

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036784**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.21

(21) Номер заявки
201990129

(22) Дата подачи заявки
2016.08.18

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(54) **ТАБЛЕТИРОВАННЫЙ СОСТАВ С УЛУЧШЕННЫМ ПРОФИЛЕМ РАСТВОРЕНИЯ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

(43) **2019.05.31**

(86) **PCT/TR2016/050292**

(87) **WO 2018/034626 2018.02.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИЛЬКО ИЛАЧ САНАЙИ ВЕ
ТИДЖАРЕТ АНОНИМ ШИРКЕТИ
(TR)**

(56) WO-A1-2009098661
EP-A1-2308487

(72) Изобретатель:
**Онджель Хатидже, Чапан Йилмаз,
Пынарбашлы Онур, Акансель
Сибель, Саррачоглу Нагехан (TR)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической комбинации фиксированных доз, таблетки с немедленным высвобождением, содержащей леводопу, карбидопу и энтакапон или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты, характеризующейся тем, что энтакапон обладает свойством, которое заключается в очень быстром растворении вследствие применения распределения частиц с малым размером. Также леводопу и карбидопу гранулируют вместе для получения гранулы с одинаковым количеством содержимого и энтакапон гранулируют отдельно с целью облегчения получения фармацевтической комбинации в виде таблетки.

B1

036784

036784

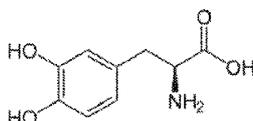
B1

Область техники

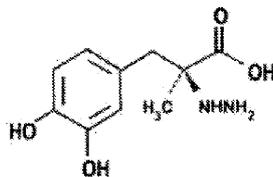
Настоящее изобретение относится к разработке фармацевтической комбинации фиксированных доз леводопы, карбидопы и энтакапона или их солей, где посредством применения распределения частиц с малым размером энтакапон демонстрирует профиль очень быстрого растворения. Данное изобретение также относится к экономически эффективному, с минимальными затратами времени, способу получения таблетки с немедленным высвобождением, содержащей леводопу, карбидопу и энтакапон, с применением гранулы с одинаковым количеством содержимого. Настоящее изобретение относится к способу получения указанной таблетки. Композиция по настоящему изобретению проявляет биоэквивалентность в отношении коммерчески доступного состава, содержащего комбинацию леводопы, карбидопы и энтакапона, представленного на рынке под торговым названием Stalevo200®.

Уровень техники

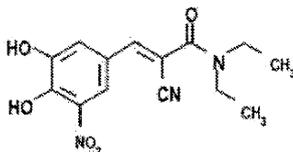
Леводопа, ароматическая аминокислота, представляет собой белое кристаллическое соединение. Слаборастворимая в воде, но растворимость увеличивается при показателе pH, составляющем менее 3, и показателе pH, составляющем более 8. Она классифицируется как класс I, с высокой растворимостью и высокой проникающей способностью, в соответствии с Биофармацевтической системой классификации (BCS). Она обозначена химически как (+L- α -амино- β -(3,4-дигидроксibenзол))пропановая кислота. Ее эмпирическая формула представляет собой $C_9H_{11}NO_4$, и ее структурная формула представляет собой



Карбидопа, ингибитор декарбокислирования ароматической аминокислоты, представляет собой белое кристаллическое соединение. Слаборастворимая в воде, но легко растворяется в разбавленных минеральных кислотах, растворимость увеличивается при показателе pH, составляющем более 7. В соответствии с BCS растворимость карбидопы считается высокой. Она обозначена химически как (-)-L-(α -гидразино-(α -метил- β -(3,4-дигидроксibenзол)))пропановая кислота. Ее эмпирическая формула представляет собой $C_{10}H_{14}N_2O_4$, и ее структурная формула представляет собой



