

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291234** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.10.10**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.12.02**

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 47/38* (2006.01)  
*A61K 47/32* (2006.01)  
*A61P 25/08* (2006.01)  
*A61K 31/27* (2006.01)

---

(54) **СОСТАВ ОТКРЫВАТЕЛЯ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ЭЗОГАБИНА С НЕМЕДЛЕННЫМ  
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ**

---

(31) **62/942,579**

(32) **2019.12.02**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/062918**

(87) **WO 2021/113381 2021.06.10**

(71) Заявитель:

**КСЕНОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
ИНК. (СА)**

(72) Изобретатель:

**Кадью Жан-Жак Александр, Танди  
Мэттью Дэвид (СА)**

(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

---

(57) В настоящем документе описаны пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением, содержащие терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для применения в лечении эпилепсии и/или эпилептических судорожных расстройств у млекопитающего, предпочтительно человека, более предпочтительно ребенка. Также описаны способы применения и получения пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением.

**A1**

**202291234**

**202291234**

**A1**

## СОСТАВ ОТКРЫВАТЕЛЯ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ЭЗОГАБИНА С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

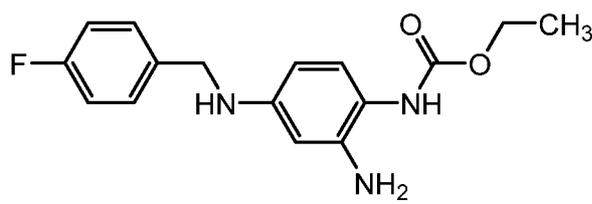
Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с  
5 немедленным высвобождением для перорального введения млекопитающему,  
предпочтительно человеку, более предпочтительно ребенку, содержащим одно  
или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и  
терапевтически эффективное количество открывателя калиевых каналов  
эзогабина. В частности, настоящее изобретение относится к указанным  
10 пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением для  
лечения эпилепсии и/или эпилептических судорожных расстройств у детей, в  
частности, эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением  
развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE).

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Эпилептическая энцефалопатия новорожденных с нарушением развития,  
связанная с KCNQ2 (KCNQ2-DEE), также называемая EIEE7, является редким и  
тяжелым нарушением нервного развития у младенцев и детей,  
сопровождающимся значительной судорожной нагрузкой и выраженным  
нарушением развития. Отличительной чертой KCNQ2-DEE являются  
20 множественные ежедневные рефрактерные приступы, появляющиеся в течение  
первой недели жизни с выраженным тоническим компонентом и вегетативными  
признаками. Приступы часто сопровождаются клоническими подергиваниями или  
сложным двигательным поведением. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при  
появлении заболевания наблюдается паттерн «вспышка-подавление», который  
25 позднее переходит в мультифокальную эпилептиформную активность. У  
младенцев, страдающих от KCNQ2-DEE, как правило, развивается умственная  
отсталость от тяжелой до сильно выраженной степени с центральной гипотонией,  
которая может сопровождаться спастичностью конечностей. Судорожная  
готовность, как правило, снижается с возрастом, и к 3-5 годам у пациентов  
30 приступы проходят или отмечается более низкая судорожная нагрузка; тем не  
менее, впоследствии приступы могут повторяться в кластерной форме.  
Умственная отсталость и другие сопутствующие нарушения не обращаются вспять  
или не облегчаются с возрастом, и пациентам в общем случае требуется

пожизненный уход. У пациентов часто нарушена речь, и у некоторых детей также могут присутствовать аутистические признаки. Наблюдались связанные с приступами брадикардия и кислородная десатурация с цианозом, которые, как полагают, являются одной из причин значительного риска внезапной смерти при эпилепсии, или SUDEP, у указанных детей. KCNQ2-DEE встречается редко примерно у 10% пациентов с эпилептической энцефалопатией и проявляется в первые три месяца жизни; тем не менее, заболеваемость KCNQ2-DEE составляет порядка 2,8/100000 живорожденных детей, что примерно вдвое меньше числа рожденных детей с синдромом Драве, наиболее распространенным генетическим типом ранней младенческой эпилептической энцефалопатии.

Эзогабин (также называемый ретигабином) является известным открывателем калиевых каналов нейронов KCNQ (Kv7) и имеет следующую структуру:



и имеет химическое название 2-амино-4-(4-фторбензиламино)-1-этоксикарбониламинобензол. Эзогабин, его получение и применение в качестве противоэпилептического средства описаны в патенте США №5384330.

Эзогабин был впервые идентифицирован как аналог обезболивающего соединения флупиртина в конце 1980-х годов. Для эзогабина продемонстрирована активность широкого спектра в исследованиях, разработанных для выявления новых противосудорожных агентов с использованием группы моделей приступов у грызунов (см. Kupferberg, H., *Epilepsia* (1989), 30 (доп. 1):S51-S56). Эзогабин был одобрен для лечения парциальных приступов в 2011 году и реализовывался на рынке компанией GlaxoSmithKline в виде таблетированного состава с покрытием с немедленным высвобождением (Потига®/Тробальт™) для вспомогательного лечения фокальных приступов у пациентов 18 лет и старше, но был удален с рынка в 2017 году по коммерческим причинам после появления предупреждений в черной рамке, касающихся изменения цвета кожи, губ, ногтей и пигментных изменений сетчатки. Указанные случаи изменения окраски, по-видимому, связаны с образованием хромофорных димеров эзогабина после долгосрочного

применения (Prescott, J.S. and Evans, C.A., "Pigmentary abnormalities (discoloration) associated with ezogabine/retigabine treatment: nonclinical aspects", стендовый доклад 2.324, представленный на 68-ом ежегодном собрании Американского общества эпилептологов (AES), Сиэтл, Вашингтон, США, 5-9 декабря 2014 года).

5            В то время, как таблетированный состав применяли в педиатрической популяции с KCNQ2-DEE вне рамок одобренных показаний (см. Millichap, J.J. *et al.*, *Neurol. Genet.*, October 2016, 2:1-5), состав для применения в педиатрии на рынке не реализовывался.

10           Несмотря на значительные успехи в лечении KCNQ2-DEE у детей, сохраняется значительная потребность в улучшенных составах эзогабина для лечения KCNQ2-DEE у детей.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15           В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам с немедленным высвобождением для перорального введения млекопитающему, предпочтительно человеку, более предпочтительно ребенку, содержащим одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и терапевтически эффективное количество открывателя калиевых каналов эзогабина. В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к указанным составам с немедленным  
20 высвобождением для лечения эпилепсии и/или эпилептических судорожных расстройств у детей, в частности, эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE).

25           В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и терапевтически эффективное количество эзогабина, при этом указанные составы позволяют гибко регулировать дозировку с учетом массы тела и не требуют приготовления составов непосредственно перед пероральным  
30 введением млекопитающему, предпочтительно человеку, более предпочтительно ребенку.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу лечения эпилепсии и/или эпилептических судорожных расстройств у млекопитающего, предпочтительно человека, более предпочтительно ребенка, в

частности, к способам лечения эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE), у детей, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением,  
5 описанного в настоящем документе, ребенку, нуждающемуся в этом.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к способу получения пероральных фармацевтических композиций с немедленным высвобождением, содержащих одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и терапевтически эффективное количество эзогабина.

#### 10 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Следующие графические материалы являются частью настоящего описания и включены для дополнительной демонстрации определенных вариантов реализации настоящего изобретения. Настоящее изобретение может быть в большей мере понято после обращения к одному или более из указанных  
15 графических материалов, а также к подробному описанию конкретных вариантов реализации, предложенных в настоящем документе.

На фигуре 1 приведен профиль растворения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению (пример №12).

20 На фигуре 2 приведена концентрация эзогабина в плазме после перорального введения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению (пример №12) и измельченного Потига (таблетки с порошком эзогабина) крысам.

На фигуре 3 показана зависимость концентрации эзогабина в плазме от  
25 времени после перорального введения одной 400 мг дозы эзогабина (в виде 2,0 г перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению (пример №12)) натощак или после приема пищи.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим  
30 составам с немедленным высвобождением, содержащим одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и терапевтически эффективное количество эзогабина, при этом указанные пероральные

фармацевтические составы с немедленным высвобождением позволяют гибко регулировать дозировку с учетом массы тела и не требуют приготовления составов непосредственно перед пероральным введением млекопитающему, предпочтительно человеку, более предпочтительно ребенку.

5 В последующем описании представлены определенные специфические подробности, которые позволят в полной мере понять разные варианты реализации. Тем не менее, специалисту в данной области техники будет понятно, что способы и применения, описанные в настоящем документе, могут быть реализованы на практике и без указанных подробно описанных элементов. В  
10 других случаях хорошо известные структуры не показаны или не описаны подробно, чтобы избежать неоправданного затруднения понимания описания вариантов реализации. Если по контексту не требуется иное, то в последующих описании и формуле изобретения слово «содержать» и его формы, такие как «содержит» и «содержащий», следует толковать в открытом включающем  
15 значении, то есть как «включая, но не ограничиваясь указанными». Кроме того, заголовки, представленные в настоящем документе, приведены исключительно для удобства, но не для толкования объема или значения заявленного изобретения.

