при смене часового пояса или сменной работе.

49. Применение по п. 47 или 48, где ноотропный агент представляет собой кофеин и где доза кофеина составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг.

Другие примеры и/или воплощения настоящего изобретения раскрыты в следующих пронумерованных пунктах.

1. Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, где полимерная система контроля высвобождения содержит по меньшей мере один сополимер, представляющий собой сополимер по меньшей мере метакриловой кислоты и метилметакрилата.

2. Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, по п. 1, где полимерная система контроля высвобождения содержит:

(а) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5;

(б) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:1,4 до 1:0,5; и

(в) сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата, где этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5 и где этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении от 1:0,25 до 1:0,05;

где (а) и (б) присутствуют в массовом отношении от 2 до 6,

где (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 0,5 до 2 и

где полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента.

3. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 1 или 2, где (а) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 120000 Да до 130000 Да, и/или где (б) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 120000 Да до 130000 Да, и/или где (в) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 30000 Да до 34000 Да,

предпочтительно, где (а) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 125000 Да, и/или где (б) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 125000 Да, и/или где (в) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 32000 Да.

4. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-3, где (а) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:2,

и/или

где (б) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:1,

и/или

где (а) и (б) присутствуют в массовом отношении приблизительно 4,

и/или

где (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 1,0 до 1,5.

5. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-4, где (а) представляет собой Eudragit® S, и/или (б) представляет собой Eudragit® L, и/или (в) представляет собой Eudragit® RS, и/или (в) представляет собой Eudragit® RL.

6. Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, по п. 1, где полимерная система контроля высвобождения содержит сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата,

где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет от 0,05 до 0,15,

где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату составляет от 2,0 до 2,8 и

где полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента.

7. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 6, где средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет от 260000 Да до 300000 Да,

предпочтительно, где средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет приблизительно 280000 Да.

8. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 6 или 7, где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет приблизительно 0,10 и где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату составляет приблизительно 2,3.

9. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 6-8, где сополимер представляет собой Eudraguard® Biotic.

10. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-9, где ноотропный агент представляет собой агонист аденозиновых рецепторов,

предпочтительно, где агонист аденозиновых рецепторов представляет собой производное ксантина, в частности теofilлин или его фармацевтически приемлемую соль, теобромин или его фармацевтически приемлемую соль, параксантин или его фармацевтически приемлемую соль или кофеин или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-10, где ноотропный агент представляет собой кофеин.

12. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-11, дополнительно содержащая седативное вещество, предпочтительно, где седативное вещество представляет собой мелатонин или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-12 для применения в терапии, в частности в терапии утренней депрессии и/или затрудненного пробуждения при синдроме задержки фазы сна, сезонных аффективных расстройствах, нарколепсии, депривации сна, большой депрессии, идиопатической бессоннице или абстинентного синдрома после приема седативных средств.

14. Композиция с пульсирующим высвобождением для применения по п. 41 или 13, где ноотропный агент представляет собой кофеин, и где количество кофеина на единицу дозы составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг,

и/или

где при пероральном введении перед сном композиция с пульсирующим высвобождением способна уменьшать субъективные и объективные признаки инерции сна непосредственно после утреннего пробуждения, на что указывают улучшенные показатели по Опроснику для оценки инерции сна и Шкале положительного и отрицательного аффекта (PANAS), повышенные показатели в тесте психомоторной бдительности (PVT), усиленный кортизоловый ответ при пробуждении (CAR), улучшенные показатели по шкале Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS), шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и/или шкале Бека для оценки депрессии (BDI),

и/или

где композиция с пульсирующим высвобождением характеризуется профилем высвобождения *in vitro*, где в течение первых 5 часов происходит высвобождение не более чем 25% ноотропного агента и до 9-го часа происходит высвобождение не менее чем 75% ноотропного агента, как измерено анализом суммарного растворенного количества ноотропного агента при инкубации в средах растворения с pH 1,2 в течение 2 часов, с pH 6,5 в течение 1 часа, с pH 6,8 в течение 2 часов и с pH 7,2 в течение 5 часов,

и/или

где композиция с пульсирующим высвобождением характеризуется профилем высвобождения *in vivo* у субъектов-людей, где концентрация кофеина в плазме крови достигает 5 мкМ не ранее чем через 4 часа после введения указанной композиции с пульсирующим высвобождением.

15. Применение композиции с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-12 для целенаправленного сдвига суточного ритма сна и бодрствования,

предпочтительно, где целенаправленный сдвиг суточного ритма сна и бодрствования осуществляют при смене часового пояса или сменной работе,

и/или

предпочтительно, где ноотропный агент представляет собой кофеин, и, предпочтительно, где доза кофеина составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, где полимерная система контроля высвобождения содержит:

(а) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5;

(б) сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении от 1:1,4 до 1:0,5; и

(в) сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида триметиламмонийэтилметакрилата, где этилакрилат и метилметакрилат присутствуют в молярном отношении от 1:2,5 до 1:1,5, и где этилакрилат и хлорид триметиламмонийэтилметакрилата присутствуют в молярном отношении от 1:0,25 до 1:0,05;

где (а) и (б) присутствуют в массовом отношении от 2 до 6,

где (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 0,5 до 2 и

где полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента.

2. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 1, где (а) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 120000 Да до 130000 Да, и/или где (б) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 120000 Да до 130000 Да, и/или где (в) имеет средневзвешенную молекулярную массу от 30000 Да до 34000 Да.

3. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 1 или 2, где (а) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 125000 Да, и/или где (б) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 125000 Да, и/или где (в) имеет средневзвешенную молекулярную массу приблизительно 32000 Да.

4. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-3, где (а) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:2.

5. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-4, где (б) представляет собой сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата в молярном отношении приблизительно 1:1.

6. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-5, где (а) и (б) присутствуют в массовом отношении приблизительно 4.

7. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-6, где (в) и (б) присутствуют в массовом отношении от 1,0 до 1,5.

8. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-7, где (а) представляет собой Eudragit® S, и/или (б) представляет собой Eudragit® L, и/или (в) представляет собой Eudragit® RS, и/или (г) представляет собой Eudragit® RL.

9. Композиция с пульсирующим высвобождением, содержащая ноотропный агент и полимерную систему контроля высвобождения, где полимерная система контроля высвобождения содержит сополимер метакриловой кислоты, метилметакрилата и метилакрилата,

где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет от 0,05 до 0,15,

где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату составляет от 2,0 до 2,8 и

где полимерная система контроля высвобождения контролирует высвобождение ноотропного агента.

10. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 9, где средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет от 260000 Да до 300000 Да.

11. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 9 или 10, где средневзвешенная молекулярная масса сополимера составляет приблизительно 280000 Да.

12. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 9-11, где молярное отношение метакриловой кислоты к совокупности метилметакрилата и метилакрилата составляет приблизительно 0,10 и где молярное отношение метилакрилата к метилметакрилату составляет приблизительно 2,3.

13. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 9-12, где сополимер представляет собой Eudraguard® Biotic.

14. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-13, где ноотропный агент представляет собой агонист аденозиновых рецепторов.

15. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 14, где агонист аденозиновых рецепторов представляет собой производное ксантина, в частности теofilлин или его фармацевтически приемлемую соль, теобромин или его фармацевтически приемлемую соль, параксантин или его фармацевтически приемлемую соль или кофеин или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-15, где ноотропный агент представляет собой кофеин.

17. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-13, где ноотропный агент представляет собой симпатомиметик, в частности эфедрин или его фармацевтически приемлемую соль, амфетамин или его фармацевтически приемлемую соль, фенилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль, псевдоэфедрин или его фармацевтически приемлемую соль или этилэфрин или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-13, где ноотропный агент представляет собой пирацетам или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-13, где ноотропный агент представляет собой фенилпирацетам или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-13, где ноотропный агент представляет собой модафинил или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-13, где ноотропный агент представляет собой армодафинил или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-13, где ноотропный агент представляет собой метилфенидат или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-13, где ноотропный агент представляет собой ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, в частности венлафаксин или его фармацевтически приемлемую соль, десвенлафаксин или его фармацевтически приемлемую соль или дулоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, или где ноотропный агент представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, в частности флуоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, сертралин или его фармацевтически приемлемую соль, пароксетин или его фармацевтически приемлемую соль, циталопрам или его фармацевтически приемлемую соль, эсциталопрам или его фармацевтически приемлемую соль или флувоксамин или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-23, где отношение массы ноотропного агента к общей массе твердых компонентов композиции с пульсирующим высвобождением составляет от 10:1 до 1:100.

25. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-24, где отношение массы полимерной системы контроля высвобождения к массе остальных компонентов композиции с пульсирующим высвобождением составляет от 1:20 до 5:1.

26. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-25, дополнительно содержащая седативное вещество.

27. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой мелатонин или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой антигистаминное средство, в частности дифенгидрамин или его фармацевтически приемлемую соль, дименгидринат или его фармацевтически приемлемую соль или диметинден или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой антипсихотическое средство, в частности кветиапин или его фармацевтически приемлемую соль, левомепромазин или его фармацевтически приемлемую соль или оланзапин или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой trazодон или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой миртазапин или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой z-препарат, в частности золпидем или его фармацевтически приемлемую соль, залеплон или его фармацевтически приемлемую соль или золпидем или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой бензодиазепин, в частности алпразолам или его фармацевтически приемлемую соль, хлордиазепоксид или его фармацевтически приемлемую соль, клоназепам или его фармацевтически приемлемую соль, клоразепат или его фармацевтически приемлемую соль, диазепам или его фармацевтически приемлемую соль, эстазолам или его фармацевтически приемлемую соль, флуразепам (Dalmane®) или его фармацевтически приемлемую соль, лоразепам или его

фармацевтически приемлемую соль, мидазолам или его фармацевтически приемлемую соль, оксазепам или его фармацевтически приемлемую соль, темазепам или его фармацевтически приемлемую соль, триазолам или его фармацевтически приемлемую соль или квазепам или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой доксиламин или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой хлорфенамин или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество включает фитохимическое средство, выбранное из *Valeriana officinalis*, *Humulus lupulus*, *Lavandula officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Petasites hybridus*, *Melissa officinalis*, *Passiflora incarnata* и *Choisya ternata*.

37. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество включает аминокислоту, выбранную из L-триптофана, L-теанина и глицина.

38. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество представляет собой никотиновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

39. Композиция с пульсирующим высвобождением по п. 26, где седативное вещество включает соль магния.

40. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-39 для использования в терапии.

41. Композиция с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-39 для использования в терапии утренней депрессии и/или затрудненного пробуждения при синдроме задержки фазы сна, сезонных аффективных расстройств, нарколепсии, депривации сна, большой депрессии, идиопатической бессонницы или абстинентного синдрома после приема седативных средств.

42. Композиция с пульсирующим высвобождением для использования по п. 40 или 41, где ноотропный агент представляет собой кофеин, и где количество кофеина на единицу дозы составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг.

43. Композиция с пульсирующим высвобождением для использования по п. 40 или 41, где ноотропный агент представляет собой кофеин, и где количество кофеина на единицу дозы составляет 60 мг или 160 мг.

44. Композиция с пульсирующим высвобождением для использования по любому из п.п. 40-43, которая при пероральном введении перед сном способна уменьшать субъективные и объективные признаки инерции сна непосредственно после утреннего пробуждения, на что указывают улучшенные показатели по Опроснику для оценки инерции сна и Шкале положительного и отрицательного аффекта (PANAS), повышенные показатели в тесте психомоторной бдительности (PVT), усиленный кортизоловый ответ при пробуждении (CAR), улучшенные показатели по шкале Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS), шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и/или шкале Бека для оценки депрессии (BDI).

45. Композиция с пульсирующим высвобождением для использования по любому из п.п. 40-44, характеризующаяся профилем высвобождения *in vitro*, где в течение первых 5 часов происходит высвобождение не более 25% ноотропного агента и до 9-го часа происходит высвобождение не менее 75% ноотропного агента, как измерено в анализе суммарного растворенного количества ноотропного агента при инкубации в средах растворения с pH 1,2 в течение 2 часов, с pH 6,5 в течение 1 часа, с pH 6,8 в течение 2 часов и с pH 7,2 в течение 5 часов.

46. Композиция с пульсирующим высвобождением для использования по любому из п.п. 40-45, характеризующаяся профилем высвобождения *in vivo* у субъектов-людей, где концентрация кофеина в плазме крови достигает 5 мкМ не ранее чем через 4 часа после введения указанной композиции с пульсирующим высвобождением.