Энтакапон представляет собой ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (COMT) и желтый кристаллический порошок. Его применяют в лечении болезни Паркинсона в качестве дополнения к терапии леводопой/карбидопой. Он практически нерастворим в воде, однако, растворимость немного выше при показателе pH, составляющем более 7. Он относится к классу IV (лекарственные средства с низкой растворимостью - низкой проникающей способностью) в соответствии с BCS и создает проблемы, связанные с низкой растворимостью, низкой скоростью растворения и, следовательно, биологической доступностью. Химическое название энтакапона представляет собой (E)-2-циано-3-(3,4-дигидрокси-5-нитрофенил)-N,N-диэтил-2-пропенамид. Его эмпирическая формула представляет собой $C_{14}H_{15}N_3O_5$, и его структурная формула представляет собой



В патентном документе US 20080051459 раскрыт способ лечения болезни Паркинсона, включающий введение фармацевтически эффективного количества композиции, содержащей леводопу.

Энтакапон описан в патенте США №5446194 как ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (COMT). Энтеральный и парентеральный пути введения энтакапона рассмотрены в патенте США № 5446194.

В патентном документе US 4963590 представлена фармацевтическая композиция, содержащая энтакапон и фармацевтически приемлемый носитель.

В патентном документе US 2007/0275060 раскрыта таблетка с пролонгированным высвобождением, содержащая композицию с пролонгированным высвобождением, содержащую леводопу; и композицию с немедленным или быстрым высвобождением, содержащую карбидопу.

В патентах США № 6500867 и № 6797732 раскрыты твердые композиции в форме таблетки для перорального применения, содержащие энтакапон, леводопу и карбидопу, или их фармацевтически приемлемые соли, или гидраты и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В патентных документах US 7094427 и US 20040166159 раскрыта композиция, содержащая компо-

мент с немедленным высвобождением и пролонгированным высвобождением.

В WO07/073702 раскрыта многослойная таблетка, обеспечивающая три различных профиля высвобождения.

Применяемый в данном документе термин 'комбинация фиксированных доз (FDC)' относится к комбинации двух или более активных фармацевтических ингредиентов (API), объединенных в одной лекарственной форме, которую производят и распространяют в фиксированных дозах, такой как таблетка или лекарственная форма для перорального применения.

Медицинские препараты для лечения болезни Паркинсона необходимо принимать несколько раз в день для отсутствия симптомов у пациентов. Следовательно, соблюдение пациентом режима лечения может быть значительно улучшено посредством применения комбинации фиксированных доз энтакапона, леводопы и карбидопы вместо применения двух разных таблеток, т. е. таблетки, содержащей энтакапон, и таблетки, содержащей леводопу-карбидопу, несколько раз в день. Это особенно важно для пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, с тремором и пациентов пожилого возраста.

Тройная комбинация леводопы, карбидопы и энтакапона является доступной в виде композиции с немедленным высвобождением в шести различных дозах. Например, Stalevo 50 (содержащий 12,5 мг карбидопы, 50 мг леводопы и 200 мг энтакапона), Stalevo 75 (содержащий 18,75 мг карбидопы, 75 мг леводопы и 200 мг энтакапона), Stalevo 100 (содержащий 25 мг карбидопы, 100 мг леводопы и 200 мг энтакапона), Stalevo 125 (содержащий 31,2575 мг карбидопы, 125 мг леводопы и 200 мг энтакапона), Stalevo 150 (содержащий 37,5 мг карбидопы, 150 мг леводопы и 200 мг энтакапона) и Stalevo 200 (содержащий 50 мг карбидопы, 200 мг леводопы и 200 мг энтакапона).

В EP 2252284 B1 раскрыта одна доза фармацевтической композиции для перорального применения, содержащей комбинацию энтакапона, леводопы и карбидопы или их солей вместе с одним или несколькими сахароспиртами; где энтакапон совместно микронизирован с одним или несколькими сахароспиртами.

В патентном документе US 2009/0155369 A1 раскрыта твердая фармацевтическая композиция для перорального приема, содержащая энтакапон, леводопу и карбидопу или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты, характеризующаяся тем, что энтакапон или его фармацевтически приемлемая соль находится в форме гранул, и тем, что леводопа и карбидопа не образуют часть гранул, содержащих энтакапон. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что данный состав должен быть в форме двухслойной таблетки для обеспечения достаточной устойчивости.