Упоминание в настоящем описании «одного варианта реализации» или  
20 «одного из вариантов реализации» означает, что конкретный(-ая) отличительный признак, структура или характеристика, описанный(-ая) в отношении данного варианта реализации, включен(-а) по меньшей мере в один вариант реализации. Таким образом, использование фраз «в одном варианте реализации» или «в одном из вариантов реализации» в разных фрагментах настоящего описания не  
25 обязательно во всех случаях относится к одному и тому же варианту реализации. Кроме того, конкретные отличительные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах реализации. Также, в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа (соотв. англ. артиклям «a», «an» и «the»)  
30 включают множественное число, если по контексту явным образом не требуется иное. Также следует отметить, что термин «или» в общем случае используют в значении, включая «и/или», если по контексту явным образом не требуется иное. Кроме того, термин «примерно» в настоящем документе обозначает  $\pm 20\%$  от

указанного значения, и в более конкретных вариантах реализации обозначает  $\pm 10\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 2\%$  и  $\pm 1\%$  от указанного значения.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

5 Если в описании отсутствуют иные определения, то последующие термины и фразы имеют следующие значения:

«АФИ» или «активный фармацевтический ингредиент» в настоящем документе относится к эзогабину.

10 «Немедленное высвобождение» в настоящем документе относится к фармацевтическим составам, которые быстро распадаются при пероральном введении пациенту, нуждающемуся в этом, и растворяются с высвобождением активного фармацевтического ингредиента (АФИ). Немедленное высвобождение может быть обеспечено посредством надлежащих фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые не замедляют в значительной степени скорость высвобождения и/или всасывания АФИ.

15 Выражение «% (масс./масс.)» относится к содержанию в процентах по массе относительно общей массы рассматриваемой композиции.

Выражение «% (масс./об.)» относится к массе растворенного вещества, отнесенной к данному объему растворителя. Например, 50% (масс./об.) ГПМЦ соответствует 50 граммам ГПМЦ в 100 мл растворителя.

20 «Млекопитающее» включает человека и как одомашненных животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади и кролики), так и неодомашненных животных, таких как дикие животные, и т.д. В некоторых вариантах реализации млекопитающее представляет собой человека, 25 предпочтительно ребенка.

«Ребенок» или «дети» в настоящем документе относится(-ятся) к ребенку возрастом от момента рождения до примерно 12 лет с массой тела от примерно 2 кг до примерно 20 кг и включает ребенка возрастом до 1 месяца («новорожденный»), ребенка возрастом от 1 месяца до 24 месяцев («младенец») 30 и ребенка возрастом от 2 лет до 12 лет («ребенок»).

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

5 В определенных вариантах реализации термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» или «вспомогательное вещество» включает без ограничений любой неактивный материал, который объединяют с эзогабином, как описано в настоящем документе, для получения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением для перорального  
10 введения млекопитающему, нуждающемуся в этом, предпочтительно человеку, более предпочтительно младенцу или ребенку. Предполагается, что термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает, но не ограничивается указанными, связывающие вещества, наполнители, антиоксиданты, крахмал, адсорбенты, суспендирующие агенты, вещества,  
15 повышающие растворимость, разбавители, агенты, препятствующие слипанию, покровные агенты и разрыхлители, которые одобрены регулирующим органом, включая, например, но не ограничиваясь указанными, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, Европейское агентство лекарственных средств или министерство здравоохранения Канады, в  
20 качестве приемлемых для применения в составе для перорального введения фармакологически активного ингредиента, и/или в целом признаны безопасными (материалы GRAS), и/или перечислены в Справочнике по неактивным ингредиентам, опубликованном Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США. «Фармацевтически приемлемое  
25 вспомогательное вещество» также может содержать приемлемые вспомогательные вещества, перечисленные в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Fox, 21<sup>e</sup> изд. 2005.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым вспомогательным веществам, которые являются  
30 подходящими связывающими веществами для конечного состава. Примеры связывающих веществ в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются указанными, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту,

карбонат кальция, лактат кальция, карбомеры, карбоксиметилцеллюлозу натрия, каррагинан, ацетат-фталат целлюлозы, камедь рожкового дерева, хитозан, коповидон, хлопковое масло, декстраты, декстрин, декстрозу, этилцеллюлозу, желатин, глицерилбегенат, гуаровую камедь, гидрогенизированное растительное  
5 масло типа I, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, гипромеллозу, инулин, лактозу, жидкую глюкозу, алюмосиликат магния, мальтодекстрин, мальтозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, пектин, поллоксамер, поликарбофил, полидекстрозу, полиэтиленоксид, полиметакрилаты, повидон,  
10 альгинат натрия, крахмал, прежелатинизированный крахмал, стеариновую кислоту, сахарозу, подсолнечное масло, трикаприлин, витамина E-полиэтиленгликоля сукцинат и зеин.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым вспомогательным веществам, которые являются  
15 подходящими наполнителями для конечного состава. Примеры наполнителей в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются указанными, альгинат аммония, карбонат кальция, лактат кальция, фосфат кальция, силикат  
20 кальция, сульфат кальция, целлюлозу, силицированную микрокристаллическую целлюлозу, ацетат целлюлозы, прессованный сахар, кондитерский сахар, кукурузный крахмал и прежелатинизированный крахмал, декстраты, декстрин, декстрозу, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, фумаровую кислоту, глицерилпальмитостеарат, лактозу для ингаляции, изомальт, каолин, лактит,  
25 лактозу, карбонат магния, оксид магния, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, среднецепочечные триглицериды, микрокристаллическую целлюлозу, полидекстрозу, полиметакрилаты, симетикон, альгинат натрия, хлорид натрия, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, стерилизованный кукурузный крахмал, сахарозу, сахарные сферы, простой сульфобутиловый эфир  $\beta$ -  
30 циклодекстрина, тальк, трагакант, трегалозу и ксилит.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым вспомогательным веществам, которые являются подходящими антиоксидантами для конечного состава. Примеры антиоксидантов в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для

пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются указанными, альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, диоксид углерода, хелатообразующие агенты, моногидрат лимонной кислоты, эриторбовую кислоту, этилолеат, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, метионин, монотиоглицерин, фосфорную кислоту, метабисульфит калия, пропановую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, натрия формальдегид сульфоксилат, метабисульфит натрия, сульфит натрия, тиосульфат натрия, диоксид серы, винную кислоту, тимол, токоферол, витамин Е и витамина Е-полиэтиленгликоля сукцинат.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым вспомогательным веществам, которые являются подходящими разрыхлителями для конечного состава. Примеры разрыхлителей в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются указанными, альгиновую кислоту, альгинат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, целлюлозу, хитозан, коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал и прежелатинизированный крахмал, кроскармеллозу натрия, кросповидон, докузат натрия, глицин, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, алюмосиликат магния, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, калия полакрилин, повидон, альгинат натрия, натрия крахмала гликолят, крахмал и прежелатинизированный крахмал.

В некоторых вариантах реализации изобретения настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более из следующих фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как описано далее:

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим эзогабин и крахмал в качестве фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, при этом предпочтительно крахмал представляет собой Крахмал 1500®, который представляет собой частично

прежелатинизированный кукурузный крахмал. Крахмал 1500® сочетает несколько свойств в одном продукте: связывающего вещества, разрыхлителя, наполнителя и добавки, улучшающей сыпучесть, обладает при этом смазывающими свойствами, и может применяться в разнообразных способах обработки твердых пероральных лекарственных форм, включая прямое прессование, влажное гранулирование, сухое гранулирование/вальцевание и инкапсулирование.

Крахмал, предпочтительно Крахмал 1500®, является хорошо известным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для последующих применений (как правило, его применяют в следующих количествах (% (масс./масс.))):

разбавитель в таблетках и капсулах (вплоть до 90%);

разрыхлитель в таблетках и капсулах (3-25% (как правило, 15%));

связывающее вещество в таблетках (3-20% (как правило, 15%)); и

вещество, препятствующее слипанию (3-10%).

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим эзогабин и микрокристаллическую целлюлозу в качестве фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) относится к очищенной древесной массе и используется в качестве структурообразующего агента, агента, препятствующего спеканию, заменителя жира, эмульгатора, заполнителя и объемообразующего агента в пищевой промышленности. Наиболее распространенную форму применяют в витаминных добавках или таблетках. МКЦ также применяют в исследованиях бляшкообразования для подсчета вирусов в качестве альтернативы карбоксиметилцеллюлозе.

Микрокристаллическая целлюлоза является хорошо известным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для последующих применений (как правило, его применяют в следующих количествах (% (масс./масс.))):

адсорбент (20-90%);

вещество, препятствующее слипанию (5-20%);

связывающее вещество/разбавитель в капсулах (20-90%);

разрыхлитель в таблетках (5-15%); и

связывающее вещество/разбавитель в таблетках (20-90%).

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим эзогабин и поливинилпирролидон в качестве фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Поливинилпирролидон (ПВП), также называемый поливидоном или повидоном, представляет собой водорастворимый полимер, полученный из мономера *N*-винилпирролидона. Его применяют в качестве связывающего вещества во многих фармацевтических таблетках; он легко проходит через организм при пероральном приеме.

Поливинилпирролидон является хорошо известным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для последующих применений (как правило, его применяют в следующих количествах (% (масс./масс.))):

носитель (10-25%);

15 покровный агент (0,5-5%);

разрыхлитель (5-15%);

вещество, повышающее растворимость (5%);

суспендирующий агент (<5%); и

связывающее вещество в таблетках (0,5-5%).

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим эзогабин и гидроксипропилметилцеллюлозу в качестве фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), также называемая гипромеллозой, представляет собой полусинтетический инертный, вязкоупругий полимер, применяемый, например, в качестве глазных капель, а также в качестве вспомогательного вещества и компонента, обеспечивающего контролируемую доставку, в пероральных фармацевтических составах, а также в других коммерческих продуктах.