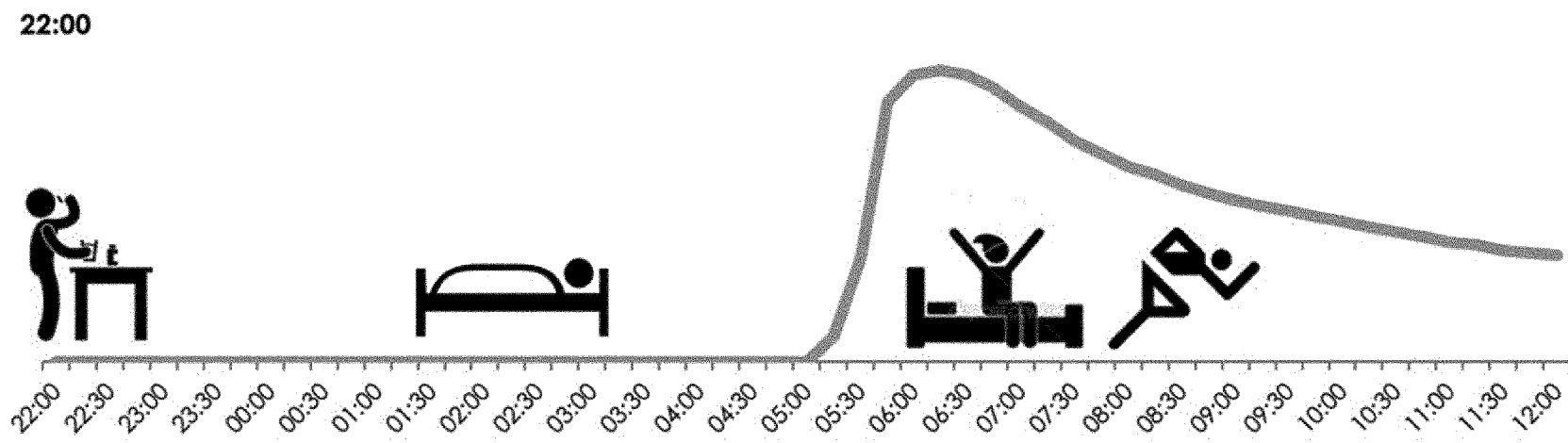
47. Применение композиции с пульсирующим высвобождением по любому из п.п. 1-39 для целенаправленного сдвига суточного ритма сна и бодрствования.

48. Применение по п. 47, где целенаправленный сдвиг суточного ритма сна и бодрствования осуществляют при смене часового пояса или сменной работе.

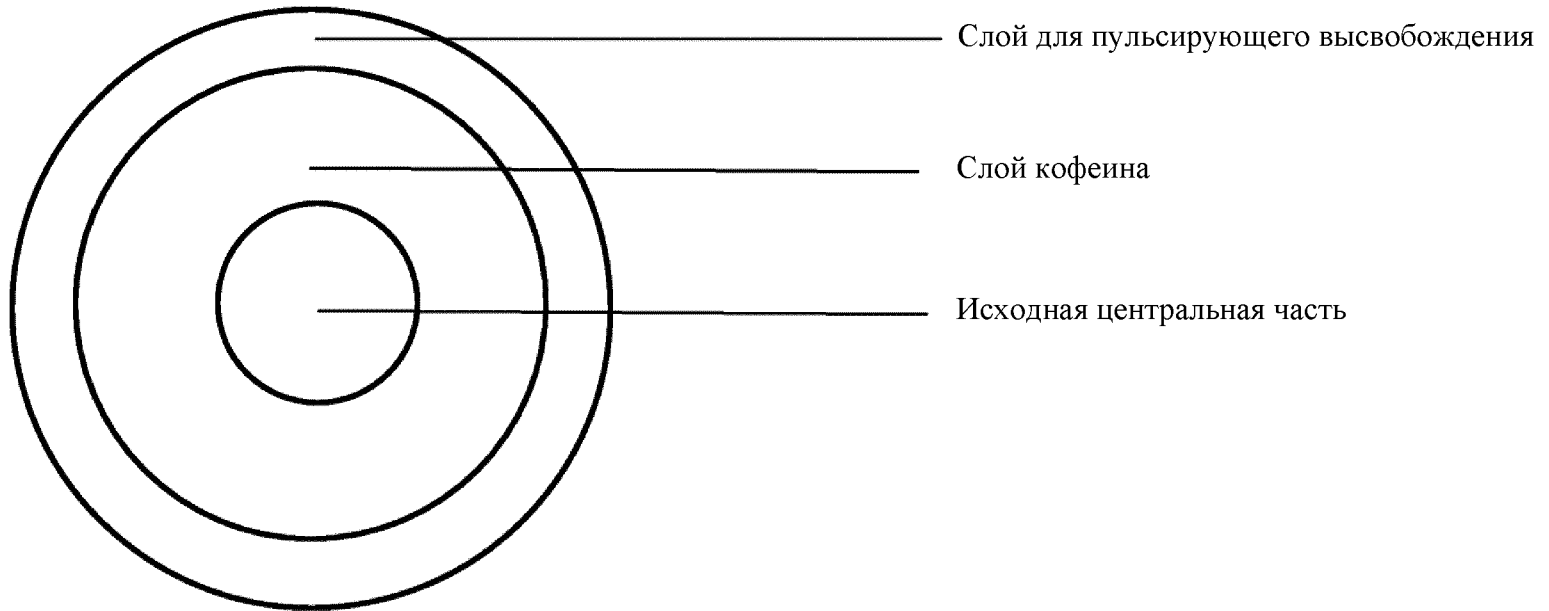
49. Применение по п. 47 или 48, где ноотропный агент представляет собой кофеин, и где доза кофеина составляет от 10 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 40 мг до 320 мг, наиболее предпочтительно 80 мг или 160 мг.

50. Применение по п. 47 или 48, где ноотропный агент представляет собой кофеин, и где количество кофеина на единицу дозы составляет 60 мг или 160 мг.

