



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80831 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/428

A61K 9/22

A61K 47/30

A61K 47/36

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ВІДСТРОЧЕНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ У ФОРМІ ТАБЛЕТКИ, ЩО МІСТИТЬ СІЛЬ ПРАМІПЕКСОЛУ, ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТА

1

2

(21) a200500638

(22) 25.07.2003

(24) 12.11.2007

(86) PCT/US2003/023205, 25.07.2003

(31) 60/398,427

(32) 25.07.2002

(33) US

(31) 60/398,447

(32) 25.07.2002

(33) US

(31) 60/479,513

(32) 18.06.2003

(33) US

(72) АМІДОН ГРЕГОРІ Е., ГАНОРКАР ЛОКСІДХ Д.,  
МУ/US, ХАЙМЛІХ ДЖОН М., ЛІ ЕРНСТ ДЖ., НОК  
РОБЕРТ М., РЕО ДЖОЗЕФ П., СКУГ КОННІ ДЖ.

(73) ФАРМАЦІЯ КОРПОРЕЙШН

(56) EP 0 933 079 A1, 04.08.1999

US 6 277 875 B1, 21.08.2001

US 4 731 374 A, 15.03.1988

WO 99/16442 A2, 08.04.1999

WO 00/59477 A1, 12.10.2000

WO 97/04752 A1, 13.02.1997

WO 99/09066 A1, 25.02.1999

US 2002/0015735 A1, 07.02.2002

US 6 056 977 A, 02.05.2000

US 5 472 712 A, 05.12.1995

US 2 887 440 A, 19.05.1959

WO 99/15172 A1, 01.04.1999

(57)

1. Фармацевтична композиція відстроченого вивільнення у формі таблетки, що доставляється орально та містить розчинну у воді сіль праміпексолу, дисперговану у матриксі, що включає гідрофільний полімер та крохмаль, який має межу міцності на розрив принаймні  $0,15 \text{ кН см}^{-2}$ , переважно принаймні  $0,175 \text{ кН см}^{-2}$ , та більш переважно принаймні  $0,2 \text{ кН см}^{-2}$ , при вмісті сухого залишку від 0,8 до 0,85, характерного для таблетки.

2. Композиція за пунктом 1, в якій крохмаль являє собою попередньо желатинований крохмаль.

3. Композиція за пунктом 1 або 2, в якій крохмаль присутній у кількості від 25 до 75 ваг. %, переважно від 40 до 70 ваг. %, та більш переважно від 45 до 65 ваг. %.

4. Композиція за будь-яким одним з попередніх пунктів, в якій гідрофільний полімер вибраний з групи, яка складається з метилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози, кармелози натрію та карбомеру.

5. Композиція за будь-яким одним з попередніх пунктів, в якій гідрофільний полімер являє собою гідроксипропілметилцелюлозу.

6. Композиція за будь-яким одним з попередніх пунктів, в якій гідрофільний полімер присутній у кількості від 20 до 70 ваг. %, переважно від 30 до 60 ваг. %, та найбільш переважно від 35 до 50 ваг. %.

7. Композиція за будь-яким одним з попередніх пунктів, в якій сіль має розчинність, не меншу ніж 50 мг/мл, переважно, не меншу ніж 100 мг/мл.

8. Композиція за будь-яким з пунктів 1-6, в якій сіль являє собою дигідрохлорид праміпексолу.

9. Композиція за будь-яким одним з попередніх пунктів, яка включає від 0,1 до 10 мг, переважно від 0,2 до 6 мг, та більш переважно від 0,3 до 5 мг праміпексолу на таблетку, виражену як

(13) C2

(11) 80831

(19) UA

еквівалент моногідрату дигідрохлориду праміпексолу.

10. Композиція за будь-яким одним з попередніх пунктів, яка додатково включає покриття на таблетці.

11. Композиція за пунктом 10, в якій вказане покриття є шаром, який контролює вивільнення.

12. Композиція за пунктом 11, в якій шар, що контролює вивільнення, складає від 1 до 15 % від ваги таблетки.

13. Композиція за пунктом 10, в якій вказане покриття є нефункціональним покриттям.

14. Фармацевтична композиція у формі таблетки, що доставляється орально, яка має ядро, що включає моногідрат дигідрохлориду праміпексолу у кількості 0,375, 0,75, 1,5, 3 або 4,5 мг, диспергований у матриксі, що включає (а) НРМС типу 2208 у кількості від 35 до 50 % від ваги таблетки та (б) попередньо желатинований крохмаль, який має межу міцності на розрив принаймні 0,15 кН см<sup>-1</sup>

<sup>2</sup> при вмісті сухого залишку 0,8, при вмісті від 45 до 65 % від ваги таблетки, при цьому вказане ядро має покриття, що складає від 2 до 7 % від ваги таблетки, покриття також включає гідрофобний або нерозчинний у воді компонент на основі етилцелюлози, а також поротвірний компонент на основі НРМС у кількості від 10 до 40 % від ваги компоненту на основі етилцелюлози.

15. Спосіб лікування пацієнта, який має стан або розлад, при якому призначають агоніст допамінового рецептора D<sub>2</sub>, при цьому спосіб передбачає оральне введення пацієнтові фармацевтичної композиції за будь-яким з попередніх пунктів.

16. Спосіб за пунктом 15, при якому композиція вводиться не частіше, ніж один раз на день.

17. Спосіб за пунктом 15 або 16, в якому стан або розлад є хворобою Паркінсона або ускладненням, яке з нею асоціюється.

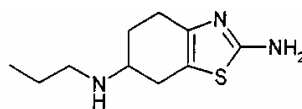
Даний винахід відноситься до композицій таблеток та, зокрема, до композиції таблеток відстроченого вивільнення для оральної доставки розчинного у воді лікарського засобу або пролікарської форми на прикладі дигідрохлориду праміпексолу.

Багато активних фармацевтичних агентів, включаючи лікарські засоби та пролікарські форми, рецептуються як дозовані форми, що доставляються орально та забезпечують відстрочене вивільнення (що також відоме як повільне вивільнення або подовжене у часі вивільнення) таких агентів протягом періоду часу, що є ефективним для того, щоб дозволити здійснювати введення один раз на день. Добре відома система для рецептування таких дозованих форм включає матрикс, що містить гідрофільний полімер, в якому диспергований агент, при цьому агент вивільняється протягом певного періоду часу у шлунково-кишковому тракті завдяки розчиненню або вимиванню матриксу. Дозовані форми відстроченого вивільнення, що містять таку матриксну систему, традиційно виготовляють як спресовані таблетки, що описуються у даній заявці як «матриксні таблетки».

Лікарські засоби або пролікарські форми, що мають відносно високу розчинність у воді, наприклад, розчинність, яка складає приблизно 10мг/мл або більше, зараз ставлять перед спеціалістами задачу створення композицій, що забезпечують дозовану форму відстроченого вивільнення, і чим вищою є розчинність, тим складнішою є задача. Такі задачі добре проілюстровані у випадках дигідрохлориду

праміпексолу, розчинність якого у воді складає приблизно 200мг/мл.

Праміпексол (I) представляє собою агоніст допамінового рецептора D<sub>2</sub>, який є корисним при лікуванні хвороби Паркінсона. Праміпексол у вигляді своєї солі дигідрохлориду є комерційно доступним у Сполучених Штатах як таблетки Mirapex®, які одержують від Pharmacia & Upjohn. Вони представляють собою таблетки негайного вивільнення, що мають концентрацію 0,125мг, 0,25мг, 0,5мг, 1,0мг та 1,5мг та призначені для орального введення по одній таблетці тричі на день для забезпечення добової дози від 0,375 до 4,5мг. [Див. Physicians' Desk Reference, 57-е видання (2003), 2768-2772]. Дози в даному випадку виражаються у кількостях моногідрату дигідрохлориду праміпексолу, якщо не вказано інше; при цьому 1,0мг моногідрату дигідрохлориду праміпексолу еквівалентний приблизно 0,7мг основи праміпексолу.



