



(51) МПК
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(52) СПК

A61K 31/137 (2006.01); *A61K 31/428* (2006.01); *A61K 8/41* (2006.01); *A61K 9/209* (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2014132940, 10.01.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.01.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.01.2012 US 61/585,824

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2016 Бюл. № 6

(45) Опубликовано: 29.01.2018

(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции №1 (W1 C2)

(48) Коррекция опубликована:
04.05.2018 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.08.2014

(86) Заявка РСТ:
IL 2013/050025 (10.01.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/105092 (18.07.2013)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX 1125,
"ПАТЕНТИКА"

**(54) ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ С
ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой фармацевтическую композицию для применения для лечения болезни Паркинсона, содержащую фармацевтически приемлемый носитель и комбинацию прамипексола и разагилина с фиксированными дозами; и способ получения состава с

(72) Автор(ы):

ЛИВНАХ Нурит (IL),
ЛИТМАН Пнинит (IL),
ЗАКШ Сарит (IL)

(73) Патентообладатель(и):
ФАРМА ТУ Б ЛТД. (IL)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2009147681 A1, 10.12.2009. WO 2011095973 A1, 11.08.2011. Hauser RA, Zesiewicz TA. Advances in the pharmacologic management of early Parkinson disease // Neurologist. - 2007. - May; 13(3). - P. 126-32. H. Reichmann. Initiation of Parkinson disease treatment // Journal of neurology. - 2007. - 13 (3). - P. 126-132. RU 2394570 C2, 20.07.2010.
(см. прод.)

R U 2 6 4 2 9 6 2 C 9

пролонгированным высвобождением, содержащего комбинацию прамипексола и разагилина или их фармацевтически приемлемых солей с фиксированными их дозами, причем указанная комбинация с фиксированными дозами содержит от 0,05 до 1,0 мг прамипексола и от 0,055 до 1,0 мг разагилина. Группа изобретений позволяет снизить количество побочных

R U 2 6 4 2 9 6 2 C 9

R U 2 6 4 2 9 6 2 C 9

эффектов при сохранении высокой эффективности фармацевтической композиции путем снижения

дозы прамипексола и сохранения высокой дозы разагилина. 2 н. и 17 з.п. ф-лы, 4 ил., 6 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn, Handbook of Pharmaceutical Excipients, No 6, 2009, P. 917, 20.06.1998.

RUSSIAN FEDERATION



(19)

RU

(11)

2 642 962

⁽¹³⁾ **C9**

(51) Int. Cl.

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

Note: Bibliography reflects the latest situation

(52) CPC

A61K 31/137 (2006.01); *A61K 31/428* (2006.01); *A61K 8/41* (2006.01); *A61K 9/209* (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01)

(21)(22) Application: 2014132940, 10.01.2013

(24) Effective date for property rights:
10.01.2013

Priority:

(30) Convention priority:
12.01.2012 US 61/585,824

(43) Application published: 27.02.2016 Bull. № 6

(45) Date of publication: 29.01.2018

(15) Correction information:
Corrected version no1 (W1 C2)

(48) Corrigendum issued on:
04.05.2018 Bull. № 13

(85) Commencement of national phase: 12.08.2014

(86) PCT application:
IL 2013/050025 (10.01.2013)

(87) PCT publication:
WO 2013/105092 (18.07.2013)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, VOKH 1125,
"PATENTIKA"

(72) Inventor(s):

LIVNAKH Nurit (IL),
LITMAN Pninit (IL),
ZAKSH Sarit (IL)

(73) Proprietor(s):

FARMA TU B LTD. (IL)

R U
2 6 4 2 9 6 2
C 9
2 6 4 2 9 6 2
C 9

(54) PARKINSON'S DISEASE THERAPY WITH APPLICATION OF COMBINATION WITH FIXED DOSES

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: group of inventions is a pharmaceutical composition for use in treatment of Parkinson's disease comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a combination of fixed-dose pramipexole and rasagiline; and a method for production of a sustained release formulation comprising a combination of pramipexole and rasagiline or a pharmaceutically acceptable salt thereof with fixed

doses thereof. This combination with fixed doses contains 0.05 to 1.0 mg of pramipexole and 0.055 to 1.0 mg of rasagiline.

EFFECT: group of invention allows to reduce the amount of side effects while maintaining high efficiency of the pharmaceutical composition by reducing the dose of pramipexole and maintaining a high dose of rasagiline.

19 cl, 4 dwg, 6 tbl, 4 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к области нейродегенеративных заболеваний и, в частности, относится к композициям и способам лечения болезни Паркинсона.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- [0002] Для лечения болезни Паркинсона традиционно применяют агонисты дофамина; тем не менее, их использование может быть ограничено нежелательными явлениями различной степени тяжести. Введение агонистов дофамина, как правило, связано с тошнотой, рвотой и ортостатической гипотензией. Указанные побочные эффекты становятся более выраженным при использовании более высоких доз, но, как правило, их можно уменьшать при использовании схемы с замедленным и комплексным титрованием. Прамипексол (а также несколько других агонистов дофамина (DA)) также связывают с расстройствами побуждений, периферическими отеками, психозом и седативными эффектами, которые трудно контролировать, что тем самым ограничивает возможность использования этого лекарственного средства. Разагилин, другое лекарственное средство, применяемое для лечения болезни Паркинсона, в целом хорошо переносится, но также имеет несколько проблем, связанных с безопасностью, в частности риск сырного эффекта (гипертонический криз) при употреблении пищи, богатой тирамином, и серотонинового эффекта (избыточной активности серотонина) при использовании в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и другими антидепрессантами, которые традиционно назначают при болезни Паркинсона. Если рассматривать оба этих лекарственных средства, то более высокие дозы прамипексола, как правило, связывают с повышенным риском тяжелых нежелательных эффектов, и, таким образом, лечащим врачам важно знать стратегии лечения, которые обеспечивают максимальную эффективность при борьбе с симптомами PD (болезни Паркинсона) и при этом минимизируют осложнения, связанные с двигательной активностью, и нежелательные явления, вызванные DA.

- [0003] В компании Pharma Two B обнаружили, что объединение агентов со взаимодополняющими механизмами действия (т.е. двух различных активных агентов, обладающих симптоматическим или нейропротекторным действием) обеспечивает увеличенную эффективность борьбы с болезнью Паркинсона по сравнению с той, которую можно достичь при использовании увеличенных доз каждого из агентов по отдельности (международная заявка на патент WO 2009147681). Данные доклинических испытаний, полученные ранее в Pharma Two B, позволяют предположить, что ингибитор МАО-В разагилин и агонист дофамина прамипексол в низких дозах обладают синергическим действием, выражющимся в увеличении эффективности указанных лекарственных средств. С учетом того, что начало лечения с использованием агонистов дофамина связано с профилем относительно тяжелых нежелательных явлений, существующие в настоящее время способы лечения включают схему титрования с использованием низких доз, которые, по ожиданиям, не оказывают терапевтического действия, но минимизируют побочные эффекты, вызываемые немедленным началом введения эффективных доз. Кроме того, нежелательные эффекты связывают с долгосрочным лечением с использованием увеличенных доз агониста дофамина. Таким образом, вариант применения комбинации, содержащей низкие дозы агониста дофамина, является предпочтительным для многих пациентов и может обеспечивать высокоактивное терапевтическое действие, сопровождающееся минимальными побочными эффектами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложена

фармацевтическая композиция для применения для лечения болезни Паркинсона, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и комбинацию прамипексола и разагилина с фиксированными их дозами, причем указанная комбинация с фиксированными дозами содержит субтерапевтическую дозу прамипексола и субтерапевтическую дозу разагилина, при этом доза прамипексола ниже или равна дозе разагилина.

[0005] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены способы получения состава с пролонгированным высвобождением (ER) комбинации прамипексола и разагилина или их фармацевтически приемлемых солей с

10 фиксированными их дозами, включающие стадии:

(i) растворения активного агента, содержащего прамипексол, разагилин или оба указанных вещества, необязательно подходящим образом смешанного со связывающим агентом и/или агентом, способствующим скольжению, в подходящей системе растворителей с получением однородной суспензии;

15 (ii) нанесения покрытия суспензии, полученной на стадии (i), на инертные пеллеты, такие как инертные зерна нонпарель;

(iii) необязательно, нанесения изолирующего/защитного подпокровного слоя на пеллеты, содержащие разагилин, пеллеты, содержащие прамипексол, или пеллеты, содержащие прамипексол и разагилин, полученные на стадии (ii);

20 (iv) нанесения на пеллеты, полученные на стадии (ii) или (iii), слоя покрытия с пролонгированным высвобождением, который обеспечивает пролонгированное высвобождение указанных прамипексола и разагилина, с получением тем самым указанного состава с пролонгированным высвобождением;

(v) необязательно, смешения пеллет с покрытием, полученных на стадии (iv), с 25 подходящим вспомогательным веществом; и

(vi) заполнения капсул указанным составом с пролонгированным высвобождением или прессования указанного состава с пролонгированным высвобождением в таблетки, где указанные капсулы или таблетки имеют желаемое отношение пеллет, содержащих прамипексол, к пеллетам, содержащим разагилин; или указанные капсулы или таблетки 30 содержат пеллеты, содержащие прамипексол и разагилин;

с получением тем самым состава с пролонгированным высвобождением, содержащего комбинацию прамипексола и разагилина с фиксированными их дозами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0006] На фиг. 1 показан профиль растворения комбинированного продукта.

35 [0007] На фиг. 2 показано зависящее от дозы синергическое действие прамипексола, разагилина и их комбинации на уровень дофамина в мозге мышей.