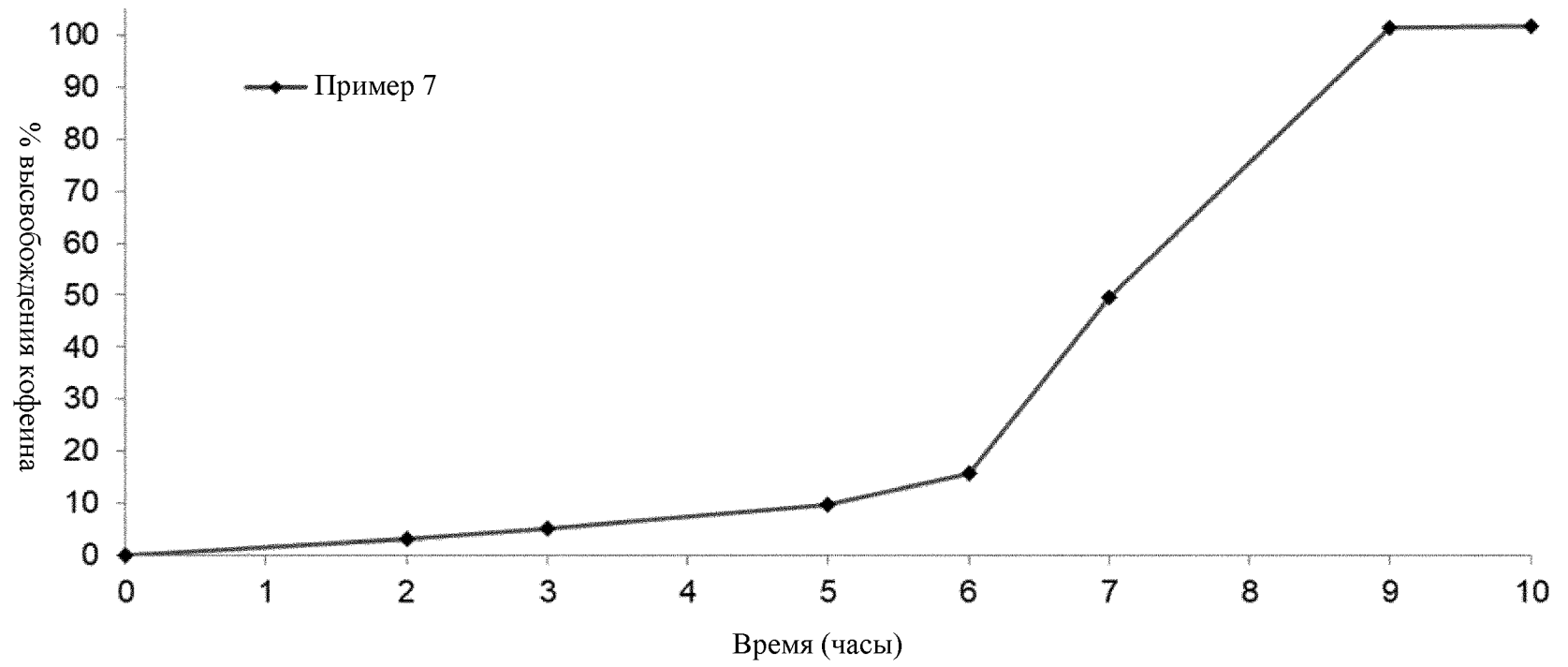
Фиг. 1А



Фиг. 1В



Фиг. 1С



Фиг. 2

A: Валидационное исследование *in vivo*

Прием лекарственного средства