В патентном документе US6500867 B1 упомянута твердая композиция в форме таблетки для перорального применения, содержащая фармакологически эффективные количества энтакапона, леводопы и карбидопы или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты, где значительная часть карбидопы или ее фармацевтически приемлемой соли или гидрата отделена от энтакапона и леводопы или их фармацевтически приемлемых солей или гидратов в таблетке, и содержащая по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, представляющее собой сахароспирт, или крахмал, или сахароспирт и крахмал. Был найден способ увеличить биологическую доступность карбидопы из твердой композиции для перорального применения, содержащей энтакапон, леводопу и карбидопу, который предусматривает добавление карбидопы отдельно, например, посредством гранулирования сначала леводопы и энтакапона вместе и затем добавления карбидопы к этим гранулам отдельно.

Данная комбинация представлена на рынке в шести различных дозах, как указано выше. Получение шести различных доз с помощью способа производства, описанного в патентном документе US 6500867 B1, создает некоторые трудности при получении каждой гранулы для каждой дозы состава.

Что касается проблем растворимости энтакапона, он относится к классу IV в соответствии с Биофармацевтической системой классификации (BCS) и создает проблемы, связанные с низкой растворимостью, низкой скоростью растворения и, следовательно, биологической доступностью.

Следовательно, по-прежнему существует необходимость в разработке фармацевтических композиций, которые включают леводопу, карбидопу и энтакапон, для предложения нового хода для решения проблемы растворимости энтакапона при сохранении достаточной устойчивости и создании способа, который можно применять на промышленном уровне просто и экономически эффективно.

Описание изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтических композиций, содержащих леводопу, карбидопу и энтакапон или их соли, для перорального введения с целью решить проблему растворимости энтакапона с применением исходного вещества с малым размером частиц при сохранении достаточной физической устойчивости. Кроме того, целью настоящего изобретения является обеспечение экономически эффективного способа с минимальными затратами времени посредством применения гранулы с одинаковым количеством содержимого для получения указанных фармацевтических композиций, в частности таблеток, посредством способа, который можно применять на промышленном уровне с низкими затратами энергии и при котором активный ингредиент не подвергается агрессивным условиям состава, которые могут привести к потере устойчивости продукта.

Энтакапон, применяемый в качестве активного фармацевтического ингредиента, является практически нерастворимым в воде. Термин 'практически нерастворимый в воде' относится к растворимости,

составляющей приблизительно более 10000 частей растворителя, необходимого для растворения одной части лекарственного средства. Из-за данного свойства растворение продукта и биологическая доступность всегда являются проблемой при разработке продукта, входящего в состав.

Из-за плохой растворимости скорость растворения энтакапона может быть лимитирующим фактором для абсорбции энтакапона в желудочно-кишечном тракте. С целью облегчить абсорбцию у пациента в лекарственных формах по настоящему изобретению предпочтительно применять энтакапон, характеризующийся определенным уменьшенным размером частиц. Частицы энтакапона, характеризующиеся уменьшенным размером, однако, имеют свойство обуславливать проблемы в производстве, такие как плохая текучесть и агломерация, которые могут привести к нарушению однородности состава.

Размер частицы оказывает сильное влияние почти на каждую стадию в производстве таблеток, включая смешивание, грануляцию, прессование и покрытие оболочкой. Кроме того, выполнимость производства таблетки, скорость растворения, которая является пропорциональной площади поверхности лекарственных средств, в значительной мере зависит от распределения частиц по размеру для лекарственного средства.

Тест на распределение частиц по размеру применяют с помощью способа лазерной дифракции в сухой дисперсной системе (Malvern Mastersizer-2000, одномодальное распределение с узким диапазоном). С помощью лазерной дифракции измеряют распределение частиц по размеру посредством измерения углового изменения интенсивности света, рассеянного при прохождении лазерного луча через диспергированный образец в виде частиц. Большие частицы рассеивают свет под малыми углами относительно лазерного луча, и малые частицы рассеивают свет под большими углами. Данные интенсивности углового рассеивания затем анализируют для расчета размера частиц, ответственных за создание диаграммы рассеивания с применением теории Ми рассеивания света. Размер частицы указывают как объемный эквивалент диаметра сферы.