30 Гидроксипропилметилцеллюлоза является хорошо известным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для последующих

применений (как правило, его применяют в следующих количествах (% (масс./масс.))):

- биоадгезивное вещество (<5%);
- покровный агент (<5%);
- 5 агент, обеспечивающий контролируемое высвобождение (10-80%);
- диспергирующий агент (0,25-5%);
- агент, обеспечивающий пролонгированное высвобождение (10-80%);
- пленкообразующий агент (2-20%);
- пенообразующий агент (<1%);
- 10 добавка для гранулирования (2-5%);
- мукоадгезивный агент (0,1%);
- агент, модифицирующий высвобождение (10-80%);
- агент, увеличивающий растворимость (<1%);
- стабилизатор (<5%);
- 15 суспендирующий агент (<5%);
- агент, обеспечивающий замедленное высвобождение (10-80%);
- связывающее вещество в таблетках (2-5%); и
- агент, повышающий вязкость (0,45-1%).

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим эзогабин и бутилированный гидрокситолуол в качестве фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Бутилированный гидрокситолуол (БГТ), также называемый дибутилгидрокситолуолом или 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом, представляет липофильное органическое соединение, химическое производное фенола, которое обладает полезными свойствами антиоксиданта.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим эзогабин и кросповидон в качестве фармацевтически приемлемого

вспомогательного вещества. Кросповидоны, предпочтительно Polyplasdone XL<sup>®</sup>, применяют в качестве разрыхлителей и агентов, увеличивающих растворимость, для фармацевтических средств в твердых пероральных лекарственных формах и эффективны даже в случае плохо растворимых лекарственных форм.

- 5 Разрыхлитель представляет собой фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, применяемое для изготовления таблеток, которое приводит к их распаданию и высвобождению активного фармацевтического ингредиента при контакте с влагой.

- 10 Polyplasdone XL<sup>®</sup> представляет собой хорошо известное фармацевтически приемлемой вспомогательное вещество, применяемое в качестве разрыхлителя в таблетках в концентрации от примерно 0,1% (масс./масс.) до примерно 10% (масс./масс.), предпочтительно от примерно 2% (масс./масс.) до примерно 5% (масс./масс.).

- 15 В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из крахмала, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, бутилированного гидрокситолуола и  
20 кросповидона.

- В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и два или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из  
25 крахмала, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, бутилированного гидрокситолуола и кросповидона.

- В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и три или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из  
30 крахмала, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона,

гидроксипропилметилцеллюлозы, бутилированного гидрокситолуола и кросповидона.

5 В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и четыре или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из крахмала, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, бутилированного гидрокситолуола и кросповидона.

10 В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, выбранные из крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, 15 бутилированного гидрокситолуола и кросповидона.

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом каждое 20 фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество присутствует в концентрации от примерно 0,01% (масс./масс.) до примерно 99% (масс./масс.).

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или 25 более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, бутилированного гидрокситолуола и/или кросповидона, при этом каждое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество присутствует в концентрации от примерно 0,01% (масс./масс.) до примерно 99% 30 (масс./масс.).

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или

более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, бутилированного гидрокситолуола и/или кросповидона, при этом крахмал присутствует в концентрации от примерно 5,0% (масс./масс.) до  
5 примерно 90% (масс./масс.); микрокристаллическая целлюлоза присутствует в концентрации от примерно 5,0% (масс./масс.) до примерно 90% (масс./масс.); гидроксипропилметилцеллюлоза присутствует в концентрации от примерно 0,1% (масс./масс.) до примерно 80% (масс./масс.); бутилированный гидрокситолуол присутствует в концентрации от примерно 0,001% (масс./масс.) до примерно 2,0%  
10 (масс./масс.); поливинилпирролидон присутствует в концентрации от примерно 0,1% (масс./масс.) до примерно 25% (масс./масс.); и кросповидон присутствует в концентрации от примерно 1,0% (масс./масс.) до примерно 10% (масс./масс.).

В определенных вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или  
15 более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, бутилированного гидрокситолуола и кросповидона, при этом крахмал присутствует в концентрации от примерно 5,0% (масс./масс.) до примерно 90%  
20 (масс./масс.); микрокристаллическая целлюлоза присутствует в концентрации от примерно 5,0% (масс./масс.) до примерно 90% (масс./масс.); гидроксипропилметилцеллюлоза присутствует в концентрации от примерно 0,1% (масс./масс.) до примерно 80% (масс./масс.); бутилированный гидрокситолуол присутствует в концентрации от примерно 0,001% (масс./масс.) до примерно 2,0%  
25 (масс./масс.); и кросповидон присутствует в концентрации от примерно 1,0% (масс./масс.) до примерно 10% (масс./масс.).

В некоторых вариантах реализации изобретения настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных  
30 веществ, выбранных из крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, бутилированного гидрокситолуола и кросповидона, при этом крахмал присутствует в концентрации от примерно 20,0% (масс./масс.) до примерно 90% (масс./масс.); микрокристаллическая целлюлоза

присутствует в концентрации от примерно 15,0% (масс./масс.) до примерно 45% (масс./масс.); гидроксипропилметилцеллюлоза присутствует в концентрации от примерно 5,0% (масс./масс.) до примерно 20% (масс./масс.); бутилированный гидрокситолуол присутствует в концентрации от примерно 0,01% (масс./масс.) до  
5 примерно 0,10% (масс./масс.); и кросповидон присутствует в концентрации от примерно 1,0% (масс./масс.) до примерно 10% (масс./масс.).

В некоторых вариантах реализации изобретения настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество  
10 эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, выбранных из крахмала, микрокристаллической целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, бутилированного гидрокситолуола и кросповидона, при этом крахмал присутствует в концентрации примерно 20,0% (масс./масс.); микрокристаллическая целлюлоза присутствует в концентрации  
15 примерно 45% (масс./масс.); гидроксипропилметилцеллюлоза присутствует в концентрации примерно 5,0% (масс./масс.); бутилированный гидрокситолуол присутствует в концентрации примерно 0,01% (масс./масс.); и кросповидон присутствует в концентрации примерно 10% (масс./масс.).

#### 20 ДИАПАЗОНЫ ДОЗИРОВОК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые подходят для  
25 лечения эпилепсии и/или эпилептических судорожных расстройств у детей, в частности, эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE), при этом указанные пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением позволяют гибко регулировать дозировку с учетом массы тела и не требуют приготовления  
30 активного фармацевтического агента непосредственно перед введением.

«Введение дозировки с учетом массы тела» относится к практике введения субъекту дозы лекарственного средства, пропорциональной массе тела субъекта. Указанный способ отличается от введения фиксированной дозы, при котором дозу

субъекту вводят независимо от его массы тела. Примером режима введения с учетом массы тела может являться «прием 3 мг лекарственного средства на кг массы тела два раза в день», при этом одним из примеров введения фиксированной дозы может являться «прием 250 мг лекарственного средства два  
5 раза в день». Введение дозы с учетом массы тела особенно распространено в педиатрической практике, так как субъекты педиатрического профиля (т.е. дети), в общем случае, имеют более широкий диапазон массы тела по сравнению со взрослыми.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением вводят перорально млекопитающему, предпочтительно  
10 человеку, более предпочтительно ребенку, раз в день (qd), т.е. в виде одной дозы каждые 24 часа.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением вводят перорально млекопитающему, предпочтительно  
20 человеку, более предпочтительно ребенку, два раза в день (bid), т.е. в виде двух доз каждые 24 часа.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением вводят перорально млекопитающему, предпочтительно  
25 человеку, более предпочтительно ребенку, три раза в день (tid), т.е. в виде трех доз каждые 24 часа.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом  
5 указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением вводят перорально млекопитающему, предпочтительно человеку, более предпочтительно ребенку, четыре раза в день (qid), т.е. в виде четырех доз каждые 24 часа.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к  
10 пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом указанное терапевтически эффективное количество эзогабина составляет от примерно 1 мг/кг/доза до 7 мг/кг/доза.

В определенных вариантах реализации терапевтически эффективное количество эзогабина в пероральном фармацевтическом составе с немедленным высвобождением, описанном в настоящем документе, который вводят перорально млекопитающему, предпочтительно человеку, более предпочтительно ребенку, в виде одной дозы каждые 24 часа составляет от примерно 1 мг/кг/день до примерно  
20 7 мг/кг/день.

В определенных вариантах реализации терапевтически эффективное количество эзогабина в пероральном фармацевтическом составе с немедленным высвобождением, описанном в настоящем документе, который вводят перорально млекопитающему, предпочтительно человеку, более предпочтительно ребенку, в  
25 виде двух доз каждые 24 часа составляет от примерно 2 мг/кг/день до примерно 14 мг/кг/день.

В определенных вариантах реализации терапевтически эффективное количество эзогабина в пероральном фармацевтическом составе с немедленным высвобождением, описанном в настоящем документе, который вводят перорально млекопитающему, предпочтительно человеку, более предпочтительно ребенку, в  
30 виде трех доз каждые 24 часа составляет от примерно 3 мг/кг/день до примерно 21 мг/кг/день.

В определенных вариантах реализации терапевтически эффективное количество эзогабина в пероральном фармацевтическом составе с немедленным высвобождением, описанном в настоящем документе, который вводят перорально млекопитающему, предпочтительно человеку, более предпочтительно ребенку, в виде четырех доз каждые 24 часа составляет от примерно 4 мг/кг/день до примерно 28 мг/кг/день.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к отдельным пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, таким как описано в настоящем документе, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом указанный отдельный пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением обеспечивает желаемое терапевтически эффективное количество эзогабина для суточной дозы.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом эзогабин присутствует в концентрации от примерно 1% (масс./масс.) до примерно 30% (масс./масс.).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом эзогабин присутствует в концентрации от примерно 5% (масс./масс.) до примерно 20% (масс./масс.).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом эзогабин присутствует в концентрации от примерно 10% (масс./масс.) до примерно 20% (масс./масс.).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом эзогабин присутствует в концентрации примерно 20% (масс./масс.).