B: Фармакодинамическое исследование

Прием лекарственного средства

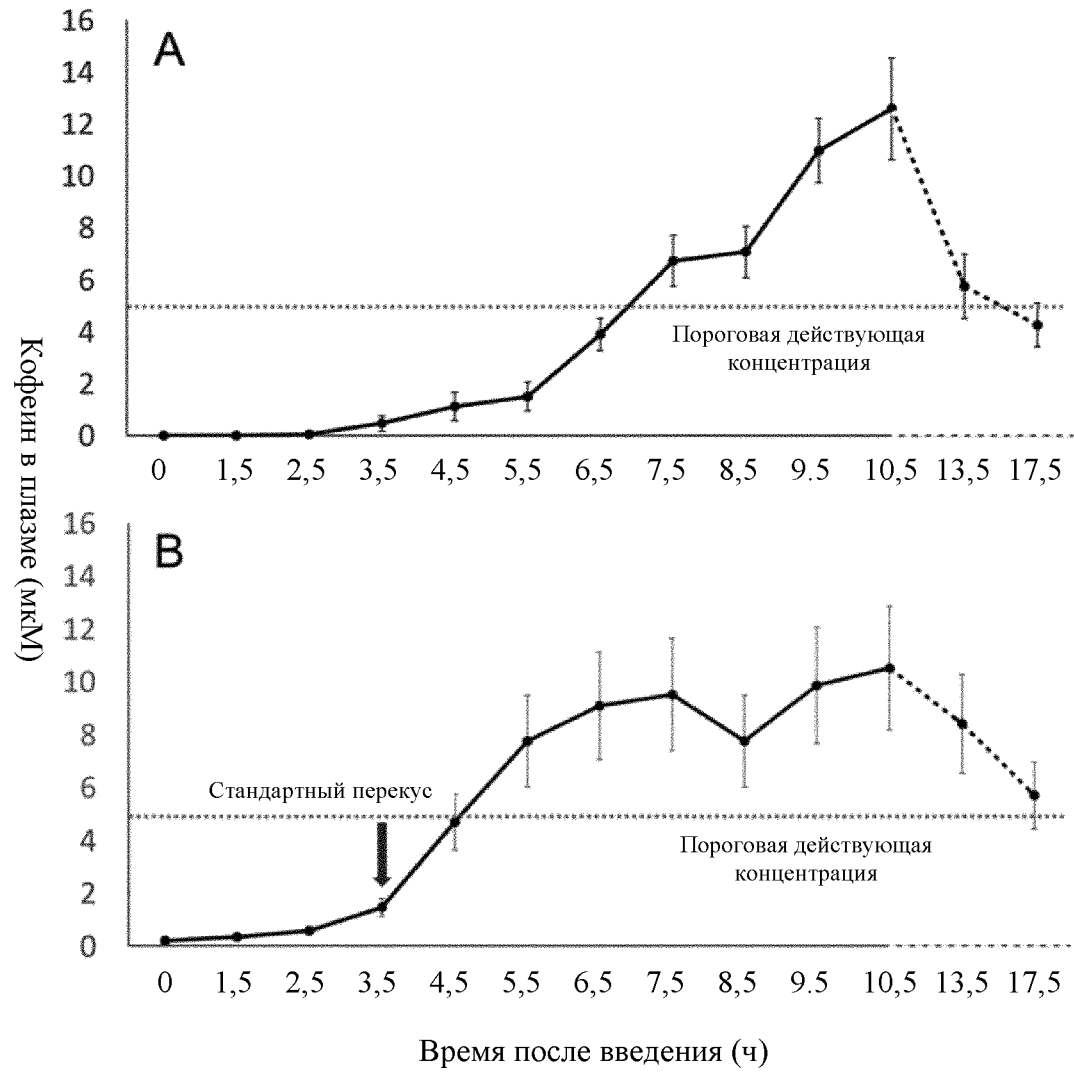
Стандартный перекус

Полисомнография, Тестирование