[0008] На фиг. 3А-В изображены результаты исследования фармакокинетики Р2 B001 (FDC (комбинация с фиксированными дозами), содержащая 1 мг разагилина и 0,75 мг прамипексола) и их сравнение с соответствующими коммерческими 40 лекарственными средствами, Азилектом (1 мг разагилина) и Мирапексом ER (0,75 мг прамипексола), которые вводили отдельно или в комбинации. Приведены концентрации в плазме (пг/мл) прамипексола и разагилина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Настоящее изобретение основано на том факте, что существует возможность 45 использования комбинации очень низких доз агониста дофамина, в частности таких доз, которые в настоящее время, как правило, не используют для монотерапии, но используют для титрования, с различными дозами ингибитора моноаминооксидазы В (MAOB), разагилина, при этом можно добиваться высокой эффективности за счет

синергии механизмов действия этих двух лекарственных средств.

[0010] Этот факт позволяет уменьшать дозу прамипексола и таким образом предотвращает риск появления нежелательных явлений, вызванных агонистом дофамина (DA), и при этом поддерживает сравнимую с более высокими дозами эффективность у пациентов. Таким образом, существует возможность более точного определения наилучших доз разагилина и прамипексола для использования в комбинации, которые связаны со значительным действием в отношении болезни Паркинсона и хорошим профилем безопасности.

[0011] Таким образом, согласно настоящему изобретению комбинация с

фиксированными дозами, содержащая субтерапевтические дозы прамипексола и разагилина или их фармацевтически приемлемых солей, т.е. дозу прамипексола, которая при его отдельном введении не оказывает существенное терапевтическое действие, и дозу разагилина, которая при его отдельном введении не оказывает существенное терапевтическое действие, где доза прамипексола ниже или равна дозе разагилина, является эффективной для лечения болезни Паркинсона.

[0012] Термин «комбинация с фиксированными дозами», используемый в настоящем описании, относится к единому составу, содержащему два различных лекарственных средства, в указанном случае, разагилин и прамипексол, в точном отношении, а именно в конкретных фиксированных дозах.

[0013] Термин «субтерапевтическая доза», используемый в настоящем описании, относится к дозе ниже эффективного уровня дозировки, традиционно используемого при монотерапии для лечения заболевания, или к дозе, которую на настоящее время, как правило, не используют при эффективной монотерапии, т.е. в случае прамипексола и разагилина примерно 1 мг/день.

[0014] В частности, мольное отношение прамипексола к разагилину выбрано из диапазона от 1:1 до 1:20, от 1:1 до 1:10, от 1:1 до 1:5, от 1:1 до 1:3 или от 1:1 до 1:2.

[0015] В конкретных вариантах реализации мольное отношение прамипексола к разагилину выбрано из диапазона от 1:1,1 до 1:20, от 1:1,1 до 1:10, от 1:1,1 до 1:5, от 1:1,1 до 1:3 или от 1:1,1 до 1:2. В частности это отношение выбрано из группы, состоящей из 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,7, 1:1,8, 1:1,9, 1:2,0, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,3, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9 и 1:3,0.

[0016] В конкретных вариантах реализации комбинация с фиксированными дозами содержит от 0,05 мг до 1,0 мг прамипексола и от 0,05 мг до 1,0 мг разагилина при условии, что доза прамипексола ниже или равна дозе разагилина, как определено выше.

[0017] В конкретных вариантах реализации комбинация с фиксированными дозами содержит от 0,1 до 0,6 мг прамипексола и от 0,1 до 0,75 мг разагилина.

[0018] В конкретных вариантах реализации комбинация с фиксированными дозами может содержать 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,105, 0,11, 0,115, 0,12, 0,125, 0,13, 0,135, 0,14, 0,145, 0,15, 0,155, 0,16, 0,165, 0,17, 0,175, 0,18, 0,185, 0,19, 0,195, 0,2, 0,205, 0,21, 0,215, 0,22, 0,225, 0,23, 0,235, 0,24, 0,245, 0,25, 0,255, 0,26, 0,265, 0,27, 0,275, 0,28, 0,285, 0,29, 0,295, 0,3, 0,305, 0,31, 0,315, 0,32, 0,325, 0,33, 0,335, 0,34, 0,345, 0,35, 0,355, 0,36, 0,365, 0,37, 0,375, 0,38, 0,385, 0,39, 0,395, 0,4, 0,405, 0,41, 0,415, 0,42, 0,425, 0,43, 0,435, 0,44, 0,445, 0,45, 0,455, 0,46, 0,465, 0,47, 0,475, 0,48, 0,485, 0,49, 0,495, 0,5, 0,505, 0,51, 0,515, 0,52, 0,525, 0,53, 0,535, 0,54, 0,545, 0,55, 0,555, 0,56, 0,565, 0,57, 0,575, 0,58, 0,585, 0,59, 0,595, 0,6, 0,605, 0,61, 0,615, 0,62, 0,625, 0,63, 0,635, 0,64, 0,645, 0,65, 0,655, 0,66, 0,665, 0,67, 0,675, 0,68, 0,685, 0,69, 0,695, 0,7, 0,705, 0,71, 0,715, 0,72, 0,725, 0,73, 0,735, 0,74, 0,745, 0,75, 0,755, 0,76, 0,765, 0,77, 0,775, 0,78, 0,785, 0,79, 0,795, 0,8, 0,805, 0,81, 0,815, 0,82, 0,825, 0,83, 0,835, 0,84, 0,845, 0,85, 0,855, 0,86, 0,865, 0,87, 0,875, 0,88, 0,885, 0,89, 0,895, 0,9, 0,905,

0,91, 0,915, 0,92, 0,925, 0,93, 0,935, 0,94, 0,945, 0,95, 0,955, 0,96, 0,965, 0,97, 0,975, 0,98, 0,985,
 0,99, 0,995 или 1 мг прамипексола и 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09,
 0,095, 0,1, 0,105, 0,11, 0,115, 0,12, 0,125, 0,13, 0,135, 0,14, 0,145, 0,15, 0,155, 0,16, 0,165, 0,17,
 0,175, 0,18, 0,185, 0,19, 0,195, 0,2, 0,205, 0,21, 0,215, 0,22, 0,225, 0,23, 0,235, 0,24, 0,245, 0,25,
 5 0,255, 0,26, 0,265, 0,27, 0,275, 0,28, 0,285, 0,29, 0,295, 0,3, 0,305, 0,31, 0,315, 0,32, 0,325, 0,33,
 0,335, 0,34, 0,345, 0,35, 0,355, 0,36, 0,365, 0,37, 0,375, 0,38, 0,385, 0,39, 0,395, 0,4, 0,405, 0,41,
 0,415, 0,42, 0,425, 0,43, 0,435, 0,44, 0,445, 0,45, 0,455, 0,46, 0,465, 0,47, 0,475, 0,48, 0,485, 0,49,
 0,495, 0,5, 0,505, 0,51, 0,515, 0,52, 0,525, 0,53, 0,535, 0,54, 0,545, 0,55, 0,555, 0,56, 0,565, 0,57,
 0,575, 0,58, 0,585, 0,59, 0,595, 0,6, 0,605, 0,61, 0,615, 0,62, 0,625, 0,63, 0,635, 0,64, 0,645, 0,65,
 10 0,655, 0,66, 0,665, 0,67, 0,675, 0,68, 0,685, 0,69, 0,695, 0,7, 0,705, 0,71, 0,715, 0,72, 0,725, 0,73,
 0,735, 0,74, 0,745, 0,75, 0,755, 0,76, 0,765, 0,77, 0,775, 0,78, 0,785, 0,79, 0,795, 0,8, 0,805, 0,81,
 0,815, 0,82, 0,825, 0,83, 0,835, 0,84, 0,845, 0,85, 0,855, 0,86, 0,865, 0,87, 0,875, 0,88, 0,885, 0,89,
 0,895, 0,9, 0,905, 0,91, 0,915, 0,92, 0,925, 0,93, 0,935, 0,94, 0,945, 0,95, 0,955, 0,96, 0,965, 0,97,
 0,975, 0,98, 0,985, 0,99, 0,995 или 1 мг разагилина при условии, что доза прамипексола
 15 ниже или равна дозе разагилина, что определено выше.

[0019] Для большей ясности, но не ограничения объема предложенного изобретения, если не указано иное, следует понимать, что все числовые значения, выражающие количество, процентное содержание или долю, а также другие числовые значения, указанные в настоящем описании, во всех случаях используются вместе с термином «примерно». Соответственно, числовые параметры, приведенные в настоящем описании, являются приблизительными и могут изменяться в зависимости от желаемого конечного результата. Например, каждый числовой параметр можно рассматривать с учетом числа указанных значащих цифр, а также использования привычных правил округления.

[0020] Следует понимать, что любые диапазоны доз, диапазоны количеств, диапазоны концентраций, диапазоны процентного содержания или диапазоны отношений, приведенные в настоящем описании, включают дозы, концентрации, процентное содержание или отношения, имеющие любое значение, не выходящее за рамки этого диапазона, а также выходящее за его границы, но не более чем на одну десятую от значения верхнего или нижнего предела указанного диапазона, или долю от указанного 30 значения, такую как одна десятая и одна сотая от числового значения, если не указано иное.

[0021] В других вариантах реализации прамипексол и разагилин вводят в состав с пролонгированным высвобождением (ER). Термин «пролонгированное высвобождение» используют в настоящем описании взаимозаменямо с терминами «долгосрочное действие», «повторяющееся действие», «контролируемое высвобождение» и «замедленное высвобождение», и он относится к высвобождению активного агента с предварительно определенными интервалами или к постепенному высвобождению, таким образом, что содержащийся активный агент является доступным в течение продленного периода времени после приема внутрь.

40 [0022] В конкретных вариантах реализации постепенное высвобождение всего или практически всего количества прамипексола и разагилина, входящих в состав комбинации с фиксированными дозами, из состава с пролонгированным высвобождением происходит в течение 24 часов.

