



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97535 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК, СПОСІБ ЙОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ТА КРИСТАЛІЧНИЙ СКЛАД

1

(21) а201002088

(22) 25.02.2010

(24) 27.02.2012

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, ПРИХОДЬ-КО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ТРИКОЛІЧ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ

(56) WO 2007/012439 A1, 01.02.2007

WO 2007/086891 A1, 02.08.2007

EA 014249 B1, 28.02.2008

(57) 1. Лікарський протиепілептичний препарат леветирацетаму у формі таблеток, який містить леветирацетам у терапевтично прийнятних дозах, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат, який **відрізняється** тим, що додатково містить суміш целюлози мікрокристалічної типу 101 та целюлози мікрокристалічної типу 102, коповідон, кросповідон при наступних співвідношеннях в таблетці-ядрі, мас. %:

леветирацетам	60,24-64,94
целюлоза мікрокристалічна 101	11,17-13,49
целюлоза мікрокристалічна 102	7,27-7,71
коповідон	4,68-5,18
кросповідон	2,92-3,26
крохмаль прежелатинізований	6,04-7,11
допоміжні речовини	до 100 %,

причому на таблетку-ядро нанесене плівкове покриття.

2. Спосіб виготовлення лікарського протиепілептичного препарату леветирацетаму в формі таблеток за п. 1, що включає завантаження компонентів, перемішування їх, калібрування, опудрювання та таблетування, який **відрізняється** тим, що леветирацетам завантажують в бін разом з целюлозою мікрокристалічною типу 101 і типу 102, крохмалем прежелатинізованим, коповідон, кросповідон, перемішують компоненти зі швидкістю 6 об/хв., опудрювання здійснюють стеаратом магнію зі швидкістю 6 об/хв.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що отримані таблетки-ядра покривають плівкою Opadry II.

2

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що кількість плівки Opadry II становить 2,95-3,11 маси таблетки-ядра.

5. Кристалічний склад лікарського препарату леветирацетаму в формі таблетки за п. 1

Леветирацетам, таблетки 500 мг					
2θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100	
10,10	5,05	8,75774	160	1,23	леветир
14,90	7,45	5,94551	12960	100,00	леветир
18,60	9,30	4,77031	3360	25,93	леветир
20,60	10,30	4,31147	6080	46,91	леветир
22,20	11,10	4,00422	320	2,47	леветир
23,40	11,70	3,80152	720	5,56	леветир
23,90	11,95	3,72311	480	3,70	леветир
24,50	12,25	3,63328	160	1,23	леветир
26,90	13,45	3,31432	320	2,47	леветир
28,90	14,45	3,08935	1000	7,72	леветир
30,10	15,05	2,96886	2640	20,37	леветир
30,70	15,35	2,91219	1120	8,64	леветир
32,00	16,00	2,79679	640	4,94	леветир
34,60	17,30	2,59235	160	1,23	леветир
36,60	18,30	2,45516	160	1,23	леветир
38,30	19,15	2,35000	80	0,62	леветир
41,60	20,80	2,17090	160	1,23	леветир
43,00	21,50	2,10341	80	0,62	леветир

причому, кристалічний склад визначений рентгеноструктурними дослідженнями за допомогою дифрактометра ДРОН 3 та сцинтиляційного детектора при використанні випромінювання 1,5405 Å.

6. Кристалічний склад за п. 5, який **відрізняється** тим, що субстанція леветирацетаму має наступну кристалічну структуру:

Леветирацетам, субстанція				
2θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100
10,10	5,05	8,75774	240	2,40
14,90	7,45	5,94551	10000	100,00
18,60	9,30	4,77031	2160	21,60
20,60	10,30	4,31147	6640	66,40

(13) C2

(11) 97535

(19) UA

22,20	11,10	4,00422	160	1,60
23,40	11,70	3,80152	640	6,40
23,90	11,95	3,72311	400	4,00
24,50	12,25	3,63328	80	0,80
26,90	13,45	3,31432	400	4,00
29,00	14,50	3,07892	720	7,20
30,10	15,05	2,96886	1760	17,60
30,50	15,25	2,93083	1120	11,20
32,00	16,00	2,79679	480	4,80
37,30	18,65	2,41067	160	1,60
40,60	20,30	2,22203	240	2,40