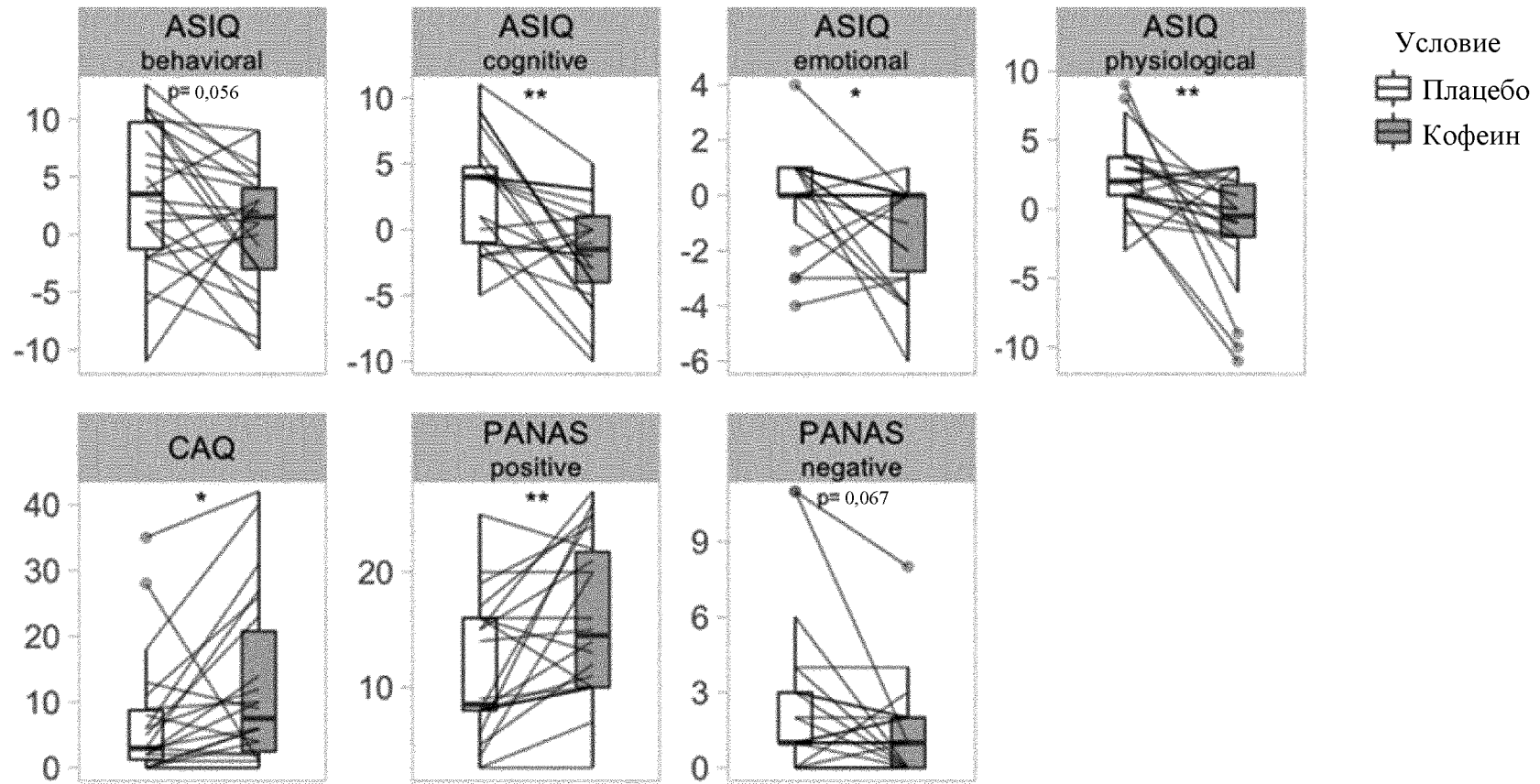
Кратковременный сон



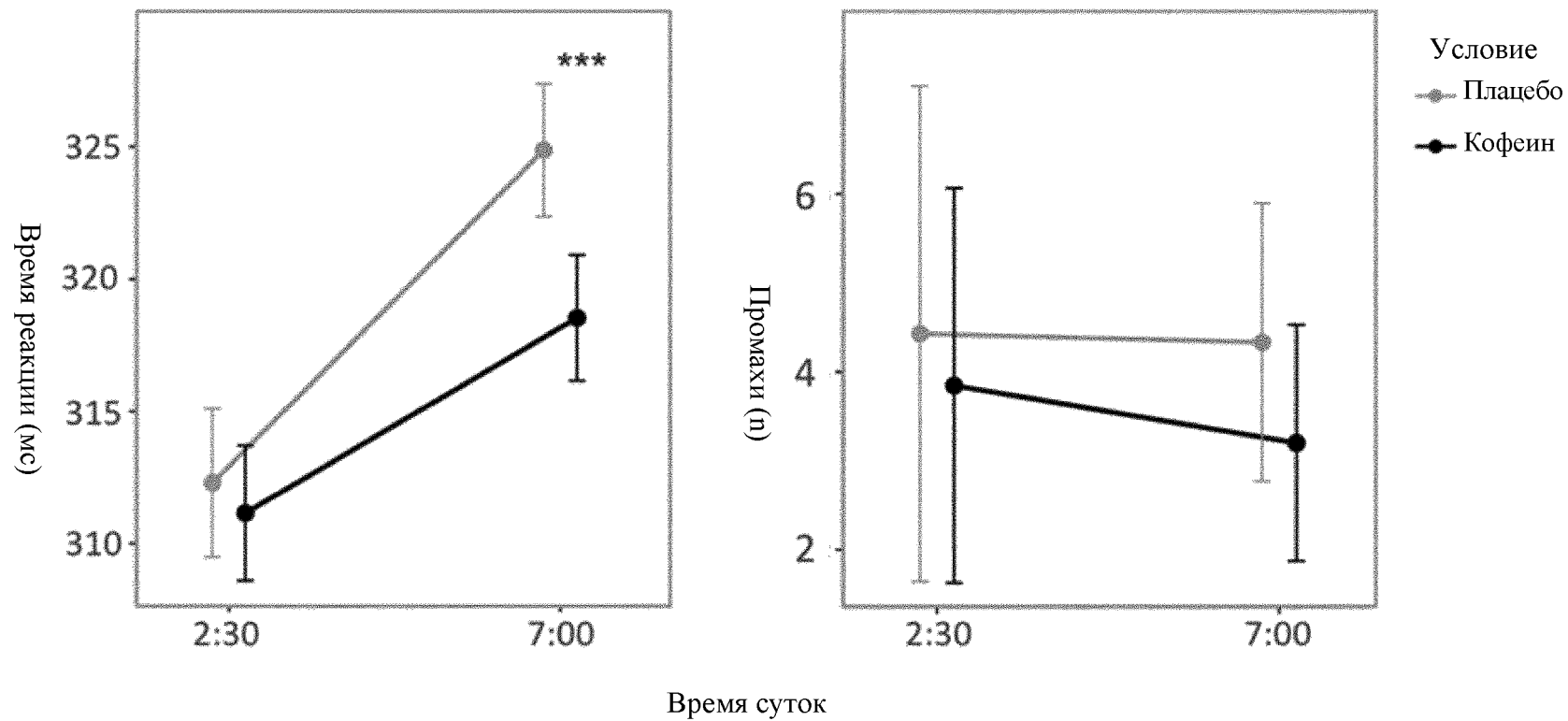
Фиг. 3



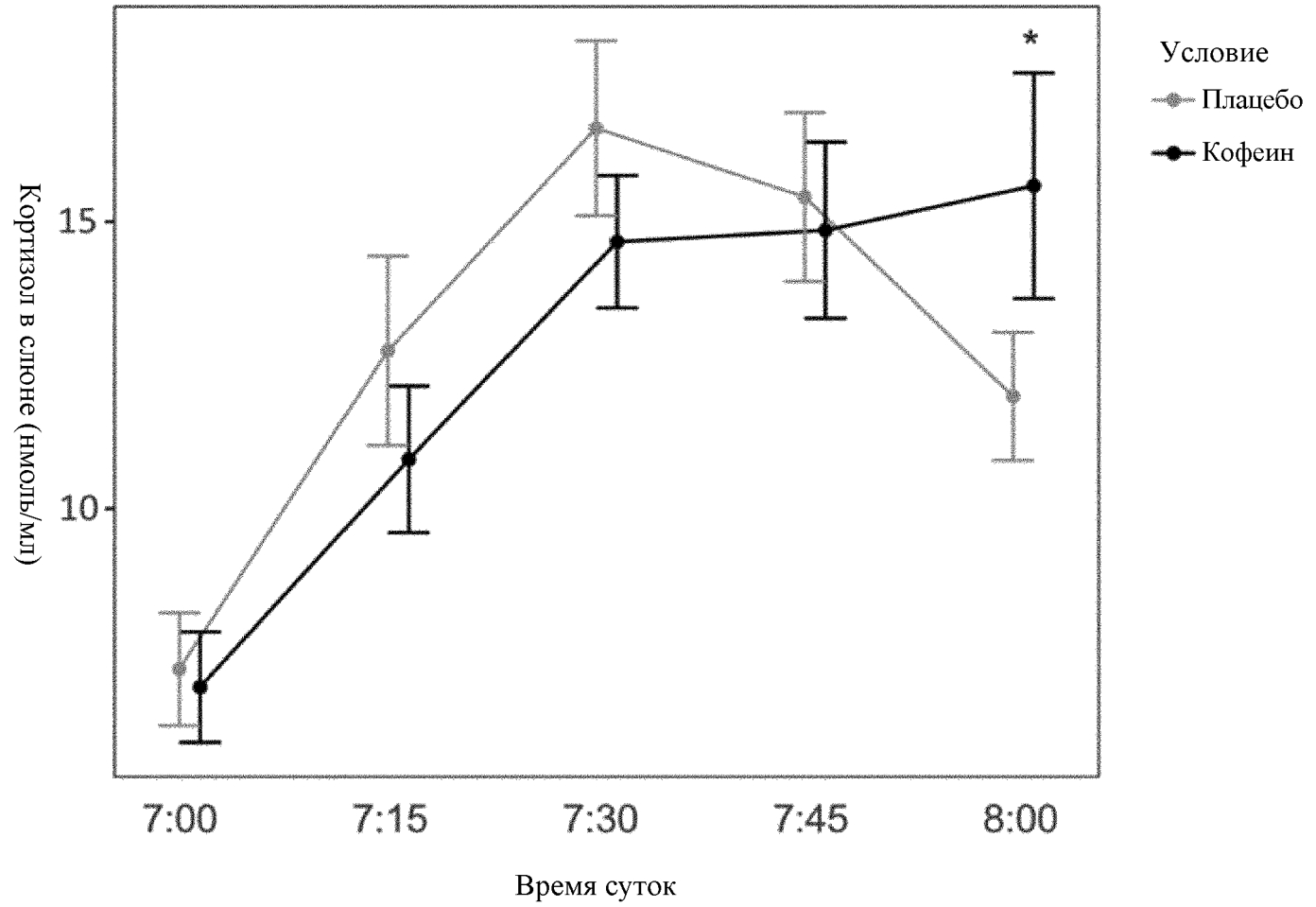