(I)

Дозовий режим, який передбачає триразовий добовий прийом для таблеток дигідрохлориду праміпексолу негайного вивільнення, є добре переносимим, але відповідність вимогам пацієнта значно поліпшиться, якщо буде можливим режим введення один раз на день. У цьому зв'язку слід зазначити, що первинне призначення лікарського засобу є дуже важливим при хворобі Паркінсона, яке є захворюванням, що стає більш

переважаючим у похилому віці та часто супроводжується ослабленням пам'яті. Режим введення один раз на день буде особливо корисним для поліпшення прийнятності серед пацієнтів більш похилого віку.

Було виявлено авторами даної заявки, що композиція дигідрохлориду праміпексолу у гідрофільному матриксі таблетки звичайно неадекватним чином забезпечує властивості відстроченого вивільнення, узгоджені з такими при дозуванні один раз на день. Характеристики вивільнення можуть бути також модифіковані шляхом покриття таблетки покриттям відстроченого вивільнення. Таке покриття типово включає гідрофобний полімер та гідрофільний пороутворювач.

Потреба у забезпеченні покриття навколо матриксної таблетки викликає додаткові проблеми. Додаткові операції щодо обробки, які передбачаються на етапі покриття, вимагають достатнього ступеня твердості таблетки для того, щоб уникнути розламування та/або стирання під час цих операцій, зокрема, у випадку ситуації високошвидкісного виробництва.

Як було показано, що є складним створити таблетку, яка має прийнятну комбінацію властивостей відстроченого вивільнення та здатності до обробки, якщо лікарський засіб є таким, що має відносно високу розчинність, як у випадку дигідрохлориду праміпексолу.

[Патент США №6,197,339] розкриває таблетку відстроченого вивільнення, що включає (R)-5,6-дигідро-5-(метиламіно)-4Н-імідазо[4,5-іj]-хінолін-2(1H)-он (Z)-2-бутендіоат (1:1) (малеат суманіролу) в матриксі, що включає гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC) та крохмаль. Таблетка розкрита як така, що є корисною при лікуванні хвороби Паркінсона. Крохмалі, які продемонстровані як прийнятні у даній заявці, включають попередньо желатинований крохмаль.

[Патент США №5,458,887] розкриває таблетку контрольованого вивільнення, що включає осмотичне ядро, яке містить лікарський засіб у суміші з компонентом, який набухає у воді, таким, як HPMC або поліетиленоксид, та покриття, що включає стійкий до води полімер та незначну кількість розчинної у воді сполуки, що діє як пороутворювач. При утворенні пор у покритті під час розчинення сполуки, яка розчиняється у воді, агент, який набухає у воді, як було згадано, розширює ядро та забезпечує збагачену лікарським засобом поверхню, що входить у контакт з шлунково-кишковим соком.

[Патент США №5,656,296] розкриває композицію подвійного контрольованого вивільнення, що включає ядро, яке містить лікарський засіб, та наповнювач з низькою точкою плавлення, а також покривний шар, який вкриває ядро, що включає нерозчинний у воді залежний від значення pH середовища полімер та розчинний у воді полімер, який утворює плівку.

[Заявка ЄПВ №0933079] розкриває вказаний крохмаль, який є прийнятним для одержання таблеток, що мають високу твердість та навіть є здатними до швидкої дезінтеграції у водному

середовищі. Межа міцності на розрив одержаних таблеток вираховується, виходячи з твердості.

Патенти та публікації, які були процитовані вище, введені у дану заявку як посилання.

Задача даного винаходу полягає у забезпеченні композиції таблетки відстроченого вивільнення розчинної у воді солі праміпексолу, що є прийнятною для орального введення один раз на день. Подальшою задачею винаходу є забезпечення такої композиції, що має достатню твердість для того, щоб витримати операцію високошвидкісного таблетування, зокрема, протистояти руйнуванню під час нанесення шару покриття. Ще однією задачею винаходу є забезпечення фармацевтичної таблетки, яка містить розчинну у воді сіль праміпексолу та забезпечує терапевтичний ефект, що триває протягом дня, при введенні один раз на день, без суттєвого збільшення частоти виникнення шкідливих побічних ефектів.

У даній заявці забезпечується фармацевтична композиція відстроченого вивільнення у формі таблетки, що доставляється орально та включає розчинну у воді сіль праміпексолу, дисперговану у матриксі, що включає гідрофільний полімер та крохмаль, який має межу міцності на розрив, яка складає, принаймні, приблизно  $0,15 \text{ кН см}^{-2}$  при вмісті сухого залишку, характерному для таблетки. Композиція переважно демонструє властивості, які є достатніми для забезпечення терапевтичної ефективності, коли вводяться орально не частіше, ніж один раз на добу пацієнту, який цього потребує.

Також забезпечується спосіб лікування пацієнта, який має стан або розлад, для яких призначають агоніст допамінового рецептора, при цьому спосіб передбачає оральне введення пацієнтові фармацевтичної композиції відстроченого вивільнення у формі таблетки, що містить розчинну у воді сіль праміпексолу, дисперговану у матриксі, що включає гідрофільний полімер та крохмаль, який має межу міцності на розрив, яка складає, принаймні, приблизно  $0,15 \text{ кН см}^{-2}$  при вмісті сухого залишку, характерному для таблетки.

Термін "розчинна у воді" у даній заявці означає, що сполука має розчинність принаймні приблизно 10 мг/мл. Якщо інше не вказано, то "розчинність" у даній заявці означає розчинність у воді при 20-25°C при будь-якому фізіологічно прийнятному значенні pH. Наприклад, при будь-якому pH у межах від приблизно 4 до приблизно 8. У випадку солі посилання у даній заявці на розчинність у воді відноситься до солі, а не до вільної основи праміпексолу.

"Сухий залишок" представляє собою співвідношення абсолютної та уявної густини спресованого зразка крохмалю. "Спресований зразок" у даній заявці представляє собою спресовану таблетку, яка виготовлена, наприклад, на таблетувальному пресі, що складається тільки зі зразка крохмалю, для якого є бажаним виміряти межу міцності на розрив Термін "сухий залишок, характерний для таблетки" представляє собою твердий залишок, вибраний як такий, що є подібним до сухого залишку таблеток, одержаних

згідно з винаходом. Типово, коли вибирають сухий залишок, що складає від приблизно 0,75 до приблизно 0,85, наприклад, 0,8.

Термін "здатний до оральної доставки" в даній заявці означає композицію, прийнятну для орального, включаючи пероральне та інтраоральне (наприклад, під'язикове або букальне) введення, проте композиції згідно з даним винаходом є адаптованими, головним чином, для орального введення, тобто для розсмоктування. Коли композиція знаходиться у вигляді твердої дискретної речовини, такої, як таблетка або капсула, вона типово розсмоктується повністю або проковтується разом з водою або іншою рідиною, прийнятною для пиття.