Общий подход к определению ширины распределения состоит в указании трех значений по оси x в виде d_{10} , d_{50} и d_{90} . Значение d_{50} , названное медианным, было определено как диаметр, где 50% распределения предусматривают значение ниже данного значения. Подобным образом значение d_{90} было определено как 90% распределения, которые предусматривают значение ниже данного значения, и 10% совокупности предусматривают значение ниже d_{10} .

В настоящем изобретении применяют два различных исходных вещества, содержащих энтакапон, имеющих различное распределение частиц по размеру. Ниже указаны результаты распределения частиц по размеру для применяемого активного вещества, энтакапона, полученные посредством измерения с помощью способа лазерной дифракции в сухой дисперсной системе (Malvern Mastersizer-2000, одномодальное распределение с узким диапазоном).

	d10	d50	d90
Энтакапон A1	0,939 мкм	2,047 мкм	5,196 мкм
Энтакапон A2	9,578 мкм	15,106 мкм	41,269 мкм

Потенциальные проблемы, связанные с нерастворимостью активного вещества, представляющего собой энтакапон, могут быть решены авторами настоящего изобретения посредством применения частиц энтакапона, характеризующихся конкретным размером, а также с помощью подходящего способа получения лекарственной формы для перорального применения.

В настоящем изобретении медианное распределение частиц по размеру (d_{50}) для энтакапона составляет менее 5 мкм, предпочтительно приблизительно 2 мкм, таким образом решаются проблемы, связанные с растворимостью и биологической доступностью энтакапона, но это обуславливает ухудшение свойств текучести энтакапона. При рассмотрении всех доз процентное содержание энтакапона является большим при низких концентрациях и, следовательно, является необходимым для улучшения текучести энтакапона. Следовательно, энтакапон гранулируют с фармацевтически подходящими вспомогательными веществами посредством влажного гранулирования. Влажное гранулирование также улучшает растворимость энтакапона.

Комбинация леводопы, карбидопы и энтакапона имеет на рынке шесть различных доз. Когда леводопу и энтакапон гранулируют вместе с подходящими вспомогательными веществами и гранулы карбидопы добавляют к таким гранулам отдельно, гранулирование следует проводить отдельно для каждой из шести различных доз. Такая ситуация является времязатратной для промышленного производства.

Для достижения цели настоящего изобретения, которая заключается в разработке экономически эффективного способа с минимальными затратами времени, который предусматривает техническое качество продукта, следует применять гранулу с одинаковым количеством содержимого вместо получения гранул отдельно для каждой дозы. Доза энтакапона в данном составе является фиксированной, как показано в таблице ниже, и также леводопы и карбидопы имеют фиксированное отношение 4 к 1 при условии, что доза варьируется. Используя данную ситуацию, авторы настоящего изобретения разработали новую модель процесса с применением гранулы с одинаковым количеством содержимого.

Леводопа (мг)	Карбидопа (мг)	Энтакапон (мг)
200	50	200
150	37,5	200
125	31,25	200
100	25	200
75	18,75	200
50	12,5	200

В настоящем изобретении леводопу и карбидопу гранулируют вместе с подходящими вспомогательными веществами с помощью методики влажного гранулирования, и энтакапон гранулируют отдельно. Две такие гранулы представляют собой гранулы с одинаковым количеством содержимого для шести доз фармацевтического продукта. Необходимое количество дозы, пропорциональной грануле, содержащей леводопу - карбидопу, для каждой дозы, смешивают с гранулой, содержащей энтакапон, которая имеет фиксированную дозу. Данный способ производства облегчает производство всей дозы и валидацию процесса. Следовательно, шесть различных доз получают эффективным способом с предотвращением потери во времени и производственных затрат по сравнению со способами получения, при которых гранулирование леводопы и карбидопы осуществляют вместе.