[0023] Фармацевтическая композиция может иметь вид монолитной матрицы; 45 таблетки, предпочтительно двух- или многослойной таблетки, матричной таблетки, распадающейся таблетки, растворимой таблетки или жевательной таблетки; капсулы или саше, предпочтительно заполненных гранулами, зернами, шариками или пеллетами; или системы депо на основе биоразлагаемого полимера, такого как поли(D,L-лактид)

(ПЛА), полигликолид (ПГА) и сополимер D,L-лактида и гликолида (ПЛГА), и она может быть приготовлена для перорального введения.

[0024] Активный агент можно поддающим образом смешивать со связывающим агентом и/или агентом, способствующим скольжению, в поддающей системе

- 5 растворителей с получением однородной суспензии, и далее полученную суспензию можно наносить на инертные пеллеты с получением тонкого покрытия. Согласно настоящему изобретению разагилин и прамипексол можно растворять в отдельных растворителях и по отдельности распылять на различные пеллеты с получением пеллет, содержащих разагилин, и пеллет, содержащих прамипексол; или каждый отдельный
- 10 раствор можно распылять на одни и те же пеллеты с получением пеллет, содержащих разагилин и прамипексол. В качестве альтернативы разагилин и прамипексол можно растворять в общем растворителе с получением общего однородного раствора, или с получением общего однородного раствора можно смешивать отдельные растворы, после этого общий однородный раствор можно распылять на пеллеты с получением
- 15 пеллет, содержащих разагилин и прамипексол.

[0025] На следующей стадии, которая является необязательной, на пеллеты, содержащие разагилин, пеллеты, содержащие прамипексол, или пеллеты, содержащие разагилин и прамипексол, наносят покрытие изолирующего/защитного подкровного слоя, после чего на пеллеты наносят слой покрытия с пролонгированным

- 20 высвобождением, что обеспечивает пролонгированное высвобождение разагилина и прамипексола, таким образом получают указанный состав с пролонгированным высвобождением. Пеллеты с покрытием затем можно смешивать с поддающим вспомогательным веществом и, наконец, составом с пролонгированным высвобождением заполняют капсулы или состав прессуют в таблетки, где указанные
- 25 капсулы или таблетки имеют желаемое отношение пеллет, содержащих разагилин, к пеллетам, содержащим прамипексол; или указанные капсулы или таблетки содержат пеллеты, содержащие разагилин и прамипексол.

[0026] Желаемое отношение, такое как определено выше в настоящем описании, можно получать при помощи любого способа, который обеспечивает желаемый

- 30 результат, такого как, не ограничиваясь ими, взвешивание, измерение объема или подсчет количества пеллет, содержащих разагилин, и пеллет, содержащих прамипексол, по отдельности и заполнение ими капсулы, или прессование таблетки, имеющей желаемую массу, объем или количество пеллет, содержащих каждый активный агент. Предпочтительно пеллеты взвешивают по отдельности и заполняют в желаемом
- 35 отношении капсулы или прессуют в таблетки или взвешивают вместе в предварительно определенном отношении, после чего смесь взвешивают и заполняют капсулу. В случае пеллет, содержащих разагилин и прамипексол, отношение определяют на стадии нанесения покрытия на инертные пеллеты, на которой раствор с желаемым отношением двух агентов распыляют на инертные пеллеты, или два отдельных раствора распыляют
- 40 послойно на инертные пеллеты в желаемом отношении.

[0027] Таким образом, в конкретных вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит пеллеты с пролонгированным высвобождением, содержащие (i) инертное ядро пеллеты; (ii) слой лекарственного средства, покрывающий указанное ядро пеллеты, причем указанный слой

- 45 лекарственного средства содержит активный агент, содержащий разагилин, прамипексол, или оба указанных вещества, или их фармацевтически приемлемые соли, необязательно поддающим образом смешанный со связывающим веществом и/или пленкообразующим полимером и дополнительно необязательно смешанный с агентом,

способствующим скольжению; (iii) необязательно изолирующий/защитный подпокровный слой, покрывающий указанный слой лекарственного средства; и (iv) слой с пролонгированным высвобождением, покрывающий указанный подпокровный слой, если его используют, или покрывающий указанный слой лекарственного средства.

- 5 [0028] ER-pellета согласно настоящему изобретению необязательно может содержать изолирующий/защитный подпокровный слой, покрывающий указанный слой лекарственного средства. Задачей указанного подпокровного слоя является изоляция слоя активного вещества от внешнего ER-покрытия и защита от возможного взаимодействия с участием активного агента, которое может влиять на его стабильность
- 10 и приводить к образованию продуктов разложения активного фармацевтического ингредиента (АФИ). В конкретных вариантах реализации подпокровный слой содержит пленкообразующий полимер и, необязательно, агент, способствующий скольжению.
- [0029] ER-pellета согласно настоящему изобретению содержит внешний слой ER-покрытия, также называемый в настоящем описании «функциональный слой»,
- 15 покрывающий подпокровный слой, если он присутствует, или покрывающий слой лекарственного средства.

- [0030] В конкретных вариантах реализации слой ER-покрытия содержит по меньшей мере один рН-независимый полимер, т.е. набухающий в воде/не растворимый в воде/гидрофобный полимер, и, необязательно, порообразующий агент, причем пеллета с
- 20 пролонгированным высвобождением имеет не зависящие от рН характеристики высвобождения *in vitro*. В других вариантах реализации функциональный слой содержит рН-независимый полимер, гидрофильный полимер-модулятор высвобождения, выступающий в качестве порообразующего агента, и, необязательно, гидрофобный или гидрофильный пластификатор и/или агент, способствующий скольжению. В
- 25 дополнительных конкретных вариантах реализации слой ER-покрытия содержит смесь рН-зависимого полимера кишечнорастворимого покрытия и рН-независимого полимера, причем пеллета с пролонгированным высвобождением имеет характеристики высвобождения *in vitro* примерно нулевого порядка при кислом или физиологическом значении рН, т.е. при значениях рН не более 7,4.

- 30 [0031] Связывающие агенты для фармацевтического применения представляют собой гидрофильные вещества, такие как сахара и природные и синтетические полимеры, используемые для получения твердых лекарственных форм благодаря своим адгезионным и когезионным свойствам. Задачей связывающих агентов является способствование увеличению размера за счет увеличения когезионной способности
- 35 порошков, что тем самым обеспечивает пеллеты и таблетки с необходимой прочностью сцепления. Несмотря на то, что связывающие агенты улучшают внешний вид, твердость и прочность на истирание указанных препаратов, они не влияют на скорость распада таблетки или скорость растворения активных веществ. Связывающие агенты природного происхождения, которые традиционно использовали в прошлом, включают аравийскую
- 40 камедь, желатин, крахмал и гидролизованный крахмал. Указанные вещества были заменены на связывающие агенты синтетического происхождения, наиболее важными из которых являются повидон и различные производные целлюлозы. Примеры связывающих агентов, которые можно смешивать с активным агентом в слое покрытия лекарственного средства ER-pellеты согласно настоящему изобретению включают,
- 45 но не ограничиваются ими, поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), микрокристаллическую целлюлозу и их комбинации.

Связывающий агент можно содержаться в количестве от 0,5% до 20%,

предпочтительно от 0,5% до 10% по массе от общей массы пеллеты.

[0032] Термин «пленкообразующий полимер», используемый в настоящем описании, относится к полимерам, способным отверждаться с образованием адгезивных пленок. Кроме того, физическим свойством указанных полимеров, которое является

5 существенным для их использования в качестве покрытия, является способность образовывать пленки или придавать определенные адгезионные свойства материалу, на который их наносят. Примеры пленкообразующих полимеров включают без ограничений ПВП, ГПМЦ, ГПЦ, микрокристаллическую целлюлозу и их комбинации. Пленкообразующий полимер, если он содержится в слое лекарственного средства,

10 может присутствовать в количестве до 90% по массе от общей массы слоя лекарственного средства, предпочтительно от 0,5% до 20% по массе от общей массы пеллеты. Количество пленкообразующего полимера в подпокровном слое может составлять до 100% по массе от общей массы подпокровного слоя, предпочтительно от 0,5% до 10% по массе от общей массы пеллеты.

15 [0033] Для увеличения текучести гранулятов и порошков за счет уменьшения трения и поверхностного заряда в фармацевтические композиции, как правило, добавляют агенты, способствующие скольжению. Кроме того, их используют в качестве агентов, препятствующих слипанию, во время процесса нанесения покрытия. Конкретные агенты, способствующие скольжению, такие как тальк и глицерилмоностеарат, традиционно

20 используют в составах с покрытием в качестве агентов, препятствующих слипанию, которые уменьшают склонность к слипанию при уменьшении температуры продукта. Другие агенты, способствующие скольжению, такие как коллоидный диоксид кремния, обеспечивают желаемые характеристики текучести, которые используют для улучшения свойств текучести сухих порошков в ряде процессов, таких как получение таблеток и

25 капсул, вследствие небольшого размера частиц и большой удельной площади поверхности. Неограничивающие примеры агентов, способствующих скольжению, включают тальк, в частности высокодисперсный тальк, коллоидный диоксид кремния, глицерилмоностеарат и их комбинации.

[0034] Агенты, способствующие скольжению, если они содержатся в слое

30 лекарственного средства, могут присутствовать в количестве до 30% по массе от общей массы слоя лекарственного средства, предпочтительно от 0,5% до 5% по массе от общей массы пеллеты. Количество агента, способствующего скольжению, если он содержится в подпокровном слое, может составлять до 10% по массе от общей массы подпокровного слоя, предпочтительно от 0,5% до 5% по массе от общей массы пеллеты.