Для включения всех отдельных доз пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением, описанных в настоящем документе, в которых эзогабин присутствует в концентрации примерно 20% (масс./масс.), в диапазоне от примерно 4 мг (1 мг/кг доза перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением младенцу с массой тела 4 кг) до примерно 140 мг (17 мг/кг доза перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением ребенку с массой тела 20 кг), получали последующие варианты отдельных доз перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, описанного в настоящем документе, и наполняли в соответствующие контейнеры, такие как вскрываемые капсулы из ГПМЦ или саше:

- 15 мг перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению (содержащего 3 мг эзогабина (20% (масс./масс.)));
- 60 мг перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению (содержащего 12 мг эзогабина (20% (масс./масс.))); и
- 160 мг перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению (содержащего 32 мг эзогабина (20% (масс./масс.))).

Указанные дозы пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением согласно изобретению при приеме по отдельности (например, 15 мг доза перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению, содержащая 3 мг эзогабина, один, два, три или четыре раза в день) или в комбинации (например, 15 мг доза перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению в качестве первой дозы в день и 60 мг перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно

изобретению в качестве второй дозы в день и т.д.) могут эффективно обеспечивать терапевтически эффективное количество эзогабина в диапазоне от 1 мг/кг/доза до 7 мг/кг/доза. Например, не желая ограничивать объем изобретения, если ребенку с массой тела 10 кг будут вводить терапевтически эффективное количество эзогабина, составляющее 3 мг/кг/день, в виде трех доз, то ребенок будет получать 30 мг эзогабина за 24 часа (10 мг/кг/доза). Если каждая доза перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению содержит 20% (масс./масс.), то ребенку будет необходимо получать 150 мг перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению каждый день (каждая доза будет составлять 50 мг перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением) для получения 3 мг/кг/день эзогабина.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральному введению отдельных доз перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению ребенку путем добавления требуемого числа отдельных доз в пищу младенца/ребенка, включая, но не ограничиваясь указанными, грудное молоко, детскую молочную смесь, коровье молоко, соевое молоко, миндальное молоко, ореховое молоко, фруктовый сок или мягкую пищу (например, яблочный соус, пудинг, йогурт, продукты в виде пюре), тщательного перемешивания и перорального введения продукта детского питания ребенку, нуждающемуся в этом.

#### ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением, содержащим эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые подходят для лечения эпилепсии и/или эпилептических судорожных расстройств у млекопитающего, предпочтительно человека, более предпочтительно ребенка, при этом, в частности, указанная эпилепсия и/или эпилептическое судорожное расстройство представляет собой эпилептическую энцефалопатию новорожденных с нарушением развития, связанную с KCNQ2 (KCNQ2-DEE).

Имеются убедительные подтверждения в генетических исследованиях человека и фармакологические доказательства, включая опубликованные

предметные исследования, которые обосновывают применение пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением, описанных в настоящем документе, в качестве потенциального способа лечения KCNQ2-DEE. Ген KCNQ2 кодирует потенциал-зависимый калиевый канал Kv7.2. Миссенс-мутации с потерей функции KCNQ2 могут вызывать KCNQ2-DEE, которая, в целом, характеризуется множественными ежедневными устойчивыми к лечению судорогами, часто возникающими в течение первой недели жизни. Пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением, описанные в настоящем документе, могут обладать повышенным потенциалом для улучшения долгосрочных результатов при лечении KCNQ2-DEE, так как эзогабин усиливает трансмембранные калиевые токи, опосредованные каналами Kv7.2/7.3, что, таким образом, потенциально может обращать вспять генетические отклонения, вызывающие KCNQ2-DEE. Ожидается, что благодаря активации каналов Kv7.2/7.3 пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением, описанные в настоящем документе, могут стабилизировать мембранный потенциал покоя и снижать возбудимость головного мозга и могут обладать потенциалом для улучшения функции головного мозга и когнитивного развития, помимо ослабления приступов. В одном из опубликованных ранее предметных исследований 11 пациентов (Millichap, J.J. *et al.*, *Neurol. Genet.*, October 2016, 2:1-5) эзогабин связывали с облегчением приступов и/или улучшением развития у трех из четырех младенцев, получавших лечение до шестимесячного возраста, и у двух из семи, получавших лечение после этого срока. В указанном исследовании серьезные нежелательные явления не наблюдались. В другом исследовании, которое включало обзор медицинских карт и структурированные интервью с семьями восьми детей с KCNQ2-DEE, которым ранее был прописан эзогабин (Olson, H. *et al.*, ежегодное собрание Американского общества эпилептологов 2017: реферат 3.176), также было выдвинуто предположение об эффективности и переносимости эзогабина. Продолжительное сокращение частоты приступов наблюдали у пяти из шести пациентов, у которых приступы происходили по меньшей мере раз в неделю, кроме того происходило улучшение развития или когнитивной функции у всех восьми пациентов.

В других вариантах реализации пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением, описанные в настоящем документе, подходят для лечения эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением

развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE), парциальных приступов (таких как простые, сложные, вторичные генерализованные приступы и приступы с фокальным началом), генерализованных приступов (такие как абсансы, миоклонические, атонические, тонические и тонико-клонические) и нарушений, включая светочувствительную эпилепсию, самоиндуцированный обморок, неизлечимую эпилепсию, синдром Ангельмана, доброкачественную роландическую эпилепсию, нарушение CDKL5, детскую и юношескую абсансную эпилепсию, синдром Драве, эпилепсию лобной доли, синдром дефицита Glut1, гипоталамическую гамартому, младенческие судороги/синдром Уэста, ювенильную миоклоническую эпилепсию, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто (LGS), эпилепсию с миоклоническими абсансами, синдром Отахары, синдром Панайотопулоса, эпилепсию PCDH19, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, синдром Расмуссена, синдром кольцевой 20 хромосомы, рефлекторную эпилепсию, эпилепсию височной доли, прогрессирующую миоклонус-эпилепсию Лафоры, нейрокожные синдромы, комплекс туберозного склероза, раннюю младенческую эпилептическую энцефалопатию, эпилептическую энцефалопатию с ранним началом, генерализованную эпилепсию с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+), синдром Ретта, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, аутизм, атаксию, гипотонию и пароксизмальную дискинезию.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения эпилепсии и/или эпилептического судорожного расстройства у млекопитающего, в частности, эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE), при этом указанный способ включает пероральное введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения эпилепсии и/или эпилептического судорожного расстройства у человека, в частности, эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE), при этом указанный способ включает пероральное введение млекопитающему, нуждающемуся в этом,

перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

5 В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения эпилепсии и/или эпилептического судорожного расстройства у ребенка, при этом указанный способ включает пероральное введение  
10 млекопитающему, нуждающемуся в этом, перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения эпилепсии и/или эпилептического судорожного расстройства у ребенка, при этом указанный способ включает пероральное введение  
15 млекопитающему, нуждающемуся в этом, перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным  
20 высвобождением содержит два или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения эпилепсии и/или эпилептического судорожного расстройства у ребенка, при этом указанный способ включает пероральное введение  
25 млекопитающему, нуждающемуся в этом, перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным  
30 высвобождением содержит два или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и каждое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество присутствует в концентрации от примерно 0,01% (масс./масс.) до примерно 99% (масс./масс.).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения эпилепсии и/или эпилептического судорожного расстройства у млекопитающего, в частности, эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE), при этом указанный способ включает пероральное введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и эзогабин присутствует в концентрации от примерно 1% (масс./масс.) до примерно 30% (масс./масс.).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам лечения эпилепсии и/или эпилептического судорожного расстройства у млекопитающего, в частности, эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE), при этом указанный способ включает пероральное введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и указанная фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением содержит эзогабин в концентрации примерно 20% (масс./масс.); ГПМЦ в концентрации примерно 5,0% (масс./масс.); крахмал в концентрации примерно 20% (масс./масс.); МКЦ в концентрации примерно 45% (масс./масс.); бутилированный гидрокситолуол в концентрации примерно 0,01% (масс./масс.); и кросповидон в концентрации примерно 10,0% (масс./масс.) перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением.

#### ПОЛУЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ И ИССЛЕДОВАНИЯ ИХ СТАБИЛЬНОСТИ И РАСТВОРЕНИЯ

При разработке и получении пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением, описанных в настоящем документе, применяли модифицированный подход по принципу «планируемого качества». Эзогабин характеризуется низкой растворимостью в воде и высокой проницаемостью и, таким образом, в биофармацевтической системе классификации относится к соединению 2 класса. Соответственно, совместимость вспомогательных веществ

с эзогабином определяли в исследованиях стабильности разных составов эзогабина с разными вспомогательными веществами в условиях ускоренного состаривания (40°C, относительная влажность 75%). Также определяли профили растворения наилучших составов *in vitro*.

5           Затем проводили сухое гранулирование составов с наиболее перспективными профилями растворения путем вальцевания и повторно исследовали растворение перед оценкой стабильности.

10           Также определяли влияние содержания эзогабина на характеристики растворения, а также потенциал неспецифического связывания пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением согласно изобретению с традиционными пластиками, такими как те, что применяют в бутылках для кормления и назогастральных зондах для кормления.

15           Затем проводили исследования фармакокинетики предпочтительного перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению (ПК) у крыс для подтверждения его биофармацевтических характеристик *in vivo* и размещали в условиях исследования долгосрочной стабильности.