Вследствие применения данного способа, который предусматривает состав единичной дозы с одинаковым количеством содержимого и процесс влажного гранулирования для всех доз, уменьшаются производственные затраты и время. Без необходимости в отдельной валидации процесса для каждой дозы достаточно валидации процесса в отношении гранулы с одинаковым количеством содержимого.

В дополнительном варианте осуществления леводопу, карбидопу и энтакапон гранулируют с фармацевтически приемлемыми разбавителями, наполнителями, разрыхлителями и связующими веществами.

В предпочтительных вариантах осуществления данного изобретения твердая лекарственная форма представляет собой таблетку, предпочтительно таблетку, покрытую пленочной оболочкой. Количество леводопы, карбидопы и энтакапона составляет от 50 до 200 мг, от 12,5 до 50 мг и 200 мг соответственно.

Композиция в форме таблетки в соответствии с настоящим изобретением обычно содержит от 30 до 75 вес.%, предпочтительно от 50 до 60 вес.%, активных ингредиентов; от 1 до 10 вес.%, предпочтительно от 3 до 5 вес.%, связующего вещества для влажного гранулирования; от 0 до 80 вес.%, предпочтительно от 15 до 40 вес.%, разбавителей и от 0 до 30 вес.%, предпочтительно от 5 до 15 вес.%, разрыхлителя.

Примеры подходящих связующих веществ включают без ограничения одно или несколько из крахмала, камедей, предварительно желатинизированного крахмала, поливинилпирролидона (PVP), коповидона, производных целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза и их соли.

Примеры подходящих разбавителей включают без ограничения одно или несколько из лактозы, моногидрата лактозы, маннита, сахарозы, мальтодекстрина, декстрина, мальтита, сорбита, ксилита, порошкообразной целлюлозы, целлюлозной камеди, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, фосфата кальция или карбоната металла.

Примеры подходящих смазывающих веществ включают без ограничения одно или несколько из талька, стеарата магния, стеарата кальция, полиэтиленгликоля, гидрогенизированных растительных масел, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия.

Примеры подходящих разрыхлителей включают без ограничения одно или несколько из крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, крахмалгликолята натрия и полакрилина калия.

Пример 1

Покрытые пленочной оболочкой таблетированные составы, содержащие леводопу-карбидопу-энтакапон, являются представителями предпочтительных композиций по настоящему изобретению. Пример 1 получен в соответствии с составом единичной дозы, указанным ниже.

Таблица 1. Состав единичной дозы покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих леводопу-карбидопу-энтакапон

Ингредиенты	(%)
Сердцевина таблетки	
Леводопа	25,00
Энтакапон	25,00
Моногидрат карбидопы	6,80
Повидон	5,00
Крахмал	12,70
Маннит	9,00
Кроскармеллоза натрия	15,00
Стеарат магния	1,50
Сумма	100,00
Покрытие пленочной оболочкой	2,00

Процедура. Леводопу, карбидопу, повидон, крахмал, кроскармеллозу натрия и маннит предварительно смешивали и гранулировали с применением воды. Затем влажные гранулы просеивали и высушивали. После этого высушенные гранулы просеивали.

Энтакапон, маннит, крахмал и кроскармеллозу натрия гранулировали с применением водного раствора повидона. Затем влажные гранулы просеивали и высушивали. После этого высушенные гранулы просеивали. Полученные гранулы, содержащие леводопу-карбидопу, смешивали с гранулами, содержащими энтакапон. И затем добавляли стеарат магния и в конечную смесь вводили смазывающее вещество.

Тестирование эффекта распределения частиц по размеру в отношении растворения таблеток осуществляли посредством применения двух различных распределений частиц по размеру для энтакапона с таким же составом единичной дозы, описанным выше, особенно энтакапона А1, характеризующегося медианным распределением частиц по размеру $d(50)$, составляющим 2 мкм, и энтакапона А2, характеризующегося медианным распределением частиц по размеру ($d50$), составляющим 15 мкм.