35 [0035] Примеры pH-независимых полимеров, которые могут содержаться в ER-пеллете согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, этилцеллюлозу, Сурелиз (Surelease®), сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, такие как Эудрагит RL (Eudragit® RL) (поли(этилакрилат, метилметакрилат, хлорид trimetilammoniumethylmetakrilata), 1:2:0,2), Эудрагит RS

40 (Eudragit® RS) (поли(этилакрилат, метилметакрилат, хлорид trimetilammoniumethylmetakrilata), 1:2:0,1), Эудрагит NE (Eudragit® NE) (поли(этилакрилат, метилметакрилат), 2:1) и их комбинации. pH-независимый полимер может содержаться в количестве от 10% до 50%, предпочтительно от 10% до 30% по массе от общей массы пеллеты.

45 [0036] Примеры pH-зависимых полимеров кишечнорастворимого покрытия, которые могут содержаться в ER-пеллете согласно настоящему изобретению, включают без ограничений Эудрагит S (Eudragit® S) (поли(метакриловая кислота, метилметакрилат), 1:2), Эудрагит L 55 (Eudragit® L 55) (поли(метакриловая кислота, этилакрилат), 1:1),

Колликоат (Kollicoat®) (графт сополимер полиэтиленгликоля с поливиниловым спиртом), 1:1), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ФГПМЦ), альгинаты, карбоксиметилцеллюлозу и их комбинации. pH-зависимый полимер кишечнорастворимого покрытия может содержаться в количестве от 10% до 50%,
5 предпочтительно от 10% до 30% по массе от общей массы пеллеты.

[0037] Термин «порообразующий агент», используемый в настоящем описании, относится к веществу, которое растворяется в среде организма и, таким образом, образует в матрице открытые поры, что увеличивает скорость диффузии активного агента через слой покрытия. Размер получаемых пор до некоторой степени можно
10 контролировать при помощи размера используемого твердого дисперсного материала. Для однородности пор дисперсный материал можно просеивать через сита со все более мелким размером ячеек с получением частиц, имеющих размер, находящийся в желаемом диапазоне. Порообразующий агент, который может содержаться в ER-пеллетах согласно настоящему изобретению, представляет собой неорганическое или органическое
15 вещество, включая, например, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), ГПМЦ, ГПЦ, метилцеллюлозу, 1,2-пропиленгликоль, лактозу, сахарозу, тальк, в частности высокодисперсный тальк, и их комбинации. Порообразующий агент может содержаться в количестве от 0,1% до 20%, предпочтительно от 0,1% до 10% по массе от общей массы пеллеты.

20 [0038] Термин «гидрофильный полимер-модулятор высвобождения», используемый в настоящем описании, относится к водорастворимому полимеру, контролирующему высвобождением активного агента. Тем не менее, в конкретных вариантах реализации гидрофильный полимер-модулятор высвобождения, содержащийся в слое ER-покрытия ER-пеллеты согласно настоящему изобретению, фактически выступает в качестве
25 порообразующего агента. Примеры гидрофильных полимеров-модуляторов высвобождения включают, но не ограничиваются ими, ПВП, ПЭГ, ГПМЦ, ГПЦ и их комбинации. Гидрофильный полимер-модулятор высвобождения может содержаться в количестве от 0,1% до 20%, предпочтительно от 0,1% до 10% по массе от общей массы пеллеты.

30 [0039] Термин «пластификатор», используемый в настоящем описании, включает любые соединения или комбинации соединений, способные придавать пластичность или размягчать полимер, используемый в ER-пеллете согласно настоящему изобретению. При получении слоя ER-покрытия пластификатор может уменьшать температуру плавления или температуру стеклования (температуру размягчения) используемого
35 полимера или комбинации полимеров; может расширять диапазон средней молекулярной массы указанного полимера или комбинации полимеров и может дополнитель но уменьшать вязкость указанного полимера или комбинации полимеров для более удобной обработки раствора покрытия. Неограничивающие примеры пластификаторов включают дибутилсебакат, дибутилфталат, сложные эфиры лимонной кислоты, такие
40 как триэтилцитрат и триацетин; пропиленгликоль; низкомолекулярные поли(алкиленоксиды), такие как ПЭГ, полипропиленгликоли и полипропилен-/полиэтиленгликоли; и их комбинации. Пластификаторы могут содержаться в количестве от 0,1% до 20%, предпочтительно от 0,1% до 10% по массе от общей массы пеллеты.

45 [0040] ER-пеллета согласно настоящему изобретению может дополнитель но содержать неактивные ингредиенты, такие как регулятор осмотического давления/тоничности. Указанные агенты традиционно используют для регулируемого по времени распадания, если требуется пульсирующая доставка лекарственного средства. Примеры подходящих вспомогательных веществ, регулирующих осмотическое давление/

тоничность, которые можно применять для получения ER-пеллет, включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия и маннит. Регулятор осмотического давления/тоничности, если он содержится в ER-пеллете, может присутствовать в количестве до 20%, предпочтительно от 0,5% до 10% по массе от общей массы пеллеты.

[0041] В конкретном варианте реализации, предложенном в настоящем описании, ER-пеллеты, предложенные в настоящем описании, содержат инертное ядро пеллеты; слой лекарственного средства, содержащий активный агент в смеси с ПВП, используемым в качестве пленкообразующего полимера/связывающего агента, и высокодисперсным тальком, используемым в качестве агента, способствующего скольжению; и слой ER-покрытия, содержащий этилцеллюзозу в качестве рН-независимого полимера и ПЭГ в качестве порообразующего агента, причем количество указанного пленкообразующего полимера/связывающего агента составляет до 90% по массе от общей массы слоя лекарственного средства или от 0,5% до 20% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного агента, способствующего скольжению, составляет до 30% по массе от общей массы слоя лекарственного средства или от 0,1% до 10% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного рН-независимого полимера составляет от 50% до 90% по массе от общей массы слоя ER-покрытия или от 10% до 30% по массе от общей массы пеллеты; а количество указанного порообразующего агента составляет от 1% до 20% по массе от общей массы слоя ER-покрытия или от 0,1% до 10% по массе от общей массы пеллеты.

[0042] В других конкретных вариантах реализации, предложенных в настоящем описании, ER-пеллета согласно настоящему изобретению содержит инертное ядро пеллеты; слой лекарственного средства, содержащий указанный активный агент в смеси с ПВП, используемым в качестве пленкообразующего полимера/связывающего агента, и высокодисперсным тальком, используемым в качестве агента, способствующего скольжению; изолирующий/защитный подпокровный слой, содержащий ПВП в качестве пленкообразующего полимера; и слой ER-покрытия, содержащий этилцеллюзозу в качестве рН-независимого полимера, ПЭГ в качестве порообразующего агента и высокодисперсный тальк в качестве агента, способствующего скольжению, причем количество указанного пленкообразующего полимера/связывающего агента, входящего в состав указанного слоя лекарственного средства составляет до 90% по массе от общей массы слоя лекарственного средства или от 0,5% до 20% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного агента, способствующего скольжению, входящего в состав указанного слоя лекарственного средства, составляет до 30% по массе от общей массы слоя лекарственного средства или от 0,1% до 10% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного пленкообразующего полимера, входящего в состав указанного подпокровного слоя, составляет до 100% по массе от общей массы подпокровного слоя или от 0,5% до 20% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного рН-независимого полимера составляет от 50% до 90% по массе от общей массы слоя ER-покрытия или от 10% до 30% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного порообразующего агента составляет от 1% до 20% по массе от общей массы слоя ER-покрытия или от 0,1% до 10% по массе от общей массы пеллеты; а количество указанного агента, способствующего скольжению, входящего в состав указанного слоя ER-покрытия, составляет от 0,1% до 20% по массе от общей массы слоя ER-покрытия или от 0,1% до 10% по массе от общей массы пеллеты.

[0043] В конкретных вариантах реализации пеллеты с пролонгированным высвобождением смешивают с одним или более подходящими вспомогательными веществами и либо помещают в капсулы, либо прессуют в таблетки, причем указанные

капсулы или таблетки содержат пеллеты с пролонгированным высвобождением, содержащие пеллеты с пролонгированным высвобождением, содержащие разагилин, и пеллеты с пролонгированным высвобождением, содержащие прамипексол, или пеллеты с пролонгированным высвобождением, содержащие разагилин и прамипексол.

5 [0044] Указанные капсулы или таблетки можно получать с использованием любой подходящей технологии, известной в данной области техники.

[0045] Примеры подходящих вспомогательных веществ, которые можно применять для получения пероральной фармацевтической композиции, включают, но не ограничиваются ими, диоксиды кремния, а также другие агенты, способствующие скольжению, известные в данной области техники, такие как определено выше.

10 [0046] Наполнители таблеток дополняют объем таблетки или капсулы, что делает целесообразным их получение на практике, а также удобным использование потребителем. За счет увеличения общего объема наполнители обеспечивают объем конечного продукта, подходящий для использования пациентом. Хороший наполнитель 15 должен быть инертным, совместимым с другими компонентами состава, негигроскопичным, относительно дешевым, поддающимся уплотнению и предпочтительно безвкусным или имеющим приятный вкус. Растительная целлюлоза (чистые растительные волокна) является популярным наполнителем таблеток или твердых желатиновых капсул. Двухосновный фосфат кальция является другим 20 популярным наполнителем для таблеток. В мягких желатиновых капсулах можно применять разнообразные растительные жиры и масла. Наполнители таблеток включают, например, лактозу, маннит/Parteck®, сорбит, крахмал и их комбинации.

25 [0047] Разрыхлитель расширяется и растворяется во влажном состоянии, что приводит к распаданию таблетки в пищеварительном тракте и высвобождению активных ингредиентов для их всасывания. Типы разрыхлителей включают вещества, способствующие обратному захвату воды и промоторы распадания таблетки. Эти вещества обеспечивают быстрое разрушение таблетки на более мелкие фрагменты при приведении ее в контакт с водой, что способствует растворению. Неограничивающие 30 примеры разрыхлителей включают перекрестно сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), карбоксиметилцеллюлозу натрия/кальция (СМС), кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, бикарбонат натрия, крахмал, натрия крахмал гликолят и их комбинации.