20           Следует понимать, что специалист в данной области техники сможет получить пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением, описанные в настоящем документе, такие как конкретно проиллюстрировано ниже в качестве примеров 1-20, способами, известными специалисту в данной области техники. Также следует понимать, что специалист в данной области техники сможет получить аналогичным образом другие пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением согласно изобретению, конкретно не проиллюстрированные ниже, с использованием соответствующих компонентов и путем модификации параметров способа получения по мере необходимости.

30           Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам получения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам получения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и два или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам получения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом каждое фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество присутствует в концентрации от примерно 0,01% (масс./масс.) до примерно 99% (масс./масс.).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам получения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом эзогабин присутствует в концентрации от примерно 1% (масс./масс.) до примерно 30% (масс./масс.).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам получения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением является таким, как описано в настоящем документе в примере 1, примере 2, примере 3, примере 4, примере 5, примере 6, примере 7, примере 8, примере 9, примере 10, примере 11, примере 12, примере 13, примере 14, примере 15, примере 16, примере 17, примере 18, примере 19 или примере 20.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способам получения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более

фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом указанный состав с немедленным высвобождением содержит эзогабин в концентрации примерно 20% (масс./масс.); ГПМЦ в концентрации примерно 5,0% (масс./масс.); крахмал в концентрации примерно 20% (масс./масс.); МКЦ в концентрации  
5 примерно 45% (масс./масс.); бутилированный гидрокситолуол в концентрации примерно 0,01% (масс./масс.); и кросповидон в концентрации примерно 10,0% (масс./масс.) перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к  
10 способам получения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, такого как описано в настоящем документе, при этом указанный способ получения включает смешение ингредиентов друг с другом и последующее гранулирование.

В некоторых вариантах реализации гранулированные пероральные  
15 фармацевтические составы с немедленным высвобождением, полученные согласно настоящему документу, заключены внутри контейнера, который может иметь форму ампулы, капсулы, саше, бумажной упаковки или другого контейнера. В некоторых вариантах реализации контейнеры для гранулированных составов, описанных в настоящем документе, представляют собой капсулы (из желатина  
20 или ГПМЦ), вскрываемые капсулы (из желатина или ГПМЦ), саше, стик-пакеты или предварительно наполненные пероральные шприцы (в которых гранулы могут быть суспендированы в подходящем наполнителе). В некоторых вариантах реализации контейнеры для гранулированных составов, описанных в настоящем документе, представляют собой пробирки, ампулы или блистерные упаковки.

В некоторых вариантах реализации гранулированные пероральные  
25 фармацевтические составы с немедленным высвобождением, описанные в настоящем документе, заключены в саше. Саше, как правило, представляют собой фольгированные или пластиковые пакетики, которые наполняют гранулированными пероральными фармацевтическими составами с  
30 немедленным высвобождением, описанными в настоящем документе, а затем герметично закрывают. Саше предпочтительно содержат одну дозу.

В некоторых вариантах реализации гранулированные пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением, описанные в

настоящем документе, заключены во вскрываемой капсуле. Вскрываемые капсулы напоминают стандартные состоящие из 2 половинок желатиновые капсулы или капсулы из ГПМЦ с тем исключением, что они выполнены с возможностью более легкого открытия (отделение колпачка от корпуса выполняют поворотом на четверть оборота, и две половинки легко разделяются). В противоположность этому, стандартные состоящие из 2 половинок желатиновые капсулы или капсулы из ГПМЦ необходимо вскрывать, раздвигая 2 части, что может приводить к потере содержащегося в них гранулированного состава в результате рассыпания.

10 Экспериментальный способ исследования стабильности типовых фармацевтических составов согласно изобретению

Получали примерно по 200 мг каждого типового перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению путем тщательного смешения активного фармацевтического ингредиента (эзогабин) и соответствующего фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, как показано ниже в таблице 2. Анализировали типовые составы согласно примерам 1-8 как до хранения, так и после 4 недель хранения в открытых стеклянных пробирках в камере для определения стабильности, в которой поддерживали условия  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $75 \pm 5\%$ . Проводили анализ стабильности типовых составов следующим способом и определяли суммарное содержание общих родственных примесей (т.е. продуктов разложения), как представлено ниже в таблице 1, где «ACN» представляет собой ацетонитрил:

ТАБЛИЦА 1

Инструмент	Shimadzu		
Колонка	Halo <sup>®</sup> C18, 150 x 4,6 мм, 2,7 мкм		
Подвижная фаза	Подвижная фаза А: 0,1% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> в воде (об./об.) Подвижная фаза В: ACN		
Градиент	Время (мин)	А (%)	В (%)
	0	95	5
	18	5	95
	23	5	95
	28	95	5
Продолжительность цикла	28 минут		
Темп. колонки	30°C		

Темп. автоматического пробоотборника	Комнатная температура
Расход	1,0 мл/мин
Объем пробы	10 мкл с промывкой иглы
Длина волны	УФ 254 нм Ширина полосы пропускания 4 нм, опорную длину волны не использовали
Разбавитель	АСН/вода (80/20, (об./об.))

В некоторых вариантах реализации, таких как представлено далее в примерах 1-8, система микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)/крахмал в пероральных фармацевтических составах с немедленным высвобождением согласно изобретению в комбинации с применением ГПМЦ в качестве связывающего вещества предположительно была наиболее совместима с эзогабином и обеспечивала получение стабильного состава с немедленным высвобождением, что показано ниже в таблице 2, где ПВП представляет собой поли(винилпирролидон), ГПМЦ представляет собой (гидроксипропил)-метилцеллюлозу, и БГТ представляет собой бутилированный гидрокситолуол:

ТАБЛИЦА 2

№ примера	Состав (% (масс./масс.))						Увеличение ОРП, %*
	АФИ	МКЦ	Крахмал 1500	ПВП	ГПМЦ	БГТ	
1	5	45	44,99	--	5	0,01	0,38
2	5	45	44,99	5	--	0,01	0,50
3	5	42,5	42,49	--	10	0,01	0,27
4	5	37,5	37,49	--	20	0,01	<0,05
5	5	--	89,99	--	5	0,01	0,17
6	5	89,99	--	--	5	0,01	0,33

№ примера	Состав (% (масс./масс.))						Увеличение ОРП, %*
	АФИ	МКЦ	Крахмал 1500	ПВП	ГПМЦ	БГТ	
7	5	--	89,99	5	--	0,01	0,17
8	5	17,5	72,49	--	5	0,01	0,34

\*Увеличение в процентах общих родственных примесей (ОРП) (т.е. продуктов разложения) согласно ВЭЖХ/УФ через 4 недели хранения в открытом виде при 40°C/75% относительной влажности.

Экспериментальный способ оценки растворения типовых фармацевтических составов согласно изобретению

5

Оценивали растворение типовых пероральных фармацевтических составов с немедленным высвобождением согласно изобретению, т.е. согласно примерам 9-20, как показано ниже в таблице 5, с использованием параметров, представленных ниже в таблице 3:

10

ТАБЛИЦА 3

Перемешивание	Аппарат USP 2 (лопастная мешалка)
Скорость вращения	50 об./мин
Режим «бесконечного вращения» (infinity spin)	200 об./мин
Среда для растворения	0,1 н. HCl, pH 1
Объем среды для растворения	900 мл
Температура среды	37,0 ± 0,5°C
Способ отбора образца	Автоматический пробоотборник
Объем пробы	5 мл
Время отбора образцов	5, 10, 15, 30 45, 60 мин и режим «бесконечного вращения» при 200 об/мин в течение 15 мин
Очистка	Фильтрующий диск, СВМПЭ, 10 микрон
Вторичный фильтр	ANPEL PP, 0,45 мкм × 25 мм
Стабильность образца	Раствор стабилен в течение 67 часов при 5°C

Определяли процентное содержание эзогабина, высвобождаемого в каждой временной точке, путем ВЭЖХ следующим способом, как показано ниже в таблице 4:

5

ТАБЛИЦА 4

Инструмент	Shimadzu		
Колонка	Halo® C18, 150 x 4,6 мм, 2,7 мкм		
Подвижная фаза	Подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.) Подвижная фаза В: 0,1% муравьиная кислота в АСN (об./об.)		
Градиент	Время (мин)	А (%)	В (%)
	0	95	5
	18	5	95
	23	5	95
	28	95	5
Продолжительность цикла	28 минут		
Темп. колонки	37°C		
Темп. автоматического пробоотборника	37°C		
Расход	1,0 мл/мин		
Объем пробы	10 мкл с промывкой иглы		
Длина волны	УФ 254 нм		
	Ширина полосы пропускания 4 нм, опорную длину волны не использовали		
Разбавитель	АСN/вода (80/20, (об./об.))		