Фиг. 4



Фиг. 5

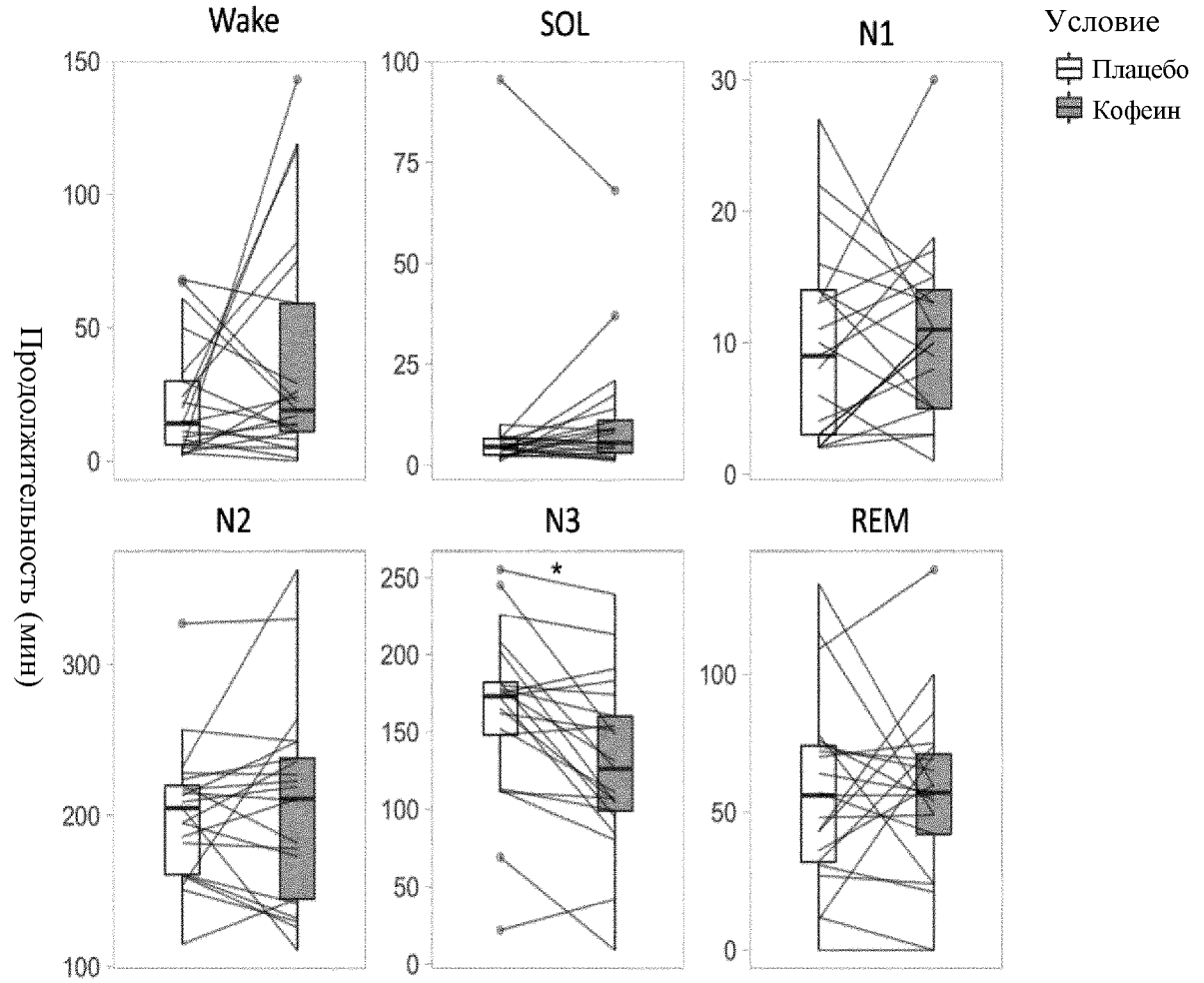


Фиг. 6



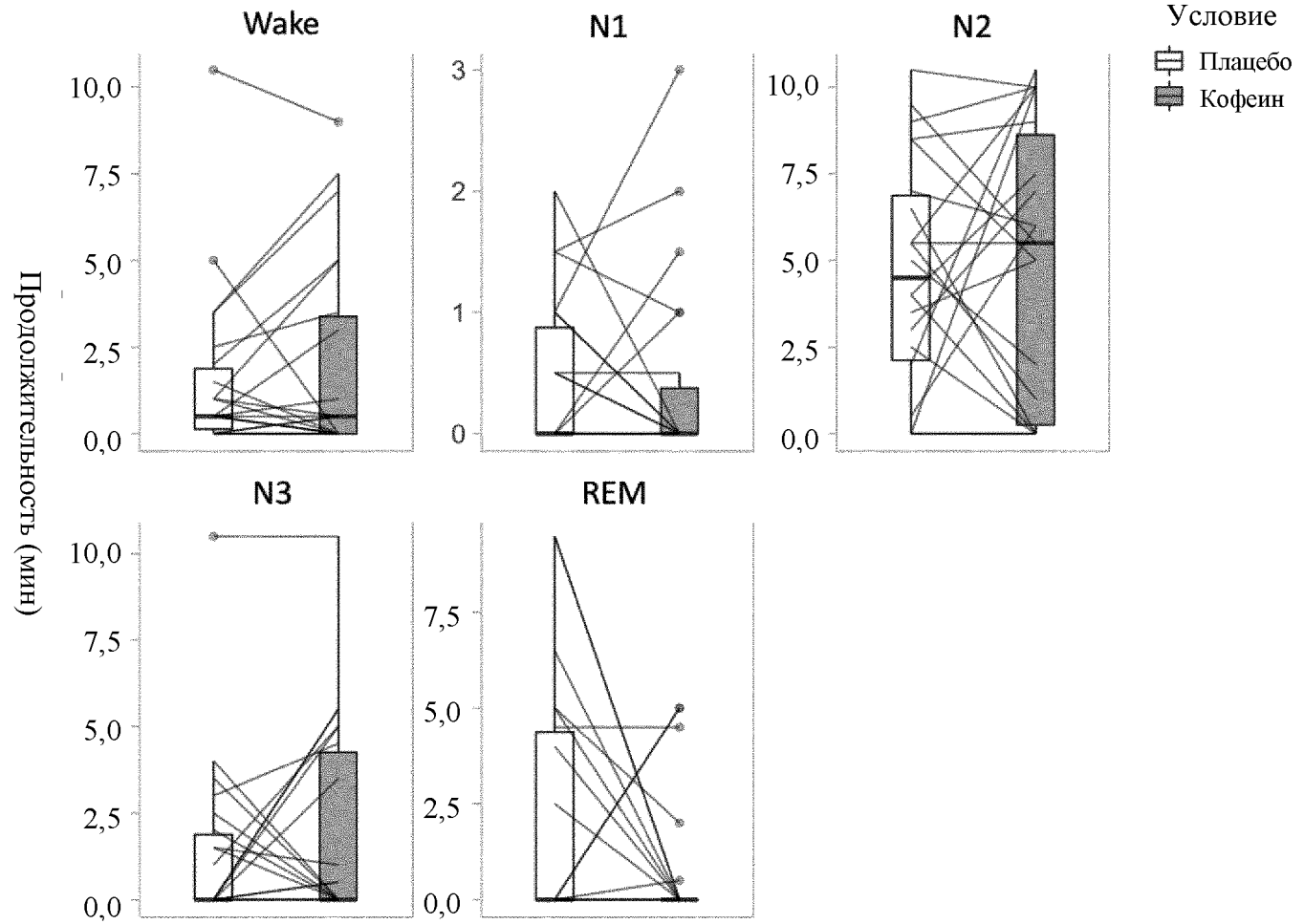
Фиг. 7А

А: Параметры ночного сна (3:00-7:00)