"Пацієнт" в даній заявці представляє собою тварину будь-якого виду, переважно ссавця, найбільш переважно людину. Стани та розлади, для яких призначається агоніст допамінового рецептора, що описуються в даній заявці, не обмежені станами та розладами, для яких агоніст допамінового рецептора спеціально схвалений регулюючими органами, а також включають інші стани та розлади, що відомі або передбачаються практикуючим лікарем для лікування за допомогою агоніста допамінового рецептора. "Лікування" у даній заявці охоплює профілактичне лікування, якщо контекст заявки не передбачає іншого.

Фіг.1 представляє собою графічне представлення взаємозв'язку межі міцності на розрив серій попередньо желатинованого крохмалю, як визначено в аналітичному способі згідно з винаходом при використанні часу витримання 4 секунди (Приклад 1 у даній заявці), з просторовою межею міцності на розрив.

Фіг.2 представляє собою графічне представлення взаємозв'язку межі міцності на розрив серій попередньо желатинованого крохмалю, як визначено в аналітичному способі згідно з винаходом при використанні часу витримання 90 секунди (Приклад 1 у даній заявці), з просторовою межею міцності на розрив.

Фіг.3 представляє собою графічне представлення кореляції межі міцності на розрив серій попередньо желатинованого крохмалю з максимальною твердістю таблеток, які містять ці серії.

Фіг.4 представляє собою графічне представлення профілів розчинення *in vitro* трьох різних композицій таблеток відстроченого вивільнення, що містять 0,375мг моногідрату дигідрохлориду праміпексолу, як більш повно описано в Прикладі 10.

Фіг. 5 представляє собою графічне зображення, одержане за допомогою вивчення РК людини, що показує залежне від часу значення концентрації праміпексолу у плазмі крові після орального введення 0,375мг дигідрохлориду праміпексолу, або у вигляді таблеток 0,125мг негайного вивільнення, що вводяться три рази на день при 8-часових інтервалах, або у вигляді однієї дози 0,375мг кожної з трьох різних таблеток відстроченого вивільнення, як більш повно описано у Прикладі 10.

Фіг.6 показує *in vitro/in vivo* кореляцію для таблеток 0,375мг дигідрохлориду праміпексолу згідно з Прикладом 5.

Фіг. 7 показує *in vitro/in vivo* кореляцію для таблеток 0,375мг дигідрохлориду праміпексолу згідно з Прикладом 6.

Фіг.8 показує *in vitro/in vivo* кореляцію для таблеток 0,375 мг дигідрохлориду праміпексолу згідно з Прикладом 9.

В одному втіленні винахід забезпечує фармацевтичну композицію у формі таблетки, що доставляється орально та включає розчинну у воді сіль праміпексолу.

Бажані солі мають розчинність не більшу, ніж приблизно 50мг/мл, більш бажано не меншу, ніж приблизно 100мг/мл.

При цьому зрозуміло, що згадування праміпексолу або його солі у даній заявці охоплює його рацемати, енантіомери, поліморфи, гідрати та сольвати.

Праміпексол (I) використовується переважно у формі свого S-енантіомера (S)-2-аміно-4,5,6,7-тетрiгiдро-6-(пропіламіно)-бензотіазолу. Бажана сіль праміпексолу представляє собою сіль дигідрохлориду, найбільш бажано у формі моногідрату.

Композиції праміпексолу згідно з винаходом є переважно прийнятними для введення не частіше, ніж один раз на день. Такі композиції є корисними при лікуванні будь-якого стану CNS або розладу, для якого терапевтично використовують праміпексол, але, зокрема, при хворобі Паркінсона та ускладненнях, які асоціюються з нею.

Праміпексол та його солі, що є корисними у даній заявці, можуть бути одержані за допомогою способів, які відомі самі по собі, включаючи процеси, розриті у патентах та іншій літературі, що відноситься до праміпексолу.

Кількість солі праміпексолу, що є присутньою у композиції згідно з винаходом, є достатньою для забезпечення добової дози у вигляді однієї - невеликої кількості, наприклад, від 1 до приблизно 4, таблеток, що вводяться в один і той самий час. Бажано, коли повна добова доза доставляється у вигляді однієї таблетки.

Кількість солі праміпексолу, що виражена як еквівалент моногідрату дигідрохлориду праміпексолу, та складає приблизно від 0,1 до приблизно 10мг на таблетку, або від приблизно 0,05% до приблизно 5% від ваги композиції буде звичайно прийнятною. Бажано, коли присутня кількість від приблизно 0,2 до приблизно 6мг, більш бажано кількість від приблизно 0,3 до приблизно 5мг на таблетку. Специфічні дозові кількості на таблетку, що передбачаються у даній заявці, включають 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0 або 4,5мг моногідрату дигідрохлориду праміпексолу.

Композиція згідно з даним винаходом включає сіль праміпексолу, як визначено вище, дисперговану в матриксі, що включає гідрофільний полімер та крохмаль, який має межу міцності на розрив, що складає, принаймні, приблизно 0,15кН см<sup>-2</sup> при вмісті сухого залишку, що є характерним для таблетки, наприклад, від приблизно 0,75 до приблизно 0,85, зокрема, 0,8.

Гідрофільними полімерами, корисними згідно з даним втіленням, є фармацевтично прийнятні полімерні матеріали, які мають достатню кількість та розподіл гідрофільних замісників, таких як гідрокси- та карбоксигрупи для забезпечення гідрофільних властивостей полімеру у цілому. Прийнятні гідрофільні полімери включають без обмеження, метилцелюлозу, НРМС (гіпромелозу), кармелозу натрію (карбоксиметилцелюлозу натрію) карбомер (поліакрилову кислоту). Може використовуватися більше одного з таких полімерів.

НРМС представляє собою бажаний гідрофільний полімер. Наявні різноманітні типи та марки НРМС. В одному втіленні використовується НРМС типу 2208, що переважно відповідає характеристикам, які представлені в стандартних фармакопеях, таких, як USP 24. НРМС типу 2208 містить 19-24мас.% метоксигруп та 4-12мас.% гідроксипропоксигруп замісників. Особливо прийнятні НРМС мають номінальну в'язкість, яка коливається від приблизно 100 до приблизно 10,000мПа; наприклад, прийнятий НРМС типу 2208 є одним з таких, що мають номінальну в'язкість приблизно 4,000, при цьому вимірювана в'язкість його складає від приблизно 3,000 до приблизно 5,600мПа. Такий НРМС є доступними, наприклад, як Methocel® K4MP від Dow Chemical Co., суттєво еквівалентні продукти є доступними від інших виробників.

Кількість гідрофільного полімеру у композиції залежить від специфічного вибраного полімеру, від активного фармацевтичного агенту та від бажаного профілю тривалого вивільнення. Типово, проте, коли гідрофільний полімер включається у кількості від приблизно 20% до приблизно 70%, бажано від приблизно 30% до приблизно 60% та більш бажано від приблизно 35% до приблизно 50% від ваги композиції. В ілюстративному випадку НРМС типу 2208 прийнятна кількість буде звичайно знаходитися в інтервалі від приблизно 30% до приблизно 60%, бажано від приблизно 35% до приблизно 50%, наприклад, приблизно 40% від ваги композиції.

Передбачається, без обмеження будь-якою теорією, що гідрофільний полімер функціонує для забезпечення тривалого або відстроченого вивільнення праміпексолу, наприклад, шляхом поступового розчинення або вимивання полімеру у шлунково-кишковому тракті.

Крохмалі, корисні у даній заявці, включають крохмалі з будь-якого ботанічного виду, наприклад, кукурудзи, пшениці, рису, тапіоку, картоплі, тощо. Бажані крохмалі мають відносно високе співвідношення амілози та амілопектину, та містять, принаймні, приблизно 20%, більш бажано, принаймні, приблизно 25%, амілози. Особливо бажаним є попередньо желатинований крохмаль, який представляє собою тип модифікованого крохмалю, що було піддано обробці для забезпечення більш текучого крохмалю та такого, що здатний до безпосереднього стискання. Також можуть використовуватися частково або повністю попередньо желатиновані крохмалі.