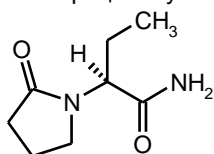
7. Кристалічний склад за п. 5, який **відрізняється** тим, що дифрактограма целюлози мікрокристалічної має гало при наступних кутах:

Кут $2\theta^\circ$	Кут θ°	d, Å	I imp/c	Відносна інтенсивність, %
14,9	7,451	5,945	2120	28,8
16,4	8,2	5,405	2120	28,8
22,50	11,25	3,95	7360	100
34,50	17,25	2,60	720	9,78

8. Кристалічний склад за п. 5, який **відрізняється** тим, що в ньому діюча субстанція визначена незалежно від допоміжних речовин при всіх значеннях $2\theta^\circ$ - дифрактограми субстанції.

9. Кристалічний склад за п. 5, який **відрізняється** тим, що в ньому гало, які присутні на дифракторах таблеток, внаслідок використання аморфних допоміжних речовин мають незначні площі.

Винахід належить до медицини, а саме до твердої дозованої форми - таблеток леветирacetаму, що покриті оболонкою і використовуються як протиепілептичний засіб. Структурна формула леветирacetаму



Емпірична формула: $C_8H_{14}N_2O_2$.

Молекулярна маса: 170,209.

Хімічна назва: (2S)-2-(2-оксопіролідін-1-іл)бутанамід.

Субстанція являє собою білий або майже білий кристалічний порошок зі слабким запахом і гірким смаком.

Субстанція дуже легко розчинна у воді, легко розчинна у хлороформі і метанолі, важко розчинна в ацетонітрилі і практично нерозчинна в н-гексані.

Мікроскопія субстанції: порошок являє собою ізометричні пластини розміром від 40 до 100 мкм і 20-30 мкм малих частинок.

Вперше леветирacetам був описаний в патенті US 4,837,223, C07D207/27, UCB SA [BE], 1989-06-06, де він був визначений таким, що має особливі терапевтичні властивості у порівнянні з відомою рацемічною формою (непатентоване найменування - етирacetам). S-енантіомер, наприклад, має в десять разів більш захищену активність проти гіпоксії і в чотири рази більш захищену активність проти церебральної ішемії, ніж рацемічна суміш.

В патенті US 4,837,223, 12.03.1987, C07D 207/27, C07D 207/00, C07D 207/277, A61K 31/40 описано метод отримання препарату леветирacetам, який включає непереривну взаємодію (-)-(S)-альфа-етил-2-оксо-1-піролідиноцтової кислоти з алкілгалоформатом і з аміаком.

В патенті W02007012439 (A1) (2007-02-01, A61K 9/20; A61K 9/36; A61K 31/4015; A61P 25/08; A61K 9/20; A61K 9/30; A61K 31/4015; A61 P25/00)

розкрито фармацевтичну композицію, яка містить леветирacetаму від 2 до 9 % дезінтегранта, від 0 до 3 % ковзних речовин, від 0,5 до 6 % зв'язуючих речовин, від 0 до 1 антиадгезивних речовин від загальної маси фармацевтичної композиції, а також процес її приготування.

В патенті WO2006102750 (A1), 05.10.2006, A61K31/4015; A61J 3/07; A61P 25/08; A61K 31/4015; A61J 3/07; A61P 25/00, CARON, David A.; (IL) AL-BARGASH, Lina; (CA) описано процес приготування твердої оральної фармацевтичної форми леветирacetаму, яка включає в себе вологу грануляцію фармацевтичної суміші з діючою речовиною і її сушіння у киплячому шарі.