Профили растворения

С помощью тестирования растворения измеряли часть (%) леводопы, карбидопы и энтакапона, которая высвобождалась из таблетки и растворялась в среде растворения при указанных условиях растворения в течение 60 мин. Профили растворения продуктов по настоящему изобретению, содержащих леводопу, карбидопу и энтакапон сравнивали с профилями растворения эталонных продуктов, содержащих леводопу, карбидопу и энтакапон при указанных условиях растворения.

Среда растворения для энтакапона (FDA): рН 5,5, устройство I (вращающаяся корзинка), фосфатный буфер, 900 мл, 125 об/мин.

Среда растворения для леводопы и карбидопы (FDA): рН 1,2, устройство I (вращающаяся корзинка), 0,1 н. HCl, 750 мл, 50 об/мин.

Настоящее изобретение дополнительно объясняется с помощью испытания двух частиц энтакапона различного размера, которые предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения. Таблетки, полученные с использованием энтакапона А2, характеризующегося медианным распределением частиц по размеру $d(50)$, составляющим приблизительно 15 мкм, демонстрируют профиль растворения, сходный с профилем растворения энтакапона таблетки Stalevo® 200, покрытой пленочной оболочкой (Orion Corporation®). При этом таблетки, полученные в примере 1 с использованием энтакапона А2, характеризующегося медианным распределением частиц по размеру $d(50)$, составляющим приблизительно 2 мкм, дают профиль очень быстрого растворения энтакапона, что не является ожидаемым результатом из-за его проблем с растворимостью. Композиция характеризуется таким профилем растворения, при котором по меньшей мере 85% энтакапона высвобождается в течение 15 мин, при этом скорость высвобождения измеряется в устройстве I (USP, растворение, вращающаяся корзинка, 125 об/мин) с применением 900 мл фосфатного буфера с показателем рН, составляющим 5,5, при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Данные по растворению можно увидеть в табл. 1, и профиль растворения представлен на фигуре. Очень быстрое растворение активного вещества можно определить как растворение $\geq 85\%$ вещества в период времени ≤ 15 мин.

Применение энтакапона А1, характеризующегося медианным распределением частиц по размеру ($d50$), составляющим приблизительно 2 мкм, дает неожиданный эффект в отношении свойства растворения энтакапона. Потенциальные проблемы, связанные с нерастворимостью активного вещества, представляющего собой энтакапон, могут быть решены посредством применения энтакапона, характеризующегося медианным распределением частиц по размеру ($d50$), составляющим не более 5 мкм, особенно

составляющим приблизительно 2 мкм.

Таблица 2. Сравнительные данные по растворению Stalevo 200® по сравнению с тестовым продуктом, полученным в примере 1 с использованием энтакапона A1, по сравнению с тестовым продуктом, полученным в примере 1 с использованием энтакапона A2 (Растворение в устройстве I (USP, растворение, вращающаяся корзинка, 125 об/мин) с применением 900 мл фосфатного буфера с показателем pH, составляющим 5,5, при 37°C + 0,5°C)

Продукт	% высвобождения				
	10 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
Stalevo 200® (Orion Corporation)	24,24	51,82	89,17	94,90	97,20
Тестовый продукт, энтакапон A1 (d(50)=2 мкм)	72,54	88,90	94,62	97,88	98,91
Тестовый продукт, энтакапон A2 (d(50)=15 мкм)	18,60	45,31	89,93	96,33	98,67

Хотя известно, что уменьшение размера частиц приводит к увеличению растворимости и биологической доступности, такие параметры не всегда являются достаточными. Например, биологическая доступность микронизированного прогестерона не является достаточной и должна быть улучшенной, например, с помощью дисперсии в карнаубеком воске. Такая методика описана в международной публикации № (PCT) WO 8902742. Таким образом, оказывается, что свойства вещества, обработанного с помощью микронизации или измельчения, в частности его растворимость и его биологическая доступность, не являются прогнозируемыми и могут быть получены противоречивые результаты. Хотя разница между 15 мкм и 2 мкм не является слишком большой, в настоящем изобретении наблюдали существенное отличие между двумя такими размерами частиц касательно их растворимости и профилей растворения.