Передбачається, без обмеження будь-якою теорією, що первинна функція крохмалю у

композиції згідно з даним втіленням полягає в тому, що він представляє собою зв'язувальний агент. Крохмаль, який відповідає критерію бажаної межі міцності на розрив, що визначений у даній заявці, може в деяких випадках відноситися в даній заявці до "суперзв'язувального агента".

Кількість крохмалю у композиції згідно з даним втіленням є типово вищою, ніж та, що традиційно присутня як зв'язувальний агент у таблеткових композиціях. Прийнятні кількості будуть звичайно знаходитися в межах від приблизно 25мас.% до приблизно 75мас.%. Бажана кількість крохмалю складає від приблизно 40% до приблизно 70%, більш бажано від приблизно 45% до приблизно 65%, наприклад, приблизно 50% від ваги композиції.

Межа міцності на розрив може вимірюватися за допомогою будь-якого прийнятного аналізу. Операції ілюстративного аналізу описані [Hiestand & Smith (1984), Powder Technology 38, 145-159 та Hiestand & Smith (1991) International Journal of Pharmaceutics 67, 231-246, ці статті введені в дану заяву як посилання].

Приклад тесту на встановлення межі міцності на розрив, який може використовуватися (в даній заявці називається як «тест на визначення просторової межі міцності на розрив»), вимагає приготування серій спресованих зразків крохмалю, після чого проводять визначення межі міцності на розрив спресованих зразків при використанні комп'ютеризованого багатофункціонального приладу для випробування таблеток (MTT). Спресовані зразки готують при використанні різних ступенів сили стискання для забезпечення спресованих зразків, які характеризуються інтервалом сухого залишку. Оскільки композиція для таблеток відстроченого вивільнення типово містить сухий залишок у кількості приблизно 0,8, корисними є приготування спресованих зразків, які містять приблизно такий самий сухий залишок.

Абсолютна густина зразка крохмалю може бути визначена при використанні пікнометра з атмосферою гелію.

Контрольований за допомогою комп'ютера об'ємний прес для таблеток використовують для одержання спресованих зразків. Різниця напруги на виході продукції з формблоку та на лінії роз'єму комірок таблетувального преса спочатку дорівнює нулю. Пуансон та роз'ємна форма змащуються порошком стеарату магнію та комплект комірок поміщають в прес. Параметри компресії та декомпресії вибирають на комп'ютері. Бажана кількість крохмалю, який піддають ущільненню, зважується та розливається у порожнину комірок. Одержаний пласт порошку вирівнюється за допомогою шпателя. Пуансон вставляють у комірку і починають контрольований за допомогою комп'ютера цикл компресії/декомпресії.

Безпосередньо перед закінченням фази компресії реєструють товщину спресованого зразка, що вимірюється за допомогою LVDT (лінійний варіабельний диференціальний перетворювач). Наприкінці фази компресії реєструють силу заключної компресії, що вимірюється за допомогою напруги пуансона завантаженої комірки.

Наприкінці фази декомпресії пуансон та штампувальну раму зміщують назад. Спресований зразок видаляють з комірки та перевіряють на наявність дефектів, таких, як розтріскування або злипання. Розтріскування може бути зменшене шляхом збільшення часу декомпресії. Якщо спресований зразок не має дефектів, то вимірюють його довжину, ширину, товщину та вагу для того, щоб можна було проводити підрахунок уявної густини. Сухий залишок підраховують шляхом ділення абсолютної густини на уявну густину.

При одержанні МТТ для визначення межі міцності на розрив використовують прийнятне програмне забезпечення. Пластина притискається до завантаженої комірки МТТ та набір комірок для визначення межі міцності на розрив вислизує у МТТ, що знаходиться на протилежному боці від пластини. Сигнал від завантаженої комірки піддають моніторингу за допомогою комп'ютера та доводять нульовий зсув утворювача сигналу для забезпечення позитивної базової лінії напруги якомога ближче до значення 0. Поступальну швидкість вибирають так, щоб вона генерувала постійний час, який складає приблизно 15 секунд (звичайно швидкість, яку вибирають, буде складати від приблизно 0,8 до приблизно 1,2 мм с<sup>-1</sup>).

Спресований зразок, який піддають дослідженню, поміщають у пристрій для утримання комплекту для дослідження межі міцності на розрив. Ходову частину запускають за допомогою комп'ютера, пересувають пластину до спресованого зразка до тих пір, поки не визначають поверхню спресованого зразка, після цього зупиняють пластину за кілька міліметрів від спресованого зразка. Синхронізують осцилоскоп для реєстрації сили, що прикладена до спресованого зразка, та мотор повторно запускають. Пластину вводять у спресований зразок до тих пір, поки не виявляють розламування, або за зображенням або за звуком, після цього ходову частину негайно рухають у зворотному напрямку.

Реєструють значення піку сили за допомогою сліду осцилоскопа. Межу міцності на розрив підраховують, виходячи із значення піку сили, використовуючи прийнятне комп'ютерне програмне забезпечення.

З декількох дослідів при використанні спресованих зразків на рівні вмісту сухого залишку 0,8, при цьому дані наносять на графік та оцінюють межу міцності на розрив при вмісті сухого залишку 0,8. Якщо межа міцності на розрив при вмісті сухого залишку 0,8 складає приблизно 0,15 кН см<sup>-2</sup> або більше, то зразок крохмалю вважають таким, що є прийнятним для використання при одержанні композиції згідно з даним втіленням винаходу.

У даній заявці було несподівано встановлено, що набагато простіший аналіз, такий, що є більш прийнятним для запровадження при виробництві набору, може використовуватися для оцінки межі міцності на розрив зразка крохмалю, зокрема, чи має зразок крохмалю межу міцності на розрив, принаймні, приблизно 0,15 кН см<sup>-2</sup> при вмісті сухого

залишку, що є характерним для бажаної таблетки відстроченого вивільнення.

У відповідності з цим аналізом спресовані зразки крохмалю готували на стандартному автоматичному таблетувальному пресі, використовуючи інтервал компресійних сил. Наприклад, на пресі Карвера (наприклад, Модель 3888.1 DT0000), оснащеному плоским інструментом прийнятного діаметру (наприклад, 10/32 дюймів або приблизно 0,7 см для спресованого зразка вагою 300 мг), що працює при компресійних силах від приблизно 4 до приблизно 16 кН (від приблизно 900 до приблизно 3600 фунт-сила), при часі витримання, принаймні, приблизно 4 секунди, було виявлено задовільні результати. Для ілюстрації, такі спресовані зразки можуть бути одержані при значенні 1000, 1500, 2000 та 3000 фунт-сила (4,45, 6,67, 8,90 та 13,34 кН). Бажано, коли використовують час витримання, принаймні, приблизно 10 секунд, більш бажано, принаймні, приблизно 30 секунд, ще більш бажано, принаймні, приблизно, 60 секунд. Для ілюстрації, було встановлено, що час витримання 90 секунд дає задовільні результати. Акуратно вимірювали вагу, діаметр та товщину кожного спресованого зразка (альтернативно, діаметр може набувати значення, що рівне такому для пристрою) для того, щоб дозволити проводити розрахунок уявної густини, і таким чином, вміст сухого залишку та абсолютну густину вимірювали так, як описано вище, наприклад, за допомогою пікнометра з атмосферою гелію.