Для некоторых вариантов реализации наблюдали превосходное высвобождение эзогабина при добавлении разрыхлителя в пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением согласно изобретению, содержащие эзогабин в терапевтически эффективном количестве 20% (масс./масс.), как показано далее в таблице 5 (где «Пр.» относится к примеру):

ТАБЛИЦА 5

№ пр.	Состав (% (масс./масс.))						Высвоб., %, в момент времени T = 30/60 минут*
	АФИ	БГТ	ГПМ Ц	Крахмал 1500	МКЦ	Другие вспом. вещества	
9	5	0,01	5	44,99	45	–	64,1 / 70,2
10	5	0,01	20	37,49	37,5	–	85,8 / 89,4
11	5	0,01	5	42,49	42,5	Кроскармеллоза натрия (5%)	89,7 / 93,1
12	20	0,01	5	19,99	45	Polyplasdone XL® (10%)	96,9 / 100,5
13	5	0,01	5	24,99	25	Лактоза (40%)	70,4 / 74,7
14	5	0,01	5	59,99	30	–	63,9 / 69,4
15	6,98	0,01	6,98	79,05	–	Кроскармеллоза натрия (6,98%)	80,6 / 84,2
16	10	0,01	5	29,99	45	Polyplasdone XL® (10%)	80,3 / 82,1
17	10	0,01	5	29,99	45	Polyplasdone Ultra® (10%)	84,3 / 90,4
18	10	0,01	5	42,49	45	–	80,5 / 81,6
19	20	0,01	5	37,49	37,5	–	88,3 / 91,9
20	10	0,01	5	19,99	40	Лактоза (20%) + ССNa (5%)	85,9 / 86,3

\* рН 1 (0,1 н. HCl), 37°C, n = 6

Полученные выше результаты демонстрируют, что включение разрыхлителя, например, Polyplasdone XL, в пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением согласно изобретению приводило к значительному улучшению профиля растворения (см. пример №12 по сравнению с примером №9). Кроме того, были получены превосходные результаты при

использовании 20% (масс./масс.) концентрации эзогабина (см. пример №12 по сравнению с примером №16).

В одном из вариантов реализации гранулировали состав согласно примеру №12 (сухое гранулирование путем вальцевания) с получением перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению. После гранулировали определяли профили растворения эзогабина (чистого) и гранулированного перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением в буфере USP с pH 1,2 при 37°C. Как показано на фигуре 1, профиль растворения состава с немедленным высвобождением соответствовал лекарственному продукту с немедленным высвобождением.

В одном из вариантов реализации пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением согласно изобретению могут сохранять стабильность в течение периода времени от примерно 1 месяца до примерно 5 лет при хранении при температуре от примерно 5°C до примерно 50°C. Более предпочтительно, пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением согласно настоящему изобретению могут сохранять стабильность в течение периода времени от примерно 6 месяцев до примерно 4 лет при хранении при температуре от примерно 15°C до примерно 45°C. Еще более предпочтительно, пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением согласно настоящему изобретению могут сохранять стабильность в течение периода времени от примерно 6 месяцев до примерно 3 лет при хранении при температуре от примерно 25°C до примерно 40°C. В более предпочтительном варианте реализации пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением сохраняют стабильность при хранении при температуре от примерно 25°C до примерно 40°C в течение периода времени, такого как год, и предпочтительно 2 года. Более предпочтительно, пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением сохраняют стабильность в течение 3 лет.

#### ИССЛЕДОВАНИЯ СОВМЕСТИМОСТИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ СУБЪЕКТАМ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к пероральным фармацевтическим составам с немедленным высвобождением,

содержащим эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые подходят для лечения эпилепсии и/или эпилептических судорожных расстройств у детей. Таким образом, желательно, чтобы пероральные фармацевтические составы с  
5 немедленным высвобождением согласно изобретению были совместимы с физическими параметрами введения субъектам педиатрического профиля и обеспечивали пренебрежительно малое неспецифическое связывание активного фармацевтического ингредиента с распространенными материалами, применяемыми в бутылках для кормления и педиатрических назогастральных  
10 зондах для кормления. Соответственно, проводили следующие исследования типового перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению.

Распределение частиц по размерам в типовом фармацевтическом составе согласно изобретению

15 Для того, чтобы пероральные фармацевтические составы с немедленным высвобождением согласно изобретению были совместимы с пероральным введением ребенку, в распределении частиц по размерам в пероральных фармацевтических составах с немедленным высвобождением, в общем случае, диаметр частиц должен быть меньше диаметра отверстий в типовой соске для  
20 бутылки для кормления (т.е. > 500 мкм) и меньше внутреннего диаметра типового педиатрического назогастрального (НГ) зонда для кормления (например, 1330 мкм для педиатрического НГ зонда 4 размера по французской шкале (Fr)).

Таким образом, определяли распределение частиц по размерам в типовом пероральном фармацевтическом составе с немедленным высвобождением  
25 согласно изобретению, т.е. согласно примеру №12, способом рассеяния лазерного света с использованием Mastersizer 3000 (Malvern Panalytical Ltd., Westborough, MA, USA). В исследовании использовали время измерения фона 10 секунд, время измерения образца 30 секунд, давление воздуха 0,5 бар изб. (50 кПа изб.) и скорость подачи 60%. Результаты данного исследования описаны ниже в  
30 таблице 6:

ТАБЛИЦА 6

Распределение частиц по размерам для примера №12	Размер (микрон)
d <sub>10</sub>	13,4 ± 0,4
d <sub>50</sub>	41,6 ± 1,6
d <sub>90</sub>	153 ± 31

Результаты демонстрируют, что 10% частиц в образце примера №12 были меньше 13 микрон; 50% частиц в том же образце были меньше 42 микрон (т.е. что соответствует медианному размеру частиц); и 90% частиц в том же образце были меньше 153 микрон. Соответственно, частицы состава согласно примеру №12, в целом, являются достаточно мелкими, чтобы проходить через отверстия в типовой соске для бутылки для кормления или через педиатрический назогастральный зонд для кормления.

10 Неспецифическое связывание типового фармацевтического состава согласно изобретению

Для оценки неспецифического связывания типового перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению проводили следующее испытание.

15 Разбавляли типовую фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением согласно изобретению, т.е. согласно примеру №12, очищенной водой (1000 мл), обрабатывали ультразвуком в течение 15 минут и фильтровали через 0,45 мкм фильтр. Переносили фильтрат в бутылки, изготовленные из соответствующих материалов (стекло, полиэфирсульфон, полифенилсульфон или полипропилен) и встряхивали вручную 1 минуту. Затем отбирали 1 мл аликвоты и анализировали концентрацию (по калибровочной кривой) следующим 20 способом ВЭЖХ, приведенным ниже в таблице 7:

ТАБЛИЦА 7

Инструмент	Shimadzu		
Колонка	Halo®C18, 150 x 4,6 мм, 2,7 мкм		
Подвижная фаза	Подвижная фаза А: 0,1% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> в воде (об./об.) Подвижная фаза В: АСN		
Градиент	Время (мин)	А (%)	В (%)

	0	95	5
	18	5	95
	23	5	95
	28	95	5
Продолжительность цикла	28 минут		
Темп. колонки	30°C		
Темп. автоматического пробоотборника	Комнатная температура		
Расход	1,0 мл/мин		
Объем пробы	10 мкл с промывкой иглы		
Длина волны	УФ 254 нм Ширина полосы пропускания 4 нм, опорную длину волны не использовали		
Разбавитель	ACN/вода (80/20, (об./об.))		

В приведенном выше испытании показано пренебрежительно малое неспецифическое связывание активного фармацевтического ингредиента, т.е. эзогабина, с распространенными материалами, применяемыми в бутылках для кормления и педиатрических назогастральных зондах для кормления, как показано ниже в таблице 8:

ТАБЛИЦА 8

Материал	Высвобождение АФИ (%)
Стекло	100,0
Полиэфирсульфон	96,9
Полифенилсульфон	96,7
Полипропилен	96,5

10 СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ТИПОВОГО ПЕРОРАЛЬНОГО  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СОСТАВА С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ  
15 СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ И ПОТИГА®.

Потига®, таблетированный состав эзогабина, показан и реализуется на рынке для применения у взрослой популяции. Тем не менее, педиатры-неврологи использовали Потига® вне рамок одобренных показаний у педиатрической популяции в то время, пока он еще был доступен (см., например, Millichap *et al.*).

Следует понимать, что дети, в частности, маленькие дети, в общем случае, не могут проглатывать твердые пероральные лекарственные формы для взрослых, такие как таблетки или капсулы. Таким образом, как правило, Потига® следует относить в рецептурную аптеку, где его могут измельчать (например, пестиком в  
5 ступке) и суспендировать в подходящем жидком наполнителе в фиксированной концентрации (например, 5 мг/мл). Затем приготовленную форму ззогабина можно вводить пациентам педиатрического профиля, основываясь на ее объеме (например, в случае 50 мг дозы можно вводить 10 мл 5 мг/мл суспензии). Таким образом, было разработано перекрестное исследование фармакокинетики у крыс,  
10 такое как описано ниже, которое включало группу лечения, в которой вводили состав, схожий с суспендированным и измельченным Потига®.

#### Исследуемые изделия:

Состав с немедленным высвобождением согласно примеру №12.

Измельченные таблетки Потига® (для имитации приготовления Потига® в  
15 соответствии с предшествующей педиатрической клинической практикой).

#### Исследуемые животные:

Самцы крыс Спрег-Дули, N = 6

#### Введение

Суспендировали 10 мг/кг исследуемых изделий (1 мг/мл) в 0,02% (масс./об.)  
20 водн. (карбоксиметил)целлюлозе (КМЦ) (для достижения вязкости, соответствующей детской молочной смеси) и вводили исследуемым животным через пероральный зонд.