Что касается механизма лекарственного средства, леводопа представляет собой ближайший предшественник допамина. Энтакапон представляет собой селективный обратимый ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (COMT), который увеличивает биологическую доступность леводопы. Valkovic P. (2005) указывает на то, что ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT) могут предотвращать индуцированное леводопой увеличение концентраций гомоцистеина посредством уменьшения О-метилирования леводопы. Keranen, T. (1993) утверждает, что биохимические эффекты энтакапона *in vivo* указывают на то, что он является перорально активным ингибитором COMT и что он может улучшить терапевтическую эффективность леводопы в отношении болезни Паркинсона. Как можно понять, энтакапон улучшает симптоматическую эффективность леводопы. В соответствии с настоящим изобретением для таблеток, полученных с помощью процедуры из примера 1 с использованием энтакапона A1, характеризующегося распределением частиц по размеру d(50), составляющим приблизительно 2 мкм, получают очень быстрые профили растворения, такие что по меньшей мере 85% энтакапона высвобождается в течение 15 мин. Данная ситуация может способствовать улучшению эффективности леводопы в большей мере из-за более высокой концентрации энтакапона в исходные моменты времени. Данная высокая концентрация энтакапона может уменьшить О-метилирование леводопы более эффективно. Свойство энтакапона, которое заключается в очень быстром растворении, может также пролонгировать и усилить терапевтическую эффективность леводопы в отношении болезни Паркинсона. Также результаты биоэквивалентности легко демонстрируют, что в случае настоящего изобретения с очень быстро растворяющимся энтакапоном t_{max} достигается раньше, чем в случае Stalevo 200®, что является другим техническим результатом свойства, которое заключается в очень быстром растворении (t_{max} для Stalevo 200®: 1,69±1,13, t_{max} для тестового продукта: 1,38±1,12).

Исследования биоэквивалентности проводили между Stalevo 200® и композицией по настоящему изобретению. Исследование контролировали касательно C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}). Настоящее изобретение является биоэквивалентным эталонному продукту, представляющему собой коммерчески доступную комбинацию леводопы, карбидопы, энтакапона (Stalevo 200®).

В патентных документах US 2009/0155369 A1 и US6500867 B1 упоминается проблема устойчивости таблеток, содержащих леводопу, карбидопу и энтакапон. В дополнительном аспекте настоящего изобретения стандартная лекарственная форма состава в соответствии с настоящим изобретением является физически и химически устойчивой. Устойчивость таблеток можно измерить при условиях ускоренного хранения, а также при условиях длительного хранения в течение периодов, составляющих несколько

недель. Эксперименты можно выполнять при различных значениях температуры и влажности. Фармацевтические композиции для перорального применения по настоящему изобретению, которые получены в соответствии с примером 1, подвергали испытаниям устойчивости методом "ускоренного старения" при условиях, составляющих $40\pm 2^\circ\text{C}$, $75\pm 5\%$ RH. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что данный продукт является устойчивым в условиях ускоренного старения, составляющих $40\pm 2^\circ\text{C}$, $75\pm 5\%$ RH, в течение 6 месяцев.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме таблетки для перорального применения, содержащая леводопу, карбидопу и энтакапон или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, отличающаяся тем, что леводопа и карбидопа являются гранулированными вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с помощью способа влажного гранулирования и энтакапон является гранулированным отдельно с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с помощью способа влажного гранулирования, где медианное распределение частиц по размеру $d(50)$ для энтакапона или фармацевтически приемлемых солей или гидратов составляет приблизительно 2 мкм при измерении с помощью способа лазерной дифракции в сухой дисперсной системе.

2. Фармацевтическая композиция в форме таблетки по п.1, где композиция характеризуется таким профилем растворения, при котором по меньшей мере 85% энтакапона высвобождается в течение 15 мин; при этом скорость высвобождения измеряется в устройстве 1 (USP, растворение, вращающаяся корзинка, 125 об/мин) с применением 900 мл фосфатного буфера с показателем pH, составляющим 5,5, при $37\pm 0,5^\circ\text{C}$.