Твердість кожного спресованого зразка, який було приготовлено таким чином, потім визначали за допомогою будь-якого прийнятного аналізу на твердість таблетки, наприклад, при використанні аналізатора твердості Key HT 500. Твердість є мірою сили, яка вимагається для руйнування спресованого зразка, типово її виражають в одиницях, таких, як кілофунти (кп) або одиницях Стронга-Кобба (SCU). Твердість, що складає приблизно 10,2 кп або приблизно 14,4 SCU, відповідає силі 0,1 кН.

Для цілей даного винаходу вважається, що руйнівна сила для спресованого зразка є еквівалентною межі міцності на розрив. Таким чином, межа міцності на розрив ( $\sigma_r$ , в кН см<sup>-2</sup>) може бути підрахована з рівняння

$$\sigma_r = 2F/\pi D H$$

де F представляє собою силу, яка необхідна для того, щоб спричинити руйнування (у кН), D представляє собою діаметр спресованого зразка (у см), а H є товщиною спресованого зразка (у см). Наприклад, спресований зразок, що має діаметр 0,7 см, товщину 0,4 см та твердість 20 SCU (еквівалентна силі 0,139 кН), має підраховану межу міцності на розрив 0,316 кН см<sup>-2</sup>.

Взаємозв'язок між межею міцності на розрив та сухим залишком далі встановлюється для кожного зразка крохмалю. Це може бути здійснено шляхом нанесення даних стосовно межі міцності на розрив та стосовно сухого залишку на графік (сухий залишок має тенденцію до підвищення при збільшенні компресійної сили, яка використовується під час приготування

спресованого зразка) або за допомогою проведення регресійного аналізу. З цього взаємозв'язку можна оцінити межу міцності на розрив при стандартизованому значенні сухого залишку. Стандартизоване значення, вибране з такого, що є характерним для сухого залишку бажаної таблетки відстроченого вивільнення, наприклад, 0,8.

Якщо матеріал спресованого зразка представляє собою попередньо желатинований крохмаль, то було виявлено, що межа міцності на розрив, як визначено в простому аналізі, який описаний безпосередньо вище, є дивовижно близькою до вимірювання "справжньої" межі міцності на розрив, як визначено за допомогою аналітичного способу визначення просторової межі міцності на розрив, який був раніше описаний, що є, у свою чергу суттєво подібним до способів, які відомі з рівня техніки, як розкрито у роботі [Hiestand & Smith (1984)], що процитована вище

Було також виявлено, що більш тривалий час витримування (наприклад, 90 секунд) в аналітичному способі згідно з даним винаходом дає кращу кореляцію з просторовою межею міцності на розрив, ніж дуже короткий час витримування (наприклад, 4 секунди) Див Приклад 1 нижче та Фігури 1 та 2

Особливо бажаний крохмаль має межу міцності на розрив, яка складає, принаймні,  $0,175 \text{ kN cm}^{-2}$ , навіть більш бажано, принаймні, приблизно  $0,2 \text{ kN cm}^{-2}$ , при сухому залишку, що є характерним для бажаної таблетки відстроченого вивільнення

Навіть серед комерційно доступних попередньо желатинованих крохмалів, бажаних типів крохмалю для використання у композиції згідно з даним втіленням, існує значна варіація у межі міцності на розрив Попередньо желатиновані крохмалі, що не відповідають критерію межі міцності на розрив, яка встановлена у даній заявці, не можна легко ідентифікувати без проведення аналізу, наприклад, за допомогою способу, як розкрито вище Такі попередньо желатиновані крохмалі звичайно є неприйнятними для виробництва в промислових масштабах композицій праміпексолу для таблеток відстроченого вивільнення в зв'язку з проблемою, як описано безпосередньо нижче

Таблетка без покриття або ядро таблетки перед нанесенням покриття, що включає крохмаль та гідрофільний полімер, який діє як матрикс для розчинного у воді лікарського засобу або пролікарського засобу, повинна мати деяку мінімальну твердість для того, щоб бути здатною протистояти розламуванню та/або стиранню завдяки механічним стресам, які діють під час процесу таблетування з високою швидкістю (включаючи усі етапи аж до заповнення таблетками контейнера) Мінімальна прийнятна твердість буде залежати від великої кількості факторів, включаючи жорсткість механічного стресу, але типово складає, принаймні, приблизно 20 SCU, бажано, принаймні, приблизно 22 SCU, більш бажано, принаймні, приблизно 24 SCU (приблизно 17кр)

Твердість може бути підвищена шляхом збільшення компресійної сили, що використовується на таблетувальному пресі, але тільки до певного рівня Принаймні, у випадку таблеток, як описано у даній заявці, при певній компресійній силі подальше збільшення компресійної сили забезпечує невелике підвищення твердості таблеток або зовсім не забезпечує подальшого підвищення твердості таблетки Іншими словами, існує максимальна твердість, яка може досягатися за допомогою уцілювання певної композиції, що містить крохмаль/гідрофільний полімер/активний інгредієнт Крохмаль, який забезпечує максимальну твердість, недостатню для протистояння механічним стресам при проведенні процесу високошвидкісного таблетування, є неприйнятним для цілей даного винаходу Як показано на Фігурі 3, окремі попередньо желатиновані крохмалі були виявлені такими, що забезпечують максимальну твердість 20 SCU або менше, такі крохмалі у даній заявці ідентифікуються як крохмалі, які мають низьку межу міцності на розрив ( $0,1 \text{ kN cm}^{-2}$  або менше у відповідності зі способом аналізу згідно з винаходом, що використовує час витримування 90 секунд)

Навіть якщо максимальна твердість, що досягається, складає, принаймні, приблизно 20 SCU, з крохмалем, який має низьку межу міцності на розрив, цього можна досягти тільки при використанні надзвичайно високих компресійних сил Вимога таких сил знижує швидкість та ефективність, а також підвищує витрати на процес таблетування і тому є небажаною з цих причин.

Коли таблетки піддають додатковому етапу після уцілювання, зокрема, етапу нанесення покриття, надзвичайно підвищується можливість піддавання таблеток механічному стресу Таким чином, згідно з бажаним втіленням таблетка відстроченого вивільнення за винаходом також піддається нанесенню покриття

Зокрема, для солі, яка має високу розчинність у воді, такої, як дигідрохлорид праміпексолу, гідрофільний полімерний матрикс часто не може забезпечити відстрочене вивільнення протягом достатньо тривалого періоду часу для того, щоб дозволити проводити введення один раз на день. Передбачається, що така сіль легко розчиняється з гідрофільного матриксу, коли піддається контакту з водним середовищем, таким, як шлунково-кишковий сік. Таким чином, є бажаним далі сповільнити процес вивільнення лікарського засобу шляхом забезпечення покриття навколо таблетки, що контролює вивільнення. Таке покриття звичайно включає гідрофобний або нерозчинний у воді полімерний компонент, такий, як етилцелюлозу разом з гідрофільним або розчинним у воді компонентом, що сприяє утворенню пор, таким як HPMS.

Якщо крохмаль, який використовується, має межу міцності на розрив, що складає, принаймні, приблизно  $0,15 \text{ kN cm}^{-2}$ , бажано, принаймні, приблизно  $0,175 \text{ kN cm}^{-2}$ , більш бажано, принаймні, приблизно  $0,2 \text{ kN cm}^{-2}$ , при сухому залишку, характерному для таблетки (наприклад, від

приблизно 0,75 до приблизно 0,85), то композиція є такою, що є особливо прийнятною для проведення процесу високошвидкісного таблетування, що включає етап покриття таблетки шаром для контрольованого вивільнення.