Найближчим до винаходу, що заявляється, є відомий протиепілептичний препарат леветирacetаму у вигляді таблеток (комерційно доступні під торговельною маркою Керрг®), що включає леветирacetам, колоїдний діоксид кремнію як ковзну речовину, також крохмаль кукурудзяний, гідрокси-пропілметилцелюлозу, стеарат магнію, поліетилен-гліколь 4000, повідон, тальк, діоксид титану та барвники. При виготовленні Керрг® використовують такі операції виготовлення лікарського препарату: змішування лікарської речовини з частиною допоміжних речовин, зволоження водою, сушіння гранул, опудрювання, пресування каплет [WO2007086891 (A1) TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; HRAKOVSKY JULIA [IL], A61K 31/40, 02.08.2007].

Колоїдний діоксид кремнію додається до компонентів після гранулювання та сушіння гранул, щоб полегшувати плинність гранулята, тому використання його як ковзної речовини здійснюють на стадії опудрювання гранул. Крім того, речовина, особливо колоїдний діоксид кремнію, є типово об'ємною з маленькою насипною щільністю і часто потребує стадії просіювання. Під час просіювання значна частина речовини перебуває в повітрі, а це небезпечно для працівників, тому є необхідність в спеціальному обладнанні для забезпечення безпеки. Крім того, частинки колоїдного діоксиду кремнію надзвичайно малі, але загальна площа пове-

рхні є дуже великою відносно об'єму. Це вказує на те, що маленький розмір та висока площа поверхні - можлива першопричина нестабільності активних компонентів в композиції, до складу яких входить колоїдний діоксид кремнію. Нестабільність може бути викликана прямою взаємодією між колоїдним діоксидом кремнію та активним компонентом, або колоїдний діоксид кремнію може діяти як каталізатор, полегшуючи взаємодії, які призводять до нестійкості активного компоненту.

В патенті US2005143445 (A1), C07D 207/27, 30.06.2005, PARTHASARADHI REDDY B, RATHANAKAR REDDY K, наведені три кристалічні форми леветирацетаму. Проте, з інших джерел відомо, що леветирацетам не має поліморфних форм.

В основу винаходу поставлено задачу створення лікарського протиепілептичного препарату леветирацетаму у формі таблеток з покриттям плівковою оболонкою, які мали би міцність не менш 100 N і стираність не більш 0,1 %.

Друга задача, яку поставлено в основу винаходу, - це створення способу виготовлення лікарського препарату леветирацетаму протиепілептичної дії у формі таблеток методом прямого пресування, який би давав можливість одержати таблетки, які мали би міцність не менш 100 N і стираність не більш 0,1 %.

Третя задача, поставлена в основу винаходу, - визначення кристалічного складу лікарської форми леветирацетаму і встановлення поліморфності леветирацетаму у лікарському препараті.

Першу поставлену задачу вирішують тим, що лікарський протиепілептичний препарат леветирацетаму у формі таблеток, який містить леветирацетам у терапевтично прийнятних дозах, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат,

згідно з винаходом, додатково містить суміш целюлози мікрокристалічної типу 101 та целюлози мікрокристалічної типу 102, коповідон, кросповідон у наступному співвідношенні в таблетці-ядрі, мас. %:

Леветирацетам	60,24-64,94
Целюлоза мікрокристалічна 101	11,17-13,49
Целюлоза мікрокристалічна 102	7,27-7,71
Коповідон	4,68-5,18
Кросповідон	2,92-3,26
Крохмаль прежелатинізований	6,04-7,11
Допоміжні речовини	до 100 %, причому на таблетку-ядро нанесене плівкове покриття.

Другу поставлену задачу вирішують тим, що у способі виготовлення лікарського протиепілептичного препарату леветирацетаму в формі таблеток, який включає завантаження компонентів, перемішування їх, калібровку, опудрювання та таблетування, згідно з винаходом, леветирацетам завантажують в бін разом з целюлозою мікрокристалічною типом 101 і типом 102, крохмалем прежелатинізованим, коповідон, кросповідон, перемішують компоненти зі швидкістю 6 об/хв., опудрювання здійснюють магнієм стеарату зі швидкістю 6 об/хв.

Отримані таблетки-ядра покривають плівкою Opadry II.

Кількість плівки Opadry II становить 2,95-3,11 маси таблетки-ядра.

Третю поставлену задачу вирішують визначенням, згідно з винаходом, кристалічного складу лікарського препарату леветирацетаму в формі таблетки.