3. Фармацевтическая композиция в форме таблетки по п.1, где композиция содержит:

а) от 30 до 75 вес.%, предпочтительно от 50 до 60 вес.% активных ингредиентов, таких как леводопа, карбидопа и энтакапон или фармацевтически приемлемые соли или гидраты,

б) от 1 до 10 вес.%, предпочтительно от 3 до 5 вес.% связующего вещества для влажного гранулирования,

с) от 0 до 80 вес.%, предпочтительно от 15 до 40 вес.% разбавителей,

д) от 0 до 30 вес.%, предпочтительно от 5 до 15 вес.% разрыхлителя.

4. Фармацевтическая композиция в форме таблетки по п.1, где связующие вещества выбраны из группы, состоящей из крахмала, камедей, предварительно желатинизированного крахмала, поливинилпирролидона (PVP), коповидона, производных целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза и их соли.

5. Фармацевтическая композиция в форме таблетки по п.1, где разбавители выбраны из группы, состоящей из лактозы, моногидрата лактозы, маннита, сахарозы, мальтодекстрина, декстрина, мальтита, сорбита, ксилита, порошкообразной целлюлозы, целлюлозной камеди, микрокристаллической целлюлозы, крахмала, фосфата кальция или карбоната металла.

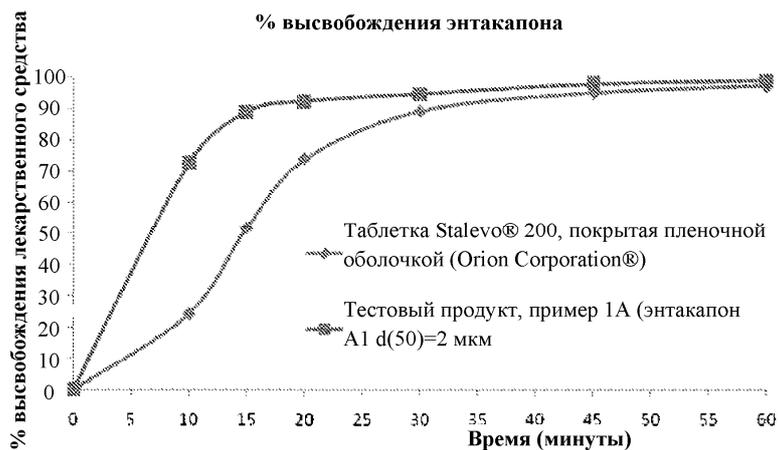
6. Фармацевтическая композиция в форме таблетки по п.1, где смазывающие вещества выбраны из группы, состоящей из талька, стеарата магния, стеарата кальция, полиэтиленгликоля, гидрогенизированных растительных масел, стеариновой кислоты, стеарилфумарата натрия.

7. Фармацевтическая композиция в форме таблетки по п.1, где разрыхлители выбраны из группы, состоящей из крахмала, кроскармеллозы натрия, кросповидона, крахмалгликолята натрия и полакрилина калия.

8. Фармацевтическая композиция в форме таблетки по любому из предыдущих пунктов, где фармакологически эффективные количества леводопы, фармакологически эффективные количества карбидопы или соли, повидон, крахмал, кроскармеллоза натрия и маннит являются предварительно смешанными и гранулированными с применением воды.

9. Фармацевтическая композиция в форме таблетки по любому из предыдущих пунктов, где фармакологически эффективные количества энтакапона, маннит, крахмал и кроскармеллоза натрия являются гранулированными с применением водного раствора повидона.

10. Фармацевтическая композиция в форме таблетки по любому из предыдущих пунктов, где указанная таблетка представляет собой таблетку с немедленным высвобождением, покрытую пленочной оболочкой.



Профили растворения энтакапона из комбинации фиксированных доз в виде таблетки, содержащей леводопу, карбидопу и энтакапон (Устройство 1 (USP, растворение, вращающаяся корзинка, 125 об/мин) с применением 900 мл фосфатного буфера с показателем pH, составляющим 5,5, при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$)