Альтернативи до етилцелюлози та HPMS як компонентів шару покриття для вивільнення включають інші целюлозні полімери (наприклад, метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, естери целюлози, такі, як ацетат целюлози), полівінілацетат, полівінілпіролідон, полімери та співполімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти та їх естери, поліетиленгліколь, карагенан та інші камеді, тощо.

Шар, що контролює вивільнення, у разі присутності, типово складає від приблизно 1% до приблизно 15%, бажано від приблизно 2,5% до приблизно 10% від загальної ваги таблетки. Гідрофобний або нерозчинний у воді компонент, що бажано представляє собою етилцелюлозу, типово складає від приблизно 1% до приблизно 10%, бажано від приблизно 2% до приблизно 7% від загальної ваги таблетки. Пороутворювальний компонент, що бажано включає HPMS, є типово присутнім у кількості від приблизно 5% до приблизно 50%, бажано від приблизно 10% до приблизно 40% від ваги нерозчинного у воді або гідрофобного компоненту.

Покриття, у разі присутності, може необов'язково містити додаткові фармацевтично прийнятні наповнювачі, такі, як пластифікатори, барвники, тощо.

Наприклад, шар, що контролює вивільнення, у кількості від приблизно 2,5% до приблизно 5% від ваги ядра таблетки (тобто, ваги таблетки, виключаючи покриття) включає матеріал на основі етилцелюлози (наприклад, Surelease® Colorcon) та пороутворювальний матеріал на основі HPMS (наприклад, Opadry® Colorcon) у ваговому співвідношенні від приблизно 3:1 до приблизно 4:1.

Шар, що контролює вивільнення, або покриття можуть застосовуватися як однорідні по товщині, як це можливо для забезпечення оптимального контролю швидкості вивільнення праміпексолу.

Альтернативно або у доповнення, таблетка відстроченого вивільнення за винаходом включає нефункціональне покриття. Нефункціональне покриття може включати полімерний компонент, наприклад, HPMS, необов'язково з іншими інгредієнтами, наприклад, одним або більше пластифікаторами, барвниками, тощо. Термін "нефункціональний" у даному контексті означає такий, що не справляє ефекту на властивості вивільнення таблетки, і не передбачає, що покриття не служить для таких цілей. Наприклад, таке покриття може надавати таблетці характерного зовнішнього вигляду, забезпечувати захист проти стирання під час пакування та транспортування, поліпшувати розсмоктування та/або надавати інші переваги. Нефункціональне покриття можна застосовувати у кількості, достатній для забезпечення повного покриття таблетки. Типово, ця кількість складає від приблизно 1% до приблизно 10%, більш типово

кількість складає від приблизно 2,5% до приблизно 5% від загальної ваги таблетки, якщо це є прийнятним.

Не покриті оболонкою таблетки та ядра таблеток згідно з даним втіленням можуть необов'язково містити один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів у доповнення до крохмалю та гідрофільного полімерного компоненту, що описані вище. Такі наповнювачі включають, без обмеження, гліданти та лубриканти. Інші традиційні наповнювачі, відомі у даній галузі техніки, також можуть включатися.

Глідант може використовуватися для поліпшення властивостей текучості порошку перед таблетуванням або під час проведення процесу таблетування та для зниження спікання. Прийнятні гліданти включають колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, порошкоподібну целюлозу, крохмаль, тальк, триосновний фосфат кальцію, тощо. В одному втіленні колоїдний діоксид кремнію включається як глідант у кількості до приблизно 2%, бажано від приблизно 0,2% до приблизно 0,6% від ваги таблетки.

Лубрикант може використовуватися для поліпшення вивільнення таблетки з апарату, на якому її формують, наприклад, для запобігання прилипання до поверхні верхнього кернера ("захоплення") або нижнього кернера ("прилипання"). Прийнятні лубриканти включають стеарат магнію, стеарат кальцію, олію канолі, гліцерилпальмітостеарат, гідрогенізовану рослинну олію, оксид магнію, мінеральну олію, полксамер, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, бензоат натрію, лаурилсульфат натрію, стеарилфумарат натрію, стерінову кислоту, тальк, гідрогенізовану рослинну олію, стеарат цинку, тощо. В одному втіленні стеарат магнію включається як лубрикант у кількості від приблизно 0,15 до приблизно 1,5%, бажано від приблизно 0,3% до приблизно 1% від ваги таблетки.

Таблетки можуть мати будь-який прийнятний розмір та форму, наприклад, кулясту, овальну, полігональну або бути у вигляді подушечки, та необов'язково нести нефункціональні маркування поверхні. Особливо у випадку таблеток з покриттям, вони можуть бути призначені для розсмоктування у цілому і, таким чином, типово не забезпечуються насічками. Композиції дозованих одиниць за винаходом можуть пакуватися у контейнер, при цьому вони супроводжуються вкладкою, яка забезпечує відповідну інформацію, таку, як, наприклад, інформація стосовно дози та призначення, стосовно протипоказань, запобіжних заходів, стосовно взаємодії лікарських засобів та несприятливих реакцій.

В даній заявці також забезпечується спосіб лікування пацієнта, який має стан або розлад, для лікування якого призначають агоніст допамінового рецептора D<sub>2</sub>, при цьому спосіб включає оральне введення пацієнтові фармацевтичної композиції відстроченого вивільнення у формі таблетки, що включає розчинну у воді сіль праміпексолу, диспергованого у матриксі, що включає гідрофільний полімер та крохмаль, який має межу



міцності на розрив, що складає принаймні 0,15кН см<sup>-2</sup> при вмісті сухого залишку, що є характерним для таблетки. Переважно композицію вводять не частіше, ніж один раз на день.

Спосіб є особливо корисним, коли стан або розлад представляє собою хворобу Паркінсона або ускладнення, яке з нею асоціюється.

Прийнятні добові кількості праміпексолу включають 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 3,0 та 4,5мг моногідрату дигідрохлориду праміпексолу.

У додатковому втіленні композиція згідно з винаходом вводиться в комбінаційній терапії з одним або більше додатковими лікарськими засобами або проліками. Термін "комбінаційна терапія" у даній заявці означає режим лікування, при якому агент забезпечується за допомогою композиції згідно з винаходом, а другий агент вводиться індивідуально або разом, послідовно або одночасно таким чином, щоб забезпечити переважний ефект, що виникає внаслідок сумісної дії цих терапевтичних агентів. Такий бажаний ефект може включати, але не обмежений, фармакокінетичну або фармакодинамічну взаємодію терапевтичних агентів. Комбінаційна терапія може, наприклад, дозволити вводити більш низьку дозу одного або обох агентів, ніж та, що буде звичайно вводиться при проведенні монотерапії, що зменшує ризик виникнення побічних ефектів, асоційованих з більш високими дозами. Альтернативно, комбінаційна терапія може приводити до підвищення терапевтичного ефекту нормальної дози кожного агента, яка вводиться у монотерапії. "Комбінаційна терапія" у даній заявці не призначена для охоплення введення двох або більше терапевтичних агентів як частини окремих режимів монотерапії, що випадково або довільно приводить до послідовного або одночасного лікування.

Композиції згідно з винаходом можуть бути особливо прийнятними для комбінаційних терапій, зокрема, коли другий агент є одним з таких або може бути таким, що вводиться один раз на день. Існують значні переваги щодо зручності для пацієнтів та чутливості, якщо обидва компоненти комбінаційної терапії можуть вводитися у той самий час та з тією самою частотою. Це, зокрема, є правдою у випадку геріатричних пацієнтів або таких, що страждають порушення пам'яті.