Леветирацетам, таблетки 500 мг					
2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100	
10,10	5,05	8,75774	160	1,23	леветир
14,90	7,45	5,94551	12960	100,00	леветир
18,60	9,30	4,77031	3360	25,93	леветир
20,60	10,30	4,31147	6080	46,91	леветир
22,20	11,10	4,00422	320	2,47	леветир
23,40	11,70	3,80152	720	5,56	леветир
23,90	11,95	3,72311	480	3,70	леветир
24,50	12,25	3,63328	160	1,23	леветир
26,90	13,45	3,31432	320	2,47	леветир
28,90	14,45	3,08935	1000	7,72	леветир
30,10	15,05	2,96886	2640	20,37	леветир
30,70	15,35	2,91219	1120	8,64	леветир
32,00	16,00	2,79679	640	4,94	леветир
34,60	17,30	2,59235	160	1,23	леветир
36,60	18,30	2,45516	160	1,23	леветир
38,30	19,15	2,35000	80	0,62	леветир
41,60	20,80	2,17090	160	1,23	леветир
43,00	21,50	2,10341	80	0,62	леветир

причому кристалічний склад визначений рентгеноструктурними дослідженнями за допомогою дифрактометра ДРОН 3 та сцинтиляційного детек-

тора при використанні випромінювання 1,5405 Å.

Субстанція леветирацетаму має наступний кристалічний склад:

Леветирацетам, субстанція				
2θ	θ	d, Å	I	I ₀ =I/I _{max} *100
10,10	5,05	8,75774	240	2,40
14,90	7,45	5,94551	10000	100,00
18,60	9,30	4,77031	2160	21,60
20,60	10,30	4,31147	6640	66,40
22,20	11,10	4,00422	160	1,60
23,40	11,70	3,80152	640	6,40
23,90	11,95	3,72311	400	4,00
24,50	12,25	3,63328	80	0,80
26,90	13,45	3,31432	400	4,00
29,00	14,50	3,07892	720	7,20
30,10	15,05	2,96886	1760	17,60
30,50	15,25	2,93083	1120	11,20
32,00	16,00	2,79679	480	4,80
37,30	18,65	2,41067	160	1,60
40,60	20,30	2,22203	240	2,40

Дифрактограма целюлози мікрокристалічної має гало при наступних кутах:

Кут 2θ°	Кут θ°	d, Å	I imp/c	Відносна інтенсивність, %
14,9	7,451	5,945	2120	28,8
16,4	8,2	5,405	2120	28,8
22,50	11,25	3,95	7360	100
34,50	17,25	2,60	720	9,78

Діюча субстанція визначена незалежно від допоміжних речовин при всіх значеннях 2θ° - дифрактограми субстанції.

В кристалічному складі гало, які присутні на дифрактограмах таблеток, внаслідок використання аморфних допоміжних речовин мають незначні площі.

Технологічні властивості леветирацетаму - його плинність і здатність до пресування, що не дозволяє отримати таблетку без використання речовин, які зменшують його об'ємну компактність, тому, як і в прототипі виникає потреба в застосуванні допоміжних речовин. З цієї метою краще за все є використання мікрокристалічної целюлози в кількості 18,4-22 %. Причому, найбільш ефективним виявилось відношення 1,5:1 між двома типами 101 і 102.

Використання суміші коповідон і кросповідон забезпечує достатню еластичність кристалів і також сприяє поліпшенню технологічних властивостей, а також розпаданню таблеток. Як розпушувачий засіб в даному препараті використовується крохмаль прежелатинізований.

Специфікою даного препарату є те, що стало можливим використання дуже незначних кількостей змащувачих речовин. Магнію стеарату виявилось достатньо 0,06 %. Така кількість цієї речовини виявилась достатньою для виготовлення даного препарату.

Винахід пояснюється конкретними прикладами.