35 [0048] Для улучшения определенных технологических характеристик в составы в виде таблетки или капсулы добавляют небольшие количества смазывающих веществ. Более конкретно, указанные агенты предотвращают слипание ингредиентов друг с другом, а также их прилипание к пуансону, используемому для получения таблеток, или к частям машины, наполняющей капсулы. Смазывающие вещества также 40 обеспечивают низкое трение между твердым веществом и стенками формы при получении таблеток и их извлечении из формы. Примеры смазывающих веществ включают без ограничений глицерилбегенат, стеариновую кислоту, тальк, стеарат цинка, стеарат кальция и их комбинации.

45 [0049] Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Паркинсона, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции для применения для лечения болезни Паркинсона, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и комбинацию прамипексола и разагилина с фиксированными их дозами, причем указанная комбинация с фиксированными дозами содержит субтерапевтическую дозу прамипексола и субтерапевтическую дозу разагилина, при этом доза прамипексола

ниже или равна дозе разагилина.

[0050] Термины «излечивать», «лечение» и «обеспечивает существенное терапевтическое действие», которые используют взаимозаменяемо в настоящем описании, относятся к прекращению, замедлению, уменьшению степени тяжести или минимизации нейродегенеративного процесса в нигростриарных нейронах (нейрозащитная терапия), устраниению или уменьшению биохимического дисбаланса, увеличению синтеза дофамина, стимуляции активности дофаминовых рецепторов и высвобождению дофамина из пресинаптического пространства и/или ингибированию повторного захвата дофамина пресинаптическими рецепторами и катаболизма дофамина. Указанные термины также могут относиться к улучшению или замедлению ухудшения симптомов болезни Паркинсона, таких как трепет, замедленность движений (брадикинезия), синдром беспокойных ног, мышечная ригидность, нарушение осанки и равновесия, расстройство автоматических движений, изменения речи, нарушение сна и/или нарушение качества жизни (QOL), к устраниению или уменьшению симптомов физических, когнитивных или психических расстройств при болезни Паркинсона и даже возможно к замедлению или прекращению прогрессирования слабоумия.

[0051] Улучшение, уменьшение или замедление ухудшения симптомов болезни Паркинсона можно фиксировать путем определения одного или более приемлемых параметров до и во время периода лечения, таких как, не ограничиваясь ими, индекс по унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS), вспомогательные индексы активности повседневной жизни (ADL) и моторики по шкале UPDRS, опросник депрессии Бека 2 (Beck Depression Inventory® - II (BDI-II)), симптомы по международной рейтинговой шкале оценки синдрома беспокойных ног (IRLS), опросник качества жизни пациентов с болезнью Паркисонса 39 (PDQ39), общее клиническое впечатление (CGI).

[0052] Согласно другим аспектам настояще изобретение относится к комбинации с фиксированными дозами, такой как определено выше в настоящем описании, для применения для лечения болезни Паркинсона; или для получения лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона.

[0053] Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения состава с пролонгированным высвобождением, содержащего комбинацию прамипексола и разагилина или их фармацевтически приемлемых солей с фиксированными их дозами, включающий стадии: (i) растворения активного агента, содержащего прамипексол, разагилин или оба указанных вещества, необязательно подходящим образом смешанного со связывающим агентом и/или агентом, способствующим скольжению, в подходящей системе растворителей с получением однородной суспензии; (ii) нанесения покрытия суспензии, полученной на стадии (i) на инертные пеллеты, такие как инертные зерна нонпарель; (iii) необязательно нанесения изолирующего/защитного подпокровного слоя на пеллеты, содержащие разагилин, пеллеты, содержащие прамипексол, или пеллеты, содержащие разагилин и прамипексол, полученные на стадии (ii); (iv) нанесения на пеллеты, полученные на стадии (ii) или (iii), слоя покрытия с пролонгированным высвобождением, который обеспечивает пролонгированное высвобождение указанного разагилина и прамипексола, с получением тем самым указанного состава с пролонгированным высвобождением; (v) необязательно смешения пеллет с покрытием, полученных на стадии (iv), с подходящим вспомогательным веществом; и (vi) заполнения капсул указанным составом с пролонгированным высвобождением или прессования указанного состава с пролонгированным высвобождением в таблетки, где указанные капсулы или таблетки

имеют желаемое отношение пеллет, содержащих разагилин, к пеллетам, содержащим прамипексол; или указанные капсулы или таблетки содержат пеллеты, содержащие разагилин и прамипексол, с получением тем самым состава с пролонгированным высвобождением, содержащего комбинацию разагилина и прамипексола с

5 фиксированными их дозами.

[0054] Далее изобретение будет проиллюстрировано при помощи следующих неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Получение и профиль растворения комбинированного продукта.

10 [0055] Каждый компонент вводили в состав по отдельности (таблицы 1 и 2) и зерна, имеющие соответствующую массу, инкапсулировали с получением дозы, содержащей 0,6 мг прамипексола и 0,75 мг разагилина.

Способ анализа - Исследование растворения комбинированного продукта

15 [0056] При помощи способа высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), используемой для количественного анализа, проводили оценку профиля растворения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), прамипексола (PPX) и разагилина (RAS), входящих в состав пеллет с покрытием с пролонгированным высвобождением (ER), помещенных в капсулу.

20 [0057] Содержимое одной капсулы или одного образца дозы шариков (пеллет) помещали в корзинку, врачающуюся внутри сосуда, содержащего среду, с определенной постоянной скоростью и при определенной постоянной температуре. Образец растворялся в среде растворителя в течение периода времени со скоростью, которые отражали в профиле высвобождения состава, таким образом, раствор содержал различные концентрации АФИ в различные моменты времени. Образцы отбирали 25 автоматически или вручную в конкретные моменты времени с определенными интервалами, фильтровали через 20 мкм PE фильтр, кат. №400111, Sun Sri, и проводили количественную оценку путем сравнения с эталонными стандартными растворами.

25 [0058] Условия, используемые в эксперименте, описанном в таблице 3, были следующими:

- 30 • Устройство: 1 (корзинки)
• Среда: искусственный кишечный сок (IFS), буфер, имитирующий условия в кишечнике
• Скорость: 100 об./мин
• Температура: 37°C±0,5°C

35 [0059] Количество растворенных RAS и PPX определяли путем ВЭЖХ.

Таблица 1. ER-пеллеты с покрытием разагилина мезилата, содержащие подпокровный слой

Ингредиенты	мг/капсула (22% ER)
Пеллеты ядра - слой покрытия лекарственного средства	
Этанол 96%	-
Дистиллированная вода	-
разагилина мезилат	1,17
ПВП К25	6,27
Высокодисперсный тальк	0,78
Сахарные сферы 600-710 мкм	70,20
Общая масса ядра	78,42
Пеллеты ядра - подпокровный слой	
Дистиллированная вода	-
Этанол 96%	-
ПВП К25	2,36
Общая масса ядра с подпокровным слоем	80,78
Функциональное покрытие (ER-покрытие)	
Ацетон	-
Этанол 96%	-
Дистиллированная вода	-

Таблица 1. ER-пеллеты с покрытием разагилина мезилата, содержащие подпокровный слой

Этоцел 45 сП	15,99
ПЭГ 3000	0,89
Высокодисперсный тальк	0,89
Общая масса ER-пеллет	98,55
Сухая смесь	
Коллоидный диоксид кремния	0,09
Всего	98,64

Таблица 2. Пеллеты с ER-покрытием моногидрата прамипексола дигидрохлорида, содержащие подпокровный слой

Ингредиенты		мг/капсула (18% ER)
Пеллеты ядра - слой покрытия лекарственного средства		
Этанол 96%		-
Дистиллированная вода		-
Моногидрат прамипексола дигидрохлорида		0,60
ПВП К25		16,54
Высокодисперсный тальк		1,90
Сахарные сферы 600-710 мкм		104,76
Общая масса ядра		123,80
Пеллеты ядра - подпокровный слой		
Дистиллированная вода		-
Этанол 96%		-
ПВП К25		3,71
Общая масса ядра с подпокровным слоем		127,51
Функциональное покрытие (ER-покрытие)		
Ацетон		-
Этанол 96%		-
Дистиллированная вода		-
Этоцел 45 сП		20,65
ПЭГ 3000		1,15
Высокодисперсный тальк		1,15
Общая масса ER-пеллет		150,46
Сухая смесь		
Коллоидный диоксид кремния		0,14
Всего		150,60

Результаты анализа - исследование растворения капсулы с комбинированным

30 продуктом

Table 3. Профиль растворения капсулы с комбинированным продуктом (см. фиг.1 для графического отображения)

Время (ч)	% растворенного разагилина мезилата	% растворенного моногидрата прамипексола дигидрохлорида
0	0	0
1	1,5	2,3
2	16,5	27,1
4	42,0	54,1
6	55,8	68,0
8	65,1	78,3
10	71,7	84,9
12	75,5	88,8
16	81,5	94,6
20	84,4	96,6
24	87,6	98,5

Пример 2: Исследование лекарственных средств на МРТР-модели болезни Паркинсона *in vivo*

Материалы и способы

Модели. Для выявления возможных патологических механизмов при заболевании необходимо использовать экспериментальные модели болезни Паркинсона (PD).

Помимо указанной задачи такие модели являются важными для разработки и исследования новых фармакологических или иных стратегий лечения.