Коли вони вводяться одночасно, то два компоненти комбінаційної терапії можуть вводитися в окремих дозованих формах або в одній сумісній композиції, тобто, в одній дозованій формі. Коли вони вводяться послідовно або у вигляді окремих дозованих форм, другий агент може вводитися за допомогою будь-якого прийнятного способу та у вигляді будь-якої фармацевтично прийнятної дозованої форми, наприклад, як передбачено способом введення та/або у вигляді дозованої форми, відмінної від описаних у даній заявці композицій. У бажаному втіленні обидва компоненти комбінаційної терапії рецептують разом в одній дозованій формі.

Приклади

Приклад 1

Межу міцності на розрив шести комерційно одержаних серій попередньо желатинованого

крохмалю визначали при використанні процедури аналізу на просторову межу міцності на розрив, як описано у даній заявці вище. Дані стосовно межі міцності на розрив при вмісті сухого залишку 0,8 представлені у Таблиці 1.

Таблиця 1

Межа міцності на розрив серій попередньо желатинованого крохмалю при вмісті сухого залишку 0,8 (просторова аналітична процедура)

Серія	Межа міцності на розрив (кН см <sup>-2</sup> )
1	0,323
2	0,220
3	0,074
4	0,119
5	0,287
6	0,236

Спостерігали значні варіації стосовно межі міцності на розрив попередньо желатинованих крохмалів, що коливається у межах від 0,074 до 0,323кН см<sup>-2</sup>. Серії 3 та 4, які демонстрували найнижчі значення межі міцності на розрив, були від одного виробника. Серії 1, 5 та 6, які демонстрували найвищі значення межі міцності на розрив, були від іншого виробника. Серія 2, яка демонструвала проміжне значення межі міцності на розрив, була від третього виробника.

Приклад 2

Межу міцності на розрив шести однакових серій попередньо желатинованого крохмалю визначали за допомогою наступної спрощеної аналітичної процедури.

Спресовані зразки кожної серії крохмалю одержували на пуансоні моделі 3888.1DT0000, оснащеного 10/32 дюймовим плоским ріжучим інструментом при компресійних силах 1000, 1500, 2000 та 3000фунт-сила (4,45, 6,67, 8,90 та 13,34кН) для часу витримування 4 секунди або 90 секунд. Спресовані зразки додаткових трьох серій попередньо желатинованого крохмалю (серії 7, 8 та 9) від того самого виробника, що й Серії 3 та 4, готували при використанні часу витримування тільки 90 секунд. Вагу та товщину кожного спресованого зразка вимірювали (діаметр був рівним такому для ріжучого інструмента) для того, щоб дозволити проводити обчислення уявної густини. Абсолютну густину кожної серії крохмалю вимірювали за допомогою пікнометра з атмосферою гелію. Вміст сухого залишку підраховували як співвідношення уявної густини та абсолютної густини.

Твердість (сила, що необхідна для руйнування) кожного спресованого зразка визначали при використанні аналізатора твердості Key HT 500. Межу міцності на розрив підраховували, виходячи зі значення цієї сили та вимірів спресованого зразка, використовуючи рівняння:

$$\sigma_r = 2F/\pi DH,$$

як описано в даній заявці вище.

Регресійний аналіз проводили для визначення взаємозв'язку межі міцності на розрив та сухого

залишку для кожного зразка крохмалю та підраховували межу міцності на розрив для стандартизованого сухого залишку 0,8. Дані представлені у Таблиці 2.

Таблиця 2

Межа міцності на розрив серій попередньо желатинованого крохмалю при вмісті сухого залишку 0,8 (спрощена процедура аналізу згідно з винаходом)

Серія	Межа міцності на розрив (кн. см <sup>-2</sup> )	
	Час витримування 4сек.	Час витримування 90сек.
1	0,310	0,306
2	0,227	0,191
3	0,092	0,085
4	0,134	0,096
5	0,316	0,277
6	0,333	0,242
7	Не визначали	0,087
8	Не визначали	0,088
9	Не визначали	0,172

Кореляцію межі міцності на розрив, як вимірювали у спрощеному аналізі при використанні часу витримування 4 секунди (даний Приклад), з межею міцності на розрив, як вимірювали за допомогою процедури просторового аналізу Прикладу 1, представлено графічно на Фігурі 1.

Кореляцію межі міцності на розрив, як вимірювали у спрощеному аналізі при використанні часу витримування 90 секунд (даний Приклад), з межею міцності на розрив, як вимірювали за допомогою процедури просторового аналізу Прикладу 1, представлено графічно на Фігурі 2.

Обидва часи витримування демонстрували сильну кореляцію, але кореляція була особливо високою, коли під час спрощеного аналізу використовували час витримування 90 секунд. Було зроблено висновок, що спрощений аналіз, як описано у даній заявці, може використовуватися для оцінки межі міцності на розрив серій крохмалю з метою передбачення, чи буде серія крохмалю прийнятною для одержання композиції таблетки відстроченого вивільнення згідно з даним винаходом.

#### Приклад 3

Таблетки відстроченого вивільнення малеату суманіролу одержували при використанні композицій, представлених у Таблиці 3. Вагу таблетки у мг виражали як основу суманіролу.

Композиція таблеток малеату суманіролу

Інгредієнт	Вага (мг)			Кількість (ваг.%)		
	0,5	1	2	0,23	0,45	0,9
Малеат суманіролу	0,23	0,45	0,9	0,23	0,45	0,9
HPMC типу 2208, 4000мПа	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00	35,00

Попередньо желатинований крохмаль	63,87	63,65	63,2
Колоїдний діоксид кремнію	0,40	0,40	0,4
Стеарат магнію	0,50	0,50	0,5

Усі інгредієнти, за винятком лубриканту (стеарат магнію) просіювали для видалення крупних гліб та ретельно перемішували у змішувачі з низькою швидкістю при 240б/хв. протягом 10-30 хвилин. Лубрикант потім просіювали у змішувач та матеріали перемішували протягом додаткових 2-5 хвилин. Одержану суміш з лубрикантом ущільнювали у таблетки у формі подушечок вагою 350мг при використанні таблетувальної машини Kilian S100.

#### Приклад 4

Одержували таблетки, подібні до таких Прикладу 3, при використанні попередньо желатинованих крохмалів серій 1-6, які були досліджені у Прикладах 1 та 2. Визначали максимальну твердість таблеток, які одержували з серіями попередньо желатинованого крохмалю.

Максимальна твердість корелювала з межею міцності на розрив використовуваної серії попередньо желатинованого крохмалю, як вимірювали у спрощеному аналізі Прикладу 2 при використанні часу витримування 90 секунд. Результати представлені на Фігурі 3. Кореляція була суттєво лінійною.

У подальших дослідженнях таблетки різної твердості використовували як ядра для покриття та їх досліджували на стійкість до руйнування під час операції високошвидкісного покриття. Ядра таблеток, що мають твердість, принаймні, приблизно 24 SCU (приблизно 17кр) були виявлені як такі, що мають прийнятну стійкість до руйнування. Як показано на Фіг.3, ця ступінь твердості досягається при використанні попередньо желатинованого крохмалю, який має межу міцності на розрив, принаймні, приблизно 0,175кН см<sup>-2</sup>. Попередньо желатиновані крохмалі Серій 3 та 4 були неприйнятними та мали межу міцності на розрив, меншу, ніж приблизно 0,15кН см<sup>-2</sup> та забезпечували таблетки, які мали максимальну твердість, не більшу, ніж приблизно 20 SCU (приблизно 14кр).