Приклад 1

	% мас.
Леветирацетам	62,19

Целюлоза мікрокристалічна 101	12,44
Целюлоза мікрокристалічна 102	7,46
Коповідон	4,85
Кросповідон	3,11
Крохмаль прежелатинізований	6,9
Магнію стеарат	0,06
Покриття	2,99
	100
Маса таблеток	402 мг

Приклад 2

	% мас.
Леветирацетам	62,11
Целюлоза мікрокристалічна 101	12,42
Целюлоза мікрокристалічна 102	7,45
Коповідон	4,85
Кросповідон	3,11
Крохмаль прежелатинізований	6,89
Магнію стеарат	0,06
Покриття	3,11
	100
Маса таблеток	805 мг

Приклад 3

	% мас.
Леветирацетам	62,94
Целюлоза мікрокристалічна 101	11,17
Целюлоза мікрокристалічна 102	7,27
Коповідон	4,85
Кросповідон	11,25
Крохмаль прежелатинізований	6,9
Магнію стеарат	0,06
Покриття	2,99
	100
Маса таблеток	385

Приклад 4

	% мас.
Леветирацетам	60,24
Целюлоза мікрокристалічна 101	13,49
Целюлоза мікрокристалічна 102	7,71
Коповідон	5,18
Кросповідон	3,26
Крохмаль прежелатинізований	7,11
Магнію стеарат	0,06
Покриття	2,95
	100
Маса таблеток	415

Спосіб виготовлення таблеток в прикладах 1-4 виконують таким чином:

1. Зважування та завантаження компонентів,
2. Перемішування їх в біні зі швидкістю 6 об/хв..
3. Калібрування кризь сито діаметром 1 мм.
4. Опудрювання здійснюють магнієм стеарату зі швидкістю 6 об/хв. в біні.
5. Таблетування.
6. Покриття таблеток плівковою оболонкою Opadry II.

В таблиці 1 наведені показники якості таблеток, отриманих згідно з винаходом.

Таблиця 2

Таблиця 1

Показники якості	Таблетки запропонованого складу
Стійкість до роздавлювання	100-130 N
Стираність таблеток-ядер	не більше 0,1 %
Розпадання	1-2 хв.

Для визначення кристалічного складу леветирацетаму у формі таблеток проведені рентгеноструктурні дослідження при наступних умовах: дифрактометр ДРОН 3, сцинтиляційний детектор; мідний антикатод $\lambda=1,5405 \text{ \AA}$, напруга 40 кВ, сила струму 40 мА; розміщення θ - θ ; діапазон вимірювань $5-40^\circ$; безперервна реєстрація на папері з уточненням положення шляхом точкової реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с; приріст перед кожним вимірюванням $0,02^\circ$; графітовий монохроматор на відбитому промені.

Вивчено кристалічну форму леветирацетаму фірми "Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd", Китай, з якої були отримані таблетки згідно з винаходом.

Леветирацетам, субстанція				
2θ	θ	$d, \text{ \AA}$	I	$I_0=I/I_{\max} \cdot 100$
10,10	5,05	8,75774	240	2,40
14,90	7,45	5,94551	10000	100,00
18,60	9,30	4,77031	2160	21,60
20,60	10,30	4,31147	6640	66,40
22,20	11,10	4,00422	160	1,60
23,40	11,70	3,80152	640	6,40
23,90	11,95	3,72311	400	4,00
24,50	12,25	3,63328	80	0,80
26,90	13,45	3,31432	400	4,00
29,00	14,50	3,07892	720	7,20
30,10	15,05	2,96886	1760	17,60
30,50	15,25	2,93083	1120	11,20
32,00	16,00	2,79679	480	4,80
37,30	18,65	2,41067	160	1,60
40,60	20,30	2,22203	240	2,40

Порівняння даних таблиці 2 з даними патенту US2005143445 (A1) показує, що субстанція має кристалічну форму, близьку до кристалічної форми II, яка наведена в патенті.

В таблиці 3 наведені дані дифрактограми таблеток, отриманих згідно з винаходом.