[0060] МРТР-модель на мышах. Значительная часть биохимических данных, полученных в исследованиях после аутопсии мозга, а также на животных моделях, указывает на развитие окислительного стресса в черном веществе, который может вызывать дофаминергическую нейродегенерацию. При этом неизвестно, является ли окислительный стресс первичным или вторичным явлением. Тем не менее, окислительный стресс, вызываемый нейротоксином МРТР (N-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин), используют на животных моделях для исследования процесса нейродегенерации с целью разработки антиокислительных нейрозащитных лекарственных средств.

Таблица 4: Распределение по группам

15

Группа (6-10 мышей в каждой группе)	Способ лечения (ежедневно)
-------------------------------------	----------------------------

20

25

30

35

40

45

	1M	солевой раствор мышам, которым не вводили МРТР, + солевой раствор
5	2M	40 мг/кг МРТР – HCL + солевой раствор
10	3M	40 мг/кг МРТР – HCL + 0,15 мг/кг доза разагилина
15	4M	40 мг/кг МРТР – HCL + 0,12 мг/кг доза прамипексола
20	5M	40 мг/кг МРТР – HCL + 0,1 мг/кг доза прамипексола
25	6M	40 мг/кг МРТР – HCL + 0,075 мг/кг доза прамипексола
30	7M	40 мг/кг МРТР – HCL + 0,15 мг/кг доза разагилина + 0,12 мг/кг доза прамипексола
	8M	40 мг/кг МРТР – HCL + 0,15 мг/кг доза разагилина + 0,1 мг/кг доза прамипексола
	9M	40 мг/кг МРТР – HCL + 0,15 мг/кг доза разагилина + 0,075 мг/кг доза прамипексола

[0061] Нейротоксин МРТР превращается в мозге в положительно заряженную молекулу MPP+ (1-метил-4-фенилпиридиния) под действием фермента МАО-В, это вызывает паркинсонизм у приматов за счет уничтожения определенных нейронов, вырабатывающих дофамин, в черном веществе. Он действует путем нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, что приводит к израсходованию АТФ и гибели клетки. Он также ингибирует синтез катехоламинов, снижает уровень дофамина и сердечного норэпинефрина и инактивирует тирозингидроксилазу.

[0062] Процедура эксперимента: Использовали самцов мышей C57B1/6 массой 20+-1 г (6-10 мышей в группе). МРТР вводили путем интраперitoneальной (и.п.) инъекции в виде 40 мг/кг дозы в течение 5 дней. В качестве контроля использовали мышей, которым не вводили МРТР и вводили инъекцию солевого раствора, а также мышей, которым вводили МРТР, а затем инъекцию солевого раствора (но не лекарственное средство). Лекарственные средства, разагилин (0,15 мг/кг) и прамипексол (3 различные дозы, 0,12, 0,1 и 0,075 мг/кг), вводили по отдельности или в виде 3 комбинаций разагилина и прамипексола с фиксированными их дозами. Комбинации с фиксированными дозами

содержали постоянную 0,15 мг/кг дозу разагилина и 3 различных дозы прамипексола, указанные выше. Оба лекарственных средства растворяли в солевом растворе из маточных растворов с получением желаемой конечной дозы, используемой в комбинации. Введение лекарственных средств проводили путем ежедневной

5 интраперitoneальной (и.п.) инъекции за 30 минут до введения МРТР. Лекарственное средство вводили в течение 12 дней. Действие лечения определяли путем измерения уровня дофамина и его метаболитов (дигидроксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты) в левом и правом стриатумах, собираемых у мышей по завершении эксперимента.

10 [0063] В исследование были включены 9 групп по 6-10 мышей в каждой. Для запуска моделируемого паркинсонизма мышам вводили МРТР, также им вводили комбинации, содержащие постоянную дозу разагилина и различные дозы прамипексола. В качестве контроля использовали мышей, которым не вводили МРТР и вводили инъекцию солевого раствора, а также мышей, которым вводили МРТР, а затем инъекцию солевого 15 раствора (но не лекарственное средство). Группы подвергали лечению согласно таблице 4, приведенной выше. Схема исследования показана в таблице 5.

Таблица 5: Схема исследования – Первое введение, день 0

День иссл.	Введение (исслед. соединения)												12 Окончание исследования
	Введение (МРТР)												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
МРТР	v	v	v	v	v								
Иссл. соед.	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v		

[0064] Подготовка образца для ВЭЖХ анализа дофамина и метаболитов. Образцы ткани стриатума гомогенизировали во льду в 500 мкл буфера для гомогенизации (0,1 М перхлорная кислота, 0,02% ЭДТА и 1% EtOH) с использованием набора для гомогенизации OMNI Tip производства OMNI International (промежуточная скорость, 3×10 секунд с интервалами по 5 секунд). Гомогенаты обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, затем центрифугировали при 15000 об./мин при 4°C в течение 15 минут. Надосадочную жидкость переносили в свежие пробирки и анализировали содержание дофамина путем ВЭЖХ.

35 [0065] Результаты этого эксперимента приведены на фигуре 2. Уровень дофамина в мозге мышей, которым не вводили МРТР, определяли как 100%, тогда как уровень дофамина у мышей с PD, вызванной МРТР, которым вводили солевой раствор, определяли как 0%. На графике отражено влияние различных способов лечения на уровень дофамина по сравнению с солевым раствором. Явно видно, что FDC, обладает высокой синергией, где действие разагилина и всех трех доз прамипексола при их отдельном введении было очень низким, при этом комбинация, содержащая такие же дозы, обладала высокой эффективностью и, что следует отметить, была значительно более эффективной по сравнению с суммарной эффективностью обоих компонентов. 40 Действие комбинации зависит от дозы, где эффективность увеличивается при увеличении дозы прамипексола, тем не менее, зависимость доза-ответ является значительно более выраженной по сравнению с зависимостью доза-ответ при отдельном введении увеличивающихся доз прамипексола. Это означает, что добавление разагилина имеет не просто аддитивный эффект, и можно предположить, что в указанных условиях

комбинация обладает сильным синергическим действием.

[0066] Таким образом, результаты исследования мышей явно показывают, что введение лекарственных средств в виде комбинации с фиксированными дозами, входящей в состав комбинированного продукта согласно настоящему изобретению, где введение указанных доз по отдельности имеет очень низкую эффективность или является неэффективным, оказывает терапевтическое действие, которое превышает сумму терапевтических эффектов, оказываемых указанными лекарственными средствами по отдельности, что указывает на синергическое действие, вероятно определенное их взаимодополняющими биологическими механизмами. Это позволяет предположить, что при проведении испытаний на людях с использованием субтерапевтических доз или доз, которые являются более низкими по сравнению с дозами, эффективными при использовании в монотерапии, можно добиваться значительного эффекта, что можно ожидать на основании результатов исследования мышей.

Пример 3: Исследование фармакокинетики I фазы с участием здоровых добровольцев

[0067] В Pharma Two B проводили четырехстороннее перекрестное исследование здоровых взрослых добровольцев натощак, в котором проводили сравнение действия одной дозы реализуемого на рынке разагилина с немелонгированным высвобождением (Азилект, 1 мг), реализуемого на рынке прамипексола с пролонгированным высвобождением (Мирапекс ER, 0,75 мг), обоих реализуемых на рынке лекарственных средств, принимаемых вместе, и комбинированного продукта с пролонгированным высвобождением, предложенного компанией Pharma Two B, содержащего дозы разагилина (1 мг) и прамипексола (0,75 мг), равные их дозам в коммерчески доступных продуктах для монотерапии.

[0068] Совместное введение отдельных лекарственных средств. Оценка концентрации прамипексола в плазме показала отсутствие статистически значимого действия сопутствующего введения разагилина на фармакокинетику прамипексола. Совместное введение Мирапекса ER и Азилекта приводило лишь к 4% уменьшению C_{max} прамипексола и 3% увеличению AUC_{inf} . Аналогично, сопутствующее введение прамипексола не оказывало статистически значимое действие на фармакокинетику разагилина. C_{max} и AUC_{inf} разагилина увеличивались на 3% и 4%, соответственно, при его совместном введении с Мирапексом ER (таблица 6).

[0069] Сравнение совместного введения отдельных лекарственных средств и комбинированного продукта. Предложенный продукт с пролонгированным высвобождением (FDC) имел слегка отличающийся (различия были статистически незначимыми) профиль фармакокинетики прамипексола по сравнению с тем, который наблюдали при совместном введении Мирапекса ER и Азилекта (C_{max} уменьшалась на 15%, а AUC_{inf} увеличивалась на 10% (Таблица 6 и фиг. 3A-B)).

Таблица 6. Фармакокинетика прамипексола и разагилина

Способ лечения	Средняя C_{max} (нг/мл)	Средняя AUC_t (нг·ч/мл)	Средняя AUC_{inf} (нг·ч/мл)	Среднее T_{max} (ч)
Прамипексол				
Мирапекс ER	573,8	13427,5	15889,4	11,7
Мирапекс ER+Азилект	550,6	12671,1	16285,3	11,2
Комбинированный продукт Pharma 2B	469,6	10937,7	17910,7	13,4
Разагилин				
Азилект	4808,1	3475,2	3533,4	0,5
Азилект+Мирапекс ER	4928,5	3648,1	3678,5	0,6
Комбинированный продукт <u>Pharma 2B</u>	275,9	2244,9	2774,8	3,4

[0070] Профиль фармакокинетики разагилина, являющегося компонентом комбинированного продукта, отражал различия состава (состава с пролонгированным высвобождением по сравнению с составами с немелонгированным высвобождением) по сравнению с составами, которые использовали в других исследуемых группах. C_{max} разагилина, входящего в состав комбинированного продукта, была примерно на 95% ниже, при этом AUC_{inf} была на 22% ниже по сравнению со значениями, достижимыми при совместном введении Азилекта с Мирапексом ER.