Результаты указанного исследования фармакокинетики представлены на фигуре 2, включая следующие параметры биодоступности, где « $C_{max}$ » относится к  
25 максимальной наблюдаемой концентрации в плазме, «AUC» относится к площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, « $AUC_{0-посл}$ » относится к AUC от момента времени ноль до времени определения последней поддающейся обнаружению концентрации в плазме, и « $AUC_{0-беск}$ » относится к AUC от момента времени ноль до бесконечности:

Параметр	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-посл</sub>	AUC <sub>0-беск</sub>
Нижняя граница 95% доверительного интервала	105,4	94,9	94,9
Точечная оценка отношения средних геометрических	115,1	108,0	108,0
Верхняя граница 95% доверительного интервала	125,7	122,9	122,9

Результаты демонстрируют, что типовой пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением согласно изобретению имеет биодоступность, схожую с приготовленным препаратом Потига®, при пероральном введении крысам.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ *IN VIVO*

Как более подробно описано ниже, в другом варианте реализации проводили клиническое исследование 1 фазы для определения профиля фармакокинетики эзогабина в пероральных фармацевтических составах с немедленным высвобождением согласно изобретению. В частности, давали здоровым взрослым добровольцам одну дозу (2,0 грамма) перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению, содержащего 400 мг эзогабина, либо после приема пищи, либо натощак, и определяли фармакокинетику эзогабина в плазме. После 7-дневного периода вымывания тем же добровольцам снова давали одну дозу (2,0 грамма) перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению, содержащего 400 мг эзогабина; тем не менее, те добровольцы, которые ранее получали пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением после приема пищи, в данном случае принимали его натощак, и наоборот. Снова определяли фармакокинетику эзогабина в плазме. Для данного исследования упаковывали 2,0-граммовую дозу перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением согласно изобретению в одноразовые саше.

25 Протокол клинического исследования 1 фазы

Проводили одноцентровое открытое рандомизированное 2-стороннее перекрестное клиническое исследование 1 фазы с введением одной дозы для оценки влияния приема пищи на фармакокинетику (РК) эзогабина после перорального введения состава с немедленным высвобождением согласно изобретению, в частности, состава с немедленным высвобождением согласно примеру №12. Также оценивали безопасность и переносимость состава.

Дизайн исследования включал всего примерно 24 здоровых субъектов-мужчин и женщин. Пациентов, которые соответствовали всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, допускали до участия в исследовании.

Каждый субъект получал как одну дозу состава с немедленным высвобождением согласно примеру №12 натощак (далее «способ лечения А»), что рассматривали как сравнительный способ лечения, так и одну дозу состава с немедленным высвобождением согласно примеру №12 после приема пищи (далее «способ лечения В»), что рассматривали как исследуемый способ лечения. Субъектов случайным образом распределяли поровну в 1 из 2 последовательностей лечения: последовательность лечения 1, которая включала способ лечения А и после него способ лечения В, или последовательность лечения 2, которая включала способ лечения В и после него способ лечения А, для каждой последовательности лечения отбирали по 12 субъектов.

После скринингового визита подходящие пациенты возвращались в клинику для 2 периодов лечения в клинике (день -1 и день 6), которые были разделены 7-дневным периодом вымывания между введением доз.

Для каждого субъекта исследование состояло из:

1. Период скрининга для отбора продолжительностью вплоть до 28 дней.
2. Два периода лечения, каждый из которых включает проведение способа лечения А или способа лечения В.
3. Оценка безопасности, сбор проб крови и слюны для определения РК от момента до введения дозы и вплоть до 48 часов после введения исследуемого лекарственного средства в каждый период.

4. Завершение визита после сбора образца для РК через 48 часов в каждый период.

5. Визит для последующего наблюдения через 7 дней (+/- 3 дня) после завершения периода 2.

5 Во время каждого периода исследования пациенты получали 1 из 2 следующих способов лечения:

Способ лечения А: Одна 400 мг доза эзогабина (в виде одного 2,0 г саше с составом согласно примеру №12) натощак.

10 Способ лечения В: Одна 400 мг доза эзогабина (в виде одного 2,0 г саше с составом согласно примеру №12) после приема пищи.

Перорально вводили одну 400 мг эзогабина путем вскрытия 2,0 г саше и диспергирования содержимого в 8 унциях воды (240 мл), которое субъект затем употреблял либо после приема пищи (сразу после завтрака), либо натощак (за 2 часа до завтрака).

15 Всего рандомизировали 24 субъектов в 1 из 2 последовательностей лечения (последовательность 1 или последовательность 2), как показано ниже, где N представляет собой число субъектов, и РК представляет собой фармакокинетику:



20

Собирали образцы венозной крови у субъектов для оценки РК до введения и через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 8, 12, 24 и 48 часов после каждой процедуры введения состава согласно примеру №12. Проводили биоанализ эзогабина в плазме валидированным способом жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (ЖХ/МС-МС).

Выборка данных РК включала 21 субъектов, доступных для оценки.

#### Результаты клинического исследования 1 фазы

Результаты клинического исследования 1 фазы показаны ниже в таблице 9, где ч представляет собой час, л представляет собой литр, F представляет собой биодоступность (системная доступность введенной дозы), CV представляет собой коэффициент вариации, N представляет собой число субъектов, СКО представляет собой среднеквадратическое отклонение,  $C_{max}$  представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию,  $T_{max}$  представляет собой время достижения максимальной наблюдаемой концентрации, если она достигалась более чем в один момент времени, то  $T_{max}$  определено как первый момент времени, в который было получено данное значение),  $AUC_{0-t}$  представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени от момента времени ноль до момента наблюдения последней поддающейся количественному обнаружению концентрации,  $AUC_{0-беск}$  представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени при экстраполяции на бесконечность,  $T_{1/2}$  представляет собой период полувыведения,  $V_z/F$  представляет собой кажущийся объем распределения во время конечной фазы элиминации, и  $CL/F$  представляет собой кажущийся общий клиренс из плазмы, вычисленный как доза/ $AUC_{0-беск}$ .

ТАБЛИЦА 9

Параметр фармакокинетики	Эзогабин	
	Состав согласно примеру №12, 400 мг эзогабина, после приема пищи (N = 21)	Состав согласно примеру №12, 400 мг эзогабина, натощак (N = 21)
$C_{max}$ (нг/мл)		
Среднее (СКО)	668 (169)	977 (375)

Параметр фармакокинетики	Эзогабин	
	Состав согласно примеру №12, 400 мг эзогабина, после приема пищи (N = 21)	Состав согласно примеру №12, 400 мг эзогабина, натощак (N = 21)
CV (%)	25,2	38,4
<b>T<sub>max</sub> (ч)</b>		
Медианное (Min–Max)	3,00 (0,50-8,00)	2,00 (0,50-3,05)
<b>AUC<sub>0-t</sub> (нг*ч/мл)</b>		
Среднее (СКО)	6390 (1160)	7070 (1620)
CV (%)	18,2	23,0
<b>AUC<sub>0-беск</sub> (нг*ч/мл)</b>		
Среднее (СКО)	6460 (1190)	7200 (1670)
CV (%)	18,4	23,2
<b>T<sub>1/2</sub> (ч)</b>		
Среднее (СКО)	7,17 (1,06)	8,83 (2,04)
CV (%)	14,8	23,1
<b>V<sub>z</sub>/F (л)</b>		
Среднее (СКО)	658 (141)	754 (286)
CV (%)	21,4	37,9
<b>CL/F (л/ч)</b>		
Среднее (СКО)	63,9 (11,4)	58,3 (13,0)
CV (%)	17,8	22,3

#### Заключение по фармакокинетики

Введение одной 400 мг дозы эзогабина (в виде 2,0 г состава согласно примеру №12) после приема пищи (т.е. с пищи с высоким содержанием жиров, в которой примерно 50 процентов от общего числа калорий в пище поступало от

жиров) слегка снижало и задерживало достижение максимальной концентрации эзогабина в плазме, но не влияло в значительной степени на уровень системной экспозиции по сравнению с приемом натошак. Таким образом, хотя отсутствие влияния приема пищи не было подтверждено в полной мере, так как для приема  
5 пищи было показано статистически значимое воздействие на скорость всасывания эзогабина после введения одной дозы состава согласно примеру №12, системная экспозиция эзогабина в значительной степени не изменялась при пероральном введении состава с немедленным высвобождением согласно изобретению, в частности, состава с немедленным высвобождением согласно примеру №12,  
10 натошак или после приема пищи, как показано на фигуре 3.

Кроме того, результаты показали, что после перорального введения одной 400 мг дозы эзогабина (в виде 2,0 г состава согласно примеру №12) медианное  $T_{max}$  эзогабина наступало с задержкой 1 час при введении вместе с пищей с высоким содержанием жиров по сравнению с введением натошак. Тем не менее,  
15 эзогабин в составе согласно примеру №12 обладал достаточной биодоступностью при пероральном введении в любых условиях (эзогабин повсеместно распределялся в организме, при этом  $V_z/F$  составлял 658 л и 754 л после приема пищи и натошак, соответственно, и период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) эзогабина составлял от 7 часов до 9 часов).

Соответственно, состав с немедленным высвобождением согласно изобретению, в частности, состав с немедленным высвобождением согласно примеру №12, может обеспечивать терапевтическое действие при пероральном введении как натошак, так и после приема пищи, при лечении эпилепсии и/или  
20 эпилептических судорожных расстройств у субъекта, предпочтительно ребенка, в частности, при лечении эпилептической энцефалопатии новорожденных с нарушением развития, связанной с KCNQ2 (KCNQ2-DEE).  
25

\* \* \* \* \*

Содержание всех патентов США, опубликованных заявок на патент США, заявок на патент США, патентов других стран, заявок на патенты других стран и  
30 непатентных публикаций, на которые ссылаются в настоящем описании, включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок, в объеме, не противоречащем настоящему описанию. Содержание предварительной заявки на

патент США №62/942579, поданной 2 декабря 2019 года, включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

Следует понимать, что несмотря на то, что приведенное выше изобретение было описано с некоторыми подробностями, упрощающими его понимание, 5 определенные изменения и модификации могут быть реализованы в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Соответственно, описанные варианты реализации следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие, и изобретение не должно быть ограничено подробностями, 10 приведенными в настоящем документе, но может быть модифицировано в рамках объема и эквивалентов прилагаемой формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением, содержащий терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

2. Пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением по п. 1, содержащий два или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

3. Пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением по любому из пп. 1-2, отличающийся тем, что каждое указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество присутствует в концентрации от примерно 0,01% (масс./масс.) до примерно 99% (масс./масс.).

4. Пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что эзогабин присутствует в концентрации от примерно 1% (масс./масс.) до примерно 30% (масс./масс.).

5. Пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением по любому из пп. 1-4, содержащий эзогабин в концентрации примерно 20% (масс./масс.); ГПМЦ в концентрации примерно 5,0% (масс./масс.); крахмал в концентрации примерно 20% (масс./масс.); МКЦ в концентрации примерно 45% (масс./масс.); бутилированный гидрокситолуол в концентрации примерно 0,01% (масс./масс.); и кросповидон в концентрации примерно 10,0% (масс./масс.) перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением.

6. Способ лечения эпилепсии и/или эпилептического судорожного расстройства у млекопитающего, включающий пероральное введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанное млекопитающее представляет собой человека.

8. Способ по любому из пп. 6-7, отличающийся тем, что указанный человек представляет собой ребенка.

9. Способ по любому из пп. 6-8, отличающийся тем, что указанная эпилепсия и/или эпилептическое судорожное расстройство представляет собой эпилептическую энцефалопатию новорожденных с нарушением развития, связанную с KCNQ2.

10. Способ по любому из пп. 6-9, отличающийся тем, что указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением содержит два или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

11. Способ по любому из пп. 6-10, отличающийся тем, что каждое указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество присутствует в концентрации от примерно 0,01% (масс./масс.) до примерно 99% (масс./масс.).

12. Способ по любому из пп. 6-11, отличающийся тем, что эзогабин присутствует в концентрации от примерно 1% (масс./масс.) до примерно 30% (масс./масс.).

13. Способ по любому из пп. 6-12, отличающийся тем, что указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением содержит эзогабин в концентрации примерно 20% (масс./масс.); ГПМЦ в концентрации примерно 5,0% (масс./масс.); крахмал в концентрации примерно 20% (масс./масс.); МКЦ в концентрации примерно 45% (масс./масс.); бутилированный гидрокситолуол в концентрации примерно 0,01% (масс./масс.); и кросповидон в концентрации примерно 10,0% (масс./масс.) перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением.

14. Способ получения перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением, содержащего терапевтически эффективное количество эзогабина и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

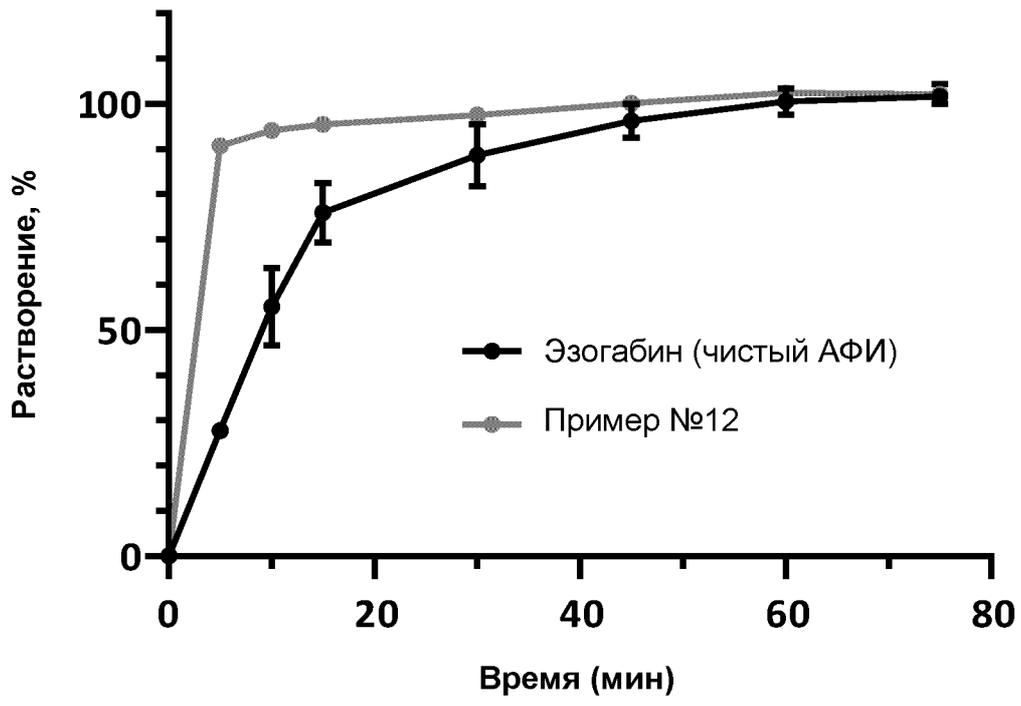
15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что указанный пероральный фармацевтический состав с немедленным высвобождением содержит

терапевтически эффективное количество эзогабина и два или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

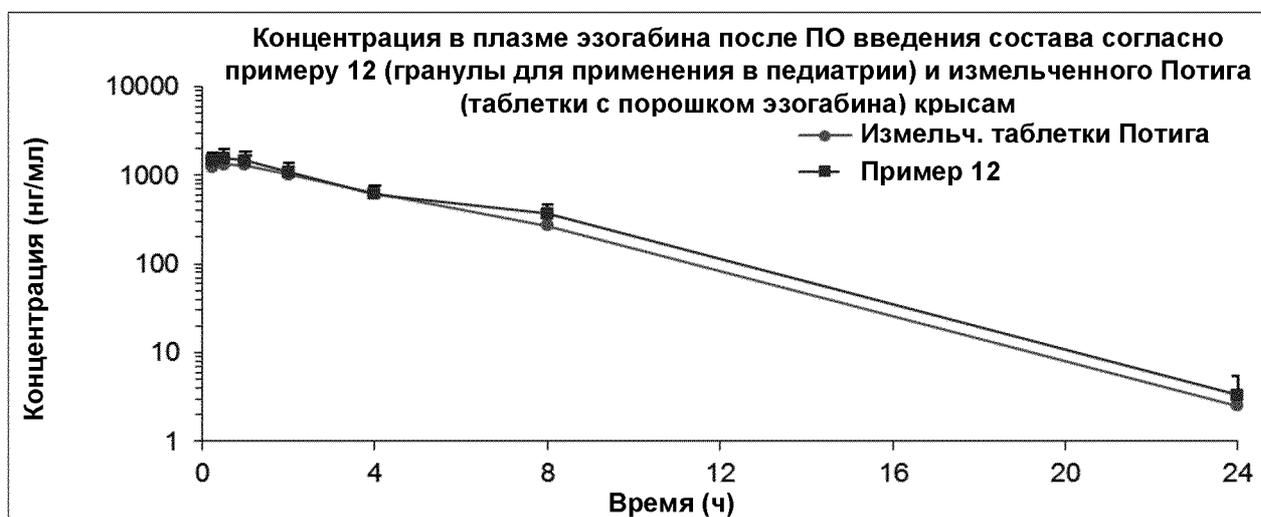
16. Способ по любому из пп. 14-15, отличающийся тем, что каждое указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество присутствует в концентрации от примерно 0,01% (масс./масс.) до примерно 99% (масс./масс.).

17. Способ по любому из пп. 14-16, отличающийся тем, что эзогабин присутствует в концентрации от примерно 1% (масс./масс.) до примерно 30% (масс./масс.).

18. Способ по любому из пп. 14-17, отличающийся тем, что указанный фармацевтический состав с немедленным высвобождением содержит эзогабин в концентрации примерно 20% (масс./масс.); ГПМЦ в концентрации примерно 5,0% (масс./масс.); крахмал в концентрации примерно 20% (масс./масс.); МКЦ в концентрации примерно 45% (масс./масс.); бутилированный гидрокситолуол в концентрации примерно 0,01% (масс./масс.); и кросповидон в концентрации примерно 10,0% (масс./масс.) перорального фармацевтического состава с немедленным высвобождением.

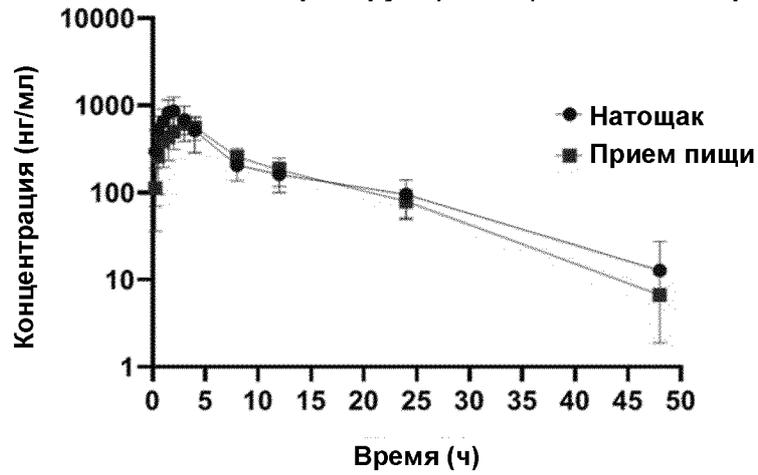


**ФИГ. 1**



ФИГ. 2

Зависимость концентрации эзогабина в плазме от времени после перорального введения одной 400 мг дозы эзогабина (в виде 2,0 г состава согласно примеру 12) натощак или после приема пищи



**ФИГ. 3**