Таблиця 3

Леветирацетам, таблетки 500 мг					
2θ	θ	$d, \text{ \AA}$	I	$I_0=I/I_{\max} \cdot 100$	
10,10	5,05	8,75774	160	1,23	леветир
14,90	7,45	5,94551	12960	100,00	леветир
18,60	9,30	4,77031	3360	25,93	леветир
20,60	10,30	4,31147	6080	46,91	леветир
22,20	11,10	4,00422	320	2,47	леветир
23,40	11,70	3,80152	720	5,56	леветир
23,90	11,95	3,72311	480	3,70	леветир
24,50	12,25	3,63328	160	1,23	леветир
26,90	13,45	3,31432	320	2,47	леветир
28,90	14,45	3,08935	1000	7,72	леветир
30,10	15,05	2,96886	2640	20,37	леветир
30,70	15,35	2,91219	1120	8,64	леветир
32,00	16,00	2,79679	640	4,94	леветир
34,60	17,30	2,59235	160	1,23	леветир
36,60	18,30	2,45516	160	1,23	леветир
38,30	19,15	2,35000	80	0,62	леветир
41,60	20,80	2,17090	160	1,23	леветир
43,00	21,50	2,10341	80	0,62	леветир

Перше гало в ділянці $2\theta 13^\circ-17^\circ I_{\max} 160$
Друге гало в ділянці $2\theta 19^\circ-25^\circ I_{\max} 800$
Третє гало в ділянці $2\theta 28^\circ-31^\circ I_{\max} 80$

Таблиця 4

Кеппра, каплетти					
2 θ	θ	d, Å	I	$I_0 = I/I_{max} \cdot 100$	
9,50	4,75	9,30947	240	2,72	тальк леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир леветир
10,10	5,05	8,75774	240	2,72	
14,90	7,45	5,94551	4840	54,83	
18,60	9,30	4,77031	4280	48,48	
20,60	10,30	4,31147	5960	67,51	
22,20	11,10	4,00422	8828	100,00	
23,40	11,70	3,80152	1160	13,14	
23,90	11,95	3,72311	760	8,61	
24,50	12,25	3,63328	280	3,17	
25,20	12,60	3,53392	120	1,36	
26,90	13,45	3,31432	800	9,06	
28,90	14,45	3,08935	880	9,97	
30,00	15,00	2,97853	640	7,25	
30,50	15,25	2,93083	1400	15,86	
32,00	16,00	2,79679	560	6,34	
34,30	17,15	2,61434	120	1,36	
36,30	18,15	2,47476	200	2,27	
37,30	18,65	2,41067	160	1,81	
38,00	19,00	2,36786	160	1,81	
41,70	20,85	2,16592	240	2,72	
42,80	21,40	2,11277	80	0,91	
Перше гало в ділянці 2 θ 18°-25° I _{max} 160					
Друге гало в ділянці 2 θ 35,5°-38,8° I _{max} 800					

Дифрактограма целюлози мікрокристалічної має гало при наступних кутах 2 θ °.

Таблиця 5

Кут 2 θ °	Кут θ °	d, Å	I імп/с	Відносна інтенсивність, %
14,9	7,451	5,945	2120	28,8
16,4	8,2	5,405	2120	28,8
22,50	11,25	3,95	7360	100
34,50	17,25	2,60	720	9,78

Порівняння дифрактограми таблеток, отриманих за винаходом, з дифрактограмою субстанції, з дифрактограмою мікрокристалічної целюлози, а також з дифрактограмою препарату Кеппра, наведені окрім таблиць 2-5 також на Фіг. 1-3, показали першу характерну відмінність препаратів леветирацетаму в тому, що гало, які присутні на дифрактограмах таблеток внаслідок використання аморфних допоміжних речовин значно менші, ніж в таблетках інших лікарських речовин.

Одержані результати дають можливість зробити ще деякі висновки. Дуже незначні відмінності дифрактограм круглих таблеток за винаходом,

препарату Кеппра у формі каплет, субстанції, кристалічних форм I та II за патентом US2005143445 (A1) C07D 207/27 знаходяться на межі похибок і належать до показників 2 θ °, які мають незначні показники відносної інтенсивності. Це свідчить, по-перше, про те, що не відбувається ніяких взаємодій або фазових перетворень, про можливість яких відзначається в патенті WO2007086891 (A1) по-друге, про те, що найбільш імовірно леветирацетам має в звичайних умовах його отримання за патентом EP 0162036 C07D 207/27 один склад.