[0071] Если рассматривать результаты полученных исследований в комплексе, можно увидеть, что совместное введение прамипексола и разагилина не влияло на профили фармакокинетики двух лекарственных средств, а продукт в виде комбинированного состава обеспечивал доставку прамипексола, схожую с Мирапексом ER. Также, продукт в виде комбинированного состава обеспечивал пролонгированное высвобождение разагилина и значительно не влиял на общее действие лекарственного средства. Кроме того, указанные данные позволяют предположить наличие эффективного профиля безопасности комбинации лекарственных средств.

Пример 4. Клиническое исследование фазы II для оценки комбинированного продукта с фиксированными дозами, предложенного заявителем

[0072] Заявитель намерен показать, что предложенный им комбинированный продукт обладает благоприятным действием, хорошо переносится и имеет хороший профиль безопасности у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона.

[0073] Этого добиваются при помощи исследования для определения оптимальной дозы, в котором проводят сравнение 3 доз комбинированного продукта, предложенного Pharma 2b, и плацебо для определения безопасности, переносимости и эффективности указанной терапии и для выявления наилучшей комбинации, содержащей небольшие дозы лекарственных средств, которая обеспечивает максимальную клиническую эффективность и одновременно с этим пониженные побочные эффекты.

[0074] Главной задачей является определение эффективности, безопасности и переносимости 3 различных доз комбинированного продукта, а второй задачей является определение действия комбинированного продукта на сон, настроение и качество жизни (QOL).

[0075] План исследования. Исследование, проводимое заявителем, представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое

исследование фазы ПВ в параллельных группах для определения оптимальной дозы среди 3 доз комбинации. Каждый компонент используют в дозах, более низких по сравнению с традиционно используемыми для лечения пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона. Популяция исследования включает 200 добровольцев среди 5 пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона (поставленный диагноз болезни Паркинсона соответствует клинико-диагностическим критериям банка головного мозга британского общества болезни Паркинсона и стадии паркинсонизма по 10 модифицированной шкале Хен и Яра <3), которых отбирали в больницах общего профиля и академических клиниках в США и Израиле, всего были задействованы 45 учреждений, из них - 40 из США и 5 из Израиля.

[0076] Добровольных пациентов случайным образом распределяли в одну из четырех групп (50 субъектов на группу) и вводили им одну из трех различных доз комбинированного продукта, где доза разагилина изменяется от 0,1 мг до 0,75 мг, а доза прамипексола изменяется от 0,1 до 0,6 мг, или соответствующее плацебо.

15 [0077] Все лекарственные средства принимали перорально один раз в день утром перед завтраком примерно в одно и то же время каждый день.

[0078] Исследование разделено на 3 фазы: фазу скрининга (максимум 4 недели), фазу 20 лечения и поддержания дозы (12 недель) и дополнительную фазу оценки безопасности (2 недели).

[0079] Измеряют следующие конечные критерии: эффективность, первичной конечной точкой которой является изменение общего индекса по унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) (определенного как сумма индексов части II -активность повседневной жизни - и части III - оценка моторики - в диапазоне от 0 до 160) в период от исходного уровня до последнего посещения (12 неделя). Вторичные 25 конечные точки включают изменение вспомогательных индексов активности повседневной жизни (ADL) и моторики по шкале UPDRS, результатов опросника депрессии Бека 2 (Beck Depression Inventory® - II (BDI-II)), результатов опросника качества жизни пациентов с болезнью Паркесонса 39 (PDQ39), общего клинического впечатления (CGI) субъекта и исследователя в период от исходного уровня до 12 недель.

30 Безопасность планируется определять при помощи сообщений о нежелательных явлениях (частота и количество), а также шкал качества сна, дневной сонливости, депрессии, суицидальности, импульсного управления. Переносимость планируется определять по количеству субъектов, распределенных по группам, в процентах, которые завершат испытание. После 12-недельного испытания определение индексов UPDRS и 35 оценку клинической безопасности планируется проводить каждые 2-4 недели. При помощи первичного анализа эффективности планируется сравнивать группы, которым вводили активную дозу и плацебо, с использованием смешанной модели повторных измерений (MMRM).

40 (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для применения для лечения болезни Паркинсона, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и комбинацию прамипексола и разагилина с фиксированными дозами, причем указанная комбинация с фиксированными дозами содержит от 0,05 до 1,0 мг прамипексола и от 0,055 до 1,0 мг разагилина, при 45 этом доза прамипексола ниже дозы разагилина.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что мольное отношение прамипексола к разагилину выбрано из диапазона 1:1,1-1:20; 1:1,1-1:10; 1:1,1-1:5; 1:1,1-1:3 или 1:1,1-1:2.

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что указанная комбинация с фиксированными дозами содержит от 0,1 до 0,6 мг прамипексола и от 0,1 до 0,75 мг разагилина.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, представляющая собой состав для

⁵ перорального введения.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанные прамипексол и разагилин входят в состав с пролонгированным высвобождением.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5 в виде монолитной матрицы; таблетки,

¹⁰ предпочтительно двух- или многослойной таблетки, матричной таблетки, распадающейся таблетки, растворимой таблетки или жевательной таблетки; капсулы или саше, предпочтительно заполненных гранулами, зернами, шариками или пеллетами; или системы депо на основе биоразлагаемого полимера, такого как поли(D,L-лактид) (ПЛА), полигликолид (ПГА) и сополимер D,L-лактида и гликолида (ПЛГА).

¹⁵ 7. Фармацевтическая композиция по п. 6, представляющая собой состав для перорального введения.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, содержащая пеллеты с пролонгированным высвобождением, содержащие:

(i) инертное ядро пеллеты;

²⁰ (ii) слой лекарственного средства, включающий указанное ядро пеллеты, причем указанный слой лекарственного средства содержит активный агент, содержащий прамипексол, разагилин, или оба указанных вещества, или их фармацевтически приемлемые соли, необязательно подходящим образом смешанный со связывающим агентом и/или пленкообразующим полимером и необязательно дополнительно

²⁵ смешанный с агентом, способствующим скольжению;

(iii) необязательно изолирующий/защитный подпокровный слой, включающий указанный слой лекарственного средства; и

(iv) слой покрытия с пролонгированным высвобождением, включающий указанный подпокровный слой, если он присутствует, или указанный слой лекарственного средства.

³⁰ 9. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанный подпокровный слой содержит пленкообразующий полимер и, необязательно, агент, способствующий скольжению.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, отличающаяся тем, что указанный слой покрытия с пролонгированным высвобождением содержит:

³⁵ (i) по меньшей мере один pH-независимый полимер и, необязательно, порообразующий агент, причем пеллета с пролонгированным высвобождением имеет pH-независимые характеристики высвобождения *in vitro*;

(ii) pH-независимый полимер, гидрофильный полимер-модулятор высвобождения и, необязательно, гидрофобный или гидрофильный пластификатор и/или агент,

⁴⁰ способствующий скольжению; или

(iii) смесь pH-зависимого полимера кишечнорастворимого покрытия и pH-независимого полимера, причем пеллета с пролонгированным высвобождением имеет характеристики высвобождения *in vitro* примерно нулевого порядка при значении pH не более 7,4.

⁴⁵ 11. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что:

(i) указанный связывающий агент представляет собой поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), микрокристаллическую целлюлозу или их комбинацию;

(ii) указанный пленкообразующий полимер представляет собой ПВП, ГПМЦ, ГПЦ, микрокристаллическую целлюлозу или их комбинацию и

(iii) указанный агент, способствующий скольжению, представляет собой тальк, коллоидный диоксид кремния, глицерилмоностеарат или их комбинацию.

5 12. Фармацевтическая композиция по п. 9, отличающаяся тем, что:

(i) указанный рН-независимый полимер представляет собой этилцеллюлозу, сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида

10 триметиламмонийэтилметакрилата в соотношении 1:2:0,2 соответственно, сополимер этилакрилата, метилметакрилата и хлорида

15 триметиламмонийэтилметакрилата в соотношении 1:2:0,1 соответственно, сополимер этилакрилата и метилметакрилата в соотношении 2:1 соответственно или их комбинацию;

(ii) указанный рН-зависимый полимер кишечнорастворимого покрытия представляет собой

20 сополимер метилакриловой кислоты и метилметакрилата в соотношении 1:2 соответственно,

сополимер метилакриловой кислоты и этилакрилата в соотношении 1:1 соответственно, граffт-сополимер полиэтиленгликоля с поливиниловым спиртом, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (ФГПМЦ),

25 альгинаты,

карбоксиметилцеллюлозу или их комбинацию;

(iii) указанный порообразующий агент представляет собой ПВП, ПЭГ, ГПМЦ, ГПЦ, метилцеллюлозу, 1,2-пропиленгликоль, лактозу, сахарозу, тальк или их комбинацию;

(iv) указанный гидрофильный полимер-модулятор высвобождения представляет

25 собой ГПМЦ, ГПЦ, ПВП, ПЭГ или их комбинацию; и

(v) указанный пластификатор представляет собой дибутилсебакат; дибутилфталат; сложные эфиры лимонной кислоты, такие как триэтилцитрат и триацетин; пропиленгликоль; низкомолекулярные поли(алкиленоксины), такие как ПЭГ, поли(пропиленгликоли) и поли(этилен-/пропиленгликоли) или их комбинацию.