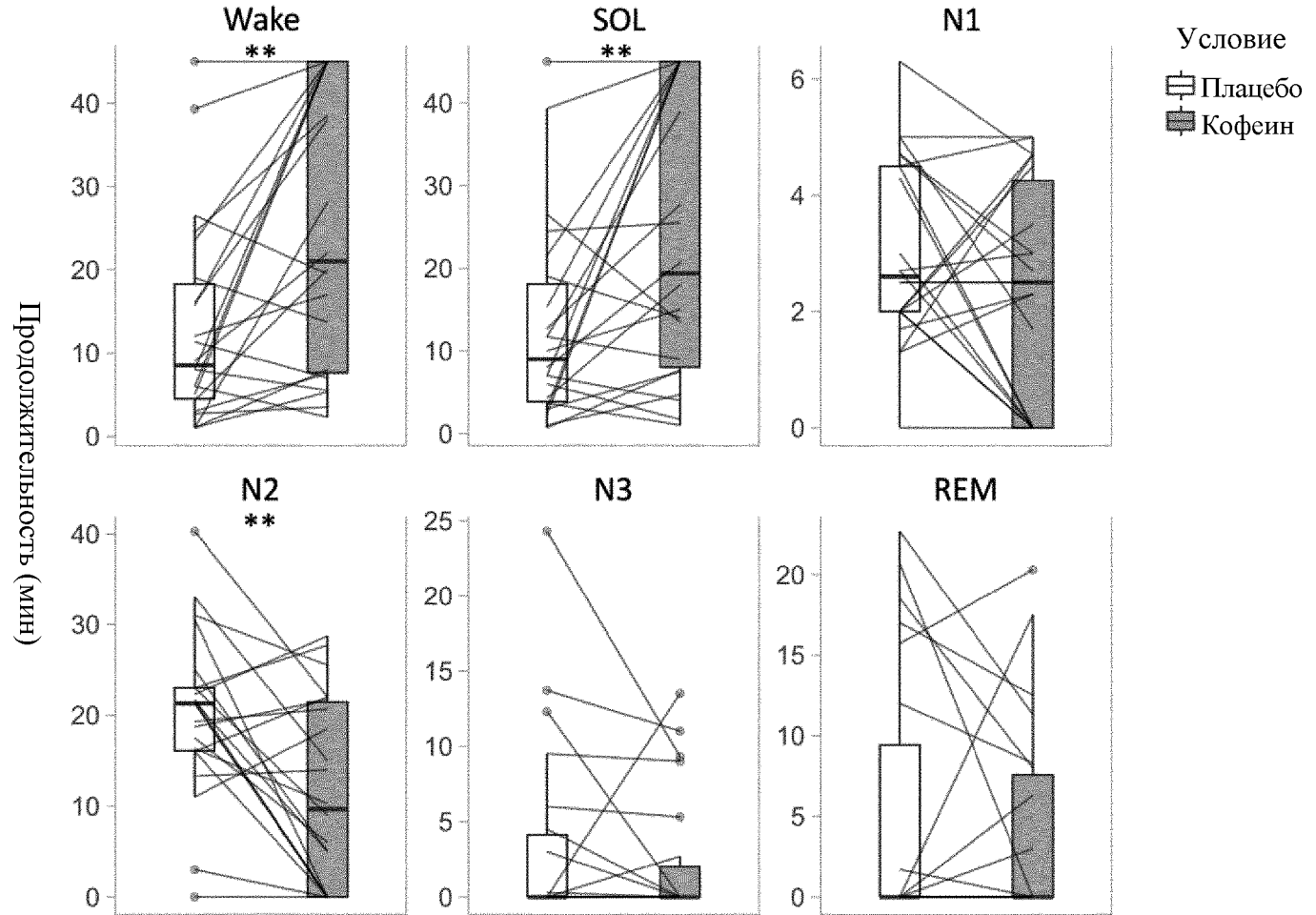
Фиг. 7В

В: Параметры сна перед пробуждением (6:50-7:00)

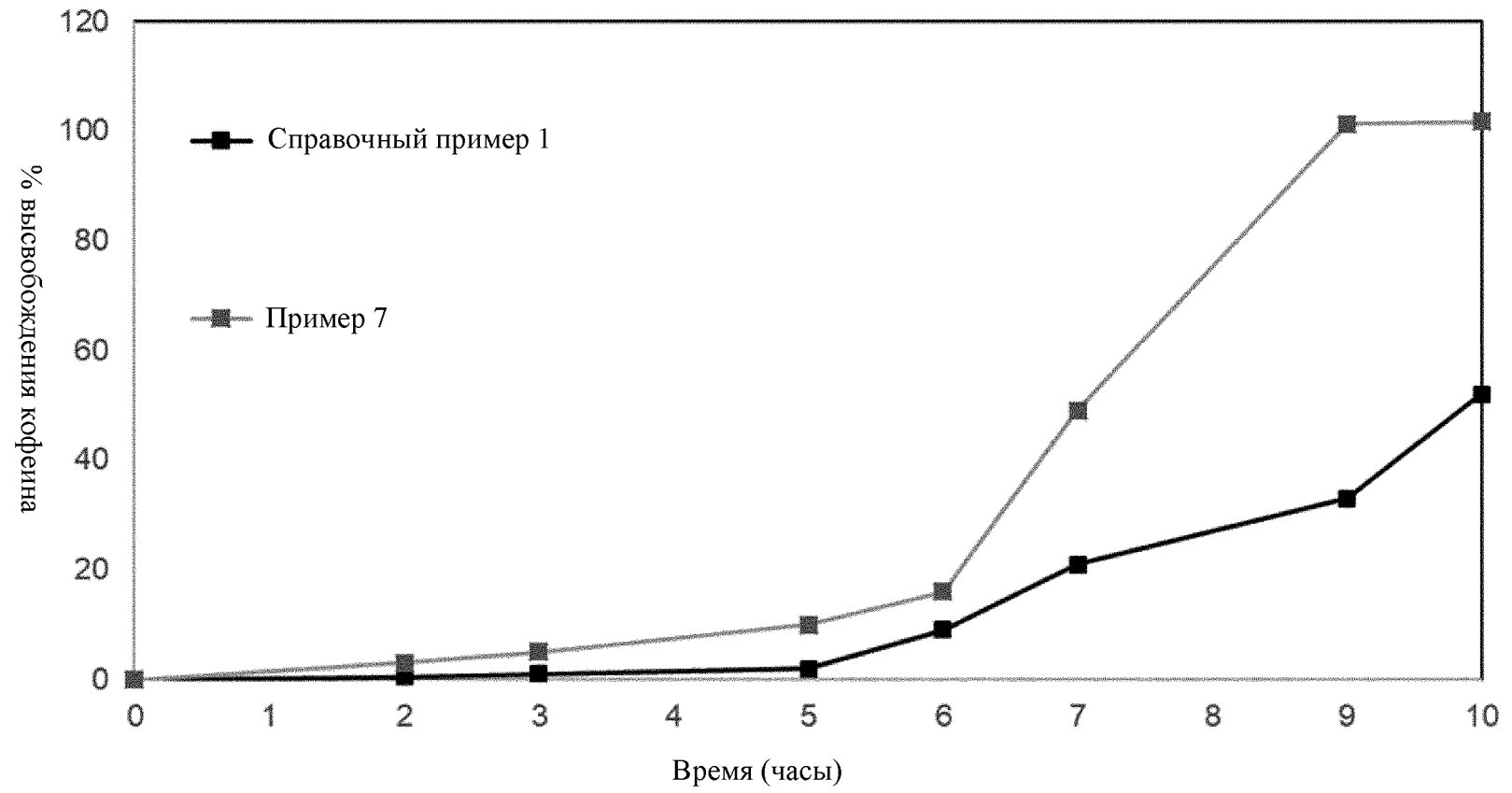


Фиг. 7С

С: Параметры кратковременного сна (8:00-9:00)



Фиг. 8А



Фиг. 8В