30 13. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанная пеллета с пролонгированным высвобождением содержит:

(i) инертное ядро пеллеты; лекарственный слой, содержащий указанный активный агент в смеси с ПВП, применяемым в качестве пленкообразующего полимера/ связывающего агента, и высокодисперсным тальком, применяемым в качестве агента,

35 способствующего скольжению; и слой покрытия с пролонгированным высвобождением (ER), содержащий этилцеллюлозу в качестве рН-независимого полимера и ПЭГ в качестве порообразующего агента, причем количество указанного пленкообразующего полимера/связывающего агента составляет до 90% по массе от общей массы слоя лекарственного средства или от 0,5 до 20% по массе от общей массы пеллеты; количество

40 указанного агента, способствующего скольжению, составляет до 30% по массе от общей массы слоя лекарственного средства или от 0,1 до 10% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного рН-независимого полимера составляет от 50 до 90% по массе от общей массы слоя ER-покрытия или от 10 до 30% по массе от общей массы пеллеты и количество указанного порообразующего агента составляет от 1 до 20% по массе от

45 общей массы слоя ER-покрытия или от 0,1 до 10% по массе от общей массы пеллеты; или

(ii) инертное ядро пеллеты; слой лекарственного средства, содержащий указанный активный агент в смеси с ПВП, применяемым в качестве пленкообразующего полимера/

связывающего агента, и высокодисперсным тальком, применяемым в качестве агента, способствующего скольжению; изолирующий/защитный подпокровный слой, содержащий ПВП в качестве пленкообразующего полимера; и слой ER-покрытия, содержащий этилцеллюзу в качестве рН-независимого полимера, ПЭГ в качестве порообразующего агента и высокодисперсный тальк в качестве агента, способствующего скольжению, причем количество указанного пленкообразующего полимера/связывающего агента, входящего в состав указанного слоя лекарственного средства, составляет до 90% по массе от общей массы слоя лекарственного средства или от 0,5 до 20% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного агента, способствующего скольжению, входящего в состав указанного слоя лекарственного средства, составляет до 30% по массе от общей массы слоя лекарственного средства или от 0,1 до 10% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного пленкообразующего полимера, входящего в состав указанного подпокровного слоя, составляет до 100% по массе от общей массы подпокровного слоя или от 0,5 до 20% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного рН-независимого полимера составляет от 50 до 90% по массе от общей массы слоя ER-покрытия или от 10 до 30% по массе от общей массы пеллеты; количество указанного порообразующего агента составляет от 1 до 20% по массе от общей массы слоя ER-покрытия или от 0,1 до 10% по массе от общей массы пеллеты и количество указанного агента, способствующего скольжению, входящего в состав указанного слоя ER-покрытия, составляет от 0,1 до 20% по массе от общей массы слоя ER-покрытия или от 0,1 до 10% по массе от общей массы пеллеты.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 7-13, отличающаяся тем, что указанные пеллеты с пролонгированным высвобождением смешаны с одним или более подходящими вспомогательными веществами и либо они помещены в капсулу, либо спрессованы в таблетку, и при этом указанная капсула или таблетка содержит пеллеты с пролонгированным высвобождением, содержащие прамипексол, и пеллеты с пролонгированным высвобождением, содержащие разагилин, или пеллеты с пролонгированным высвобождением, содержащие прамипексол и разагилин.

15. Способ получения состава с пролонгированным высвобождением, содержащего комбинацию прамипексола и разагилина или их фармацевтически приемлемых солей с фиксированными их дозами, где указанная комбинация с фиксированными дозами содержит от 0,05 до 1,0 мг прамипексола и от 0,055 до 1,0 мг разагилина, и способ включает стадии:

(i) растворения активного агента, содержащего прамипексол, разагилин или оба указанных вещества, в подходящей системе растворителей с получением однородной суспензии;

(ii) нанесения покрытия суспензии, полученной на стадии (i), на инертные пеллеты, такие как инертные зерна нонпарель;

(iii) нанесения на пеллеты, полученные на стадии (ii), слоя покрытия с пролонгированным высвобождением, который обеспечивает пролонгированное высвобождение указанных прамипексола и разагилина, с получением тем самым указанного состава с пролонгированным высвобождением;

(iv) смешения пеллет с покрытием, полученных на стадии (iii), с подходящим вспомогательным веществом и

(v) заполнения капсул указанным составом с пролонгированным высвобождением или прессования указанного состава с пролонгированным высвобождением в таблетки, причем указанные капсулы или таблетки имеют отношение пеллет, содержащих

прамипексол, к пеллетам, содержащим разагилин, выбранное из диапазона 1:1,1-1:20; 1:1,1-1:10; 1:1,1-1:5; 1:1,1-1:3 или 1:1,1-1:2; или указанные капсулы или таблетки содержат пеллеты, содержащие прамипексол и разагилин в отношении, выбранном из диапазона 1:1,1-1:20, 1:1,1-1:10, 1:1,1-1:5, 1:1,1-1:3 или 1:1,1-1:2, с получением тем самым состава с 5 пролонгированным высвобождением, содержащего комбинацию прамипексола и разагилина с фиксированными их дозами.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный активный агент из стадии (i) или его фармацевтически приемлемая соль подходящим образом смешан(а) со связывающим агентом и/или агентом, способствующим скольжению.

10 17. Способ по п. 15, дополнительно включающий нанесение изолирующего/защитного подпокровного слоя на пеллеты, содержащие разагилин, пеллеты, содержащие прамипексол, или пеллеты, содержащие прамипексол и разагилин, полученные на стадии (ii), с получением пеллет, покрытых указанным изолирующим/защитным подпокровным слоем.

15 18. Способ по п. 17, дополнительно включающий нанесение на пеллеты, покрытые изолирующим/защитным подпокровным слоем, слоя покрытия с пролонгированным высвобождением, который обеспечивает пролонгированное высвобождение указанных прамипексола и разагилина, с получением тем самым пеллет, покрытых слоем покрытия с пролонгированным высвобождением, и получением указанного состава с 20 пролонгированным высвобождением.

19. Способ по п. 18, дополнительно включающий смешение указанных пеллет, покрытых слоем с пролонгированным высвобождением, с подходящим вспомогательным веществом.

25

30

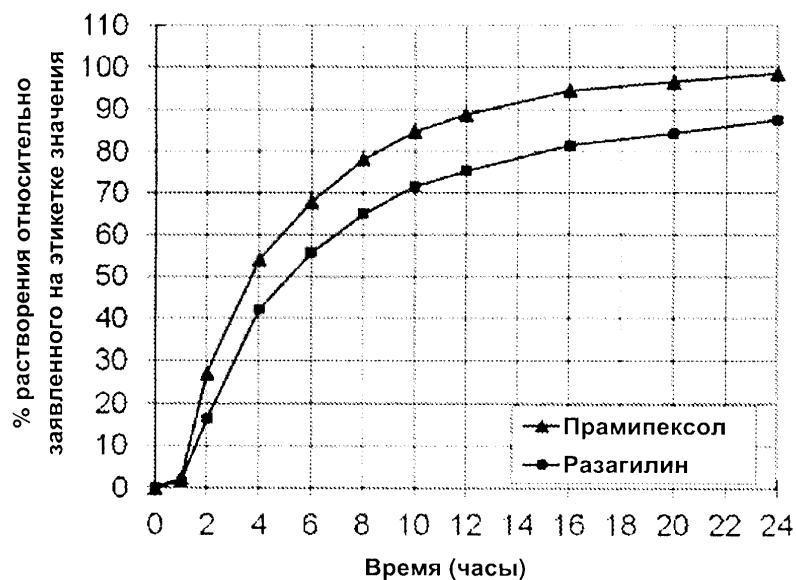
35

40

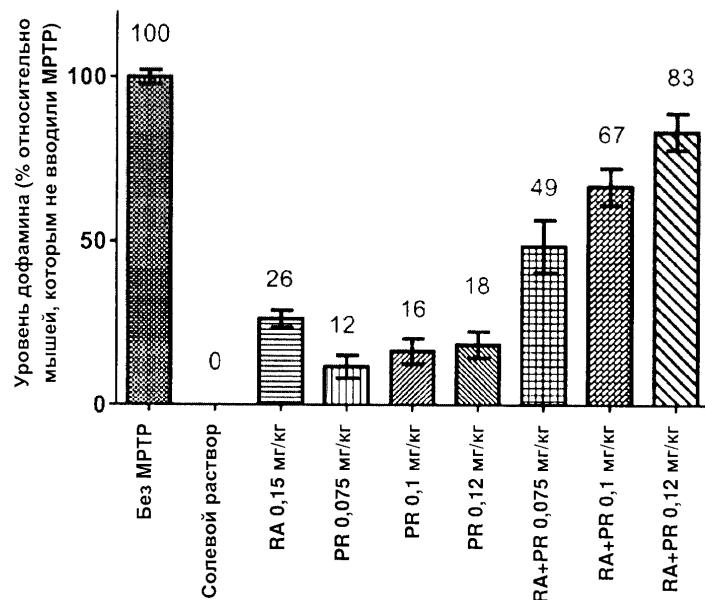
45

1/2

Фиг. 1

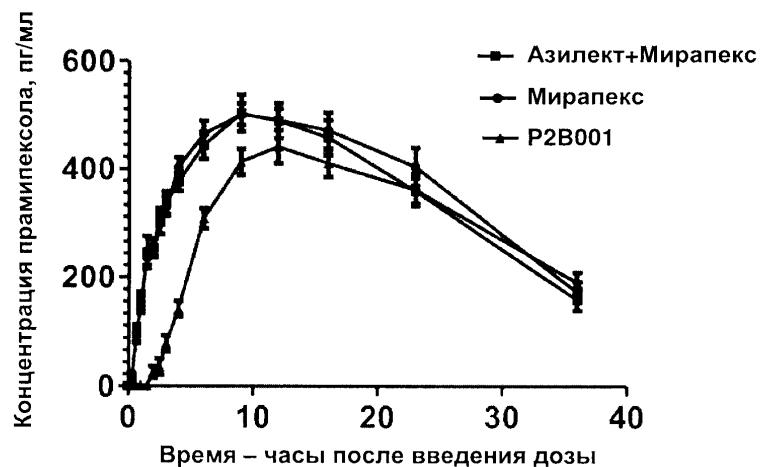


Фиг. 2



2/2

Фиг. 3А



Фиг. 3В