#### Приклад 5

Таблетки відстроченого вивільнення дигідрохлориду праміпексолу одержували при використанні композицій, які представлені у Таблиці 4.

Композиція таблеток дигідрохлориду праміпексолу

Інгредієнт				Вага (мг)		
Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу				0,375	0,75	1,5
HPMC типу 2208, 400мПа				140,0	140,0	140,0
Попередньо желатинований крохмаль				206,5	206,1	205,4
Колоїдний діоксид кремнію				1,4	1,4	1,4
Стеарат магнію				1,75	1,75	1,75
Вага таблетки (мг)				350	350	350

Кількість (ваг.%)			
0,375	0,75	1,5	3,0
140,0	140,0	140,0	350,0
206,5	206,1	205,4	350,0
1,4	1,4	1,4	350,0
1,75	1,75	1,75	350,0

використанні попередньо желатинованого крохмалю, що має межу міцності на розрив, принаймні, приблизно  $0,175 \text{ кН см}^{-2}$ .

#### Приклад 6

Покриті оболонкою таблетки дигідрохлориду праміпексолу відстроченого вивільнення одержували при наявності композиції, представленої в Таблиці 5.

Таблиця 5

Композиція вкритих оболонкою таблеток Прикладу 6

Інгредієнт	Кількість (мг)
Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу	0,375
HPMC типу 2208, 400мПа	140,0
Попередньо желатинований крохмаль	206,5
Колоїдний діоксид кремнію	1,4
Стеарат магнію	1,75
Загальна вага ядра	350
Покривний матеріал на основі етилцелюлози (Surelease®)	7,88
Покривний матеріал на основі HPMC (Opadry®)	2,63
Загальна вага покриття	10,5

Ядра таблеток одержували точно так, як описано у Прикладі 5, при використанні попередньо желатинованого крохмалю, що має межу міцності на розрив, принаймні, приблизно  $0,175 \text{ кН см}^{-2}$ . Розчин для покриття готували так, як описано далі. Матеріал на основі HPMC Opadry® у кількості 6,004г додавали до 106,682г води та перемішували протягом 45 хвилин для забезпечення суміші HPMC. Потім 72,045г матеріал на основі етилцелюлози Surelease® додавали до суміші HPMC та перемішували протягом додаткових 30 хвилин для забезпечення розчину для покриття.

Розчин для покриття наносили на ядра таблеток у кількості, що забезпечує 3% прибавку ваги. Одержані вкриті оболонкою таблетки піддавали отвердінню при використанні 12 дюймового (приблизно 30см) піддону для покриття Vector LCDS або 24 дюймового (приблизно 60см) Thomas Acella-Coata протягом приблизно 15 хвилин при температурі шару, принаймні, приблизно 70°C. Після отвердіння температуру знижували протягом періоду приблизно 8 хвилин до температури приблизно 45°C.

#### Приклад 7

Вкриті оболонкою таблетки відстроченого вивільнення дигідрохлориду праміпексолу одержували при використанні композиції, показаної у Таблиці 6.

Таблиця 6

Композиція вкритих оболонкою таблеток Прикладу 7

Інгредієнт	Кількість
------------	-----------

	(мг)
Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу	0,375
HPMC типу 2208, 400мПа	140,0
Попередньо желатинований крохмаль	206,5
Колоїдний діоксид кремнію	1,4
Стеарат магнію	1,75
Загальна вага ядра	350
Покривний матеріал на основі етилцелюлози (Surelease®)	8,4
Покривний матеріал на основі HPMC (Opadry®)	2,1
Загальна вага покриття	10,5

Ядра таблеток одержували точно так, як описано у Прикладі 5, при використанні попередньо желатинованого крохмалю, що має межу міцності на розрив, принаймні, приблизно  $0,175 \text{ кН см}^{-2}$ . Розчин для покриття готували так, як описано далі. Матеріал на основі HPMC Opadry® у кількості 4,801г додавали до 103,041г води та перемішували протягом 45 хвилин для забезпечення суміші HPMC. Потім 76,819г матеріалу на основі етилцелюлози Surelease® додавали до суміші HPMC та перемішували протягом додаткових 30 хвилин для забезпечення розчину для покриття.

Покриття до 3% прибавки ваги та отвердіння покритих таблеток проводили точно так, як описано у Прикладі 6.

#### Приклад 8

Вкриті оболонкою таблетки відстроченого вивільнення дигідрохлориду праміпексолу одержували при використанні композиції, представленої у Таблиці 7.

Таблиця 7

Композиція вкритих оболонкою таблеток Прикладу 8

Інгредієнт	Кількість (мг)
Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу	0,375
HPMC типу 2208, 400мПа	140,0
Попередньо желатинований крохмаль	206,5
Колоїдний діоксид кремнію	1,4
Стеарат магнію	1,75
Загальна вага ядра	350
Покривний матеріал на основі етилцелюлози (Surelease®)	13,13
Покривний матеріал на основі HPMC (Opadry®)	4,38
Загальна вага покриття!	17,5

Ядра таблеток одержували точно так, як описано у Прикладі 5, при використанні попередньо желатинованого крохмалю, що має межу міцності на розрив, принаймні, приблизно  $0,175 \text{ кН см}^{-2}$ . Розчин для покриття готували так, як описано далі. Матеріал на основі HPMC Opadry® у кількості 10,003г додавали до 177,737г води та перемішували протягом 45 хвилин для

забезпечення суміші НРМС. Потім 120,03г матеріалу на основі етилцелюлози Surelease® додавали до суміші НРМС та перемішували протягом додаткових 30 хвилин для забезпечення розчину для покриття.

Покриття до 3% прибавки та отвердіння покритих оболонкою таблеток здійснювали точно так, як у Прикладі 6. Після цього першого етапу отінення, процес нанесення покриття повторювали для забезпечення прибавки загальної ваги таблетки приблизно 5%, після чого проводили отвердіння протягом приблизно 15 хвилин при температурі шару, принаймні, приблизно 70°C. Після отвердіння температуру знижували протягом періоду приблизно 8 хвилин до температури приблизно 45°C.

#### Приклад 9

Покриті оболонкою таблетки дигідрохлориду праміпексолу відстроченого вивільнення одержували при наявності композиції, представленої в Таблиці 8.

Таблиця 8

Композиція вкритих оболонкою таблеток Прикладу 9

Інгредієнт	Кількість (мг)
Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу	0,375
НРМС типу 2208, 400мПа	140,0
Попередньо желатинова ний крохмаль	206,5
Колоїдний діоксид кремнію	1,4
Стеарат магнію	1,75
Загальна вага ядра	350
Покривний матеріал на основі етилцелюлози (Surelease®)	14,0
Покривний матеріал на основі НРМС (Opadry®)	3,5
Загальна вага покриття	17,5

Ядра таблеток одержували точно так, як описано у Прикладі 5, при використанні попередньо желатинизованого крохмалю, що має межу міцності на розрив, принаймні, приблизно 0,175кН см<sup>-2</sup>. Розчин для покриття готували так, як описано далі. Матеріал на основі НРМС Opadry® у кількості 8,002г додавали до 171,735г води та перемішували протягом 45 хвилин для забезпечення суміші НРМС. Потім 128,032г матеріал на основі етилцелюлози Surelease® додавали до суміші НРМС та перемішували протягом додаткових 30 хвилин для забезпечення розчину для покриття.

Покриття до 5% прибавки ваги та отвердіння покритих таблеток проводили точно так, як описано у Прикладі 8.

#### Приклад 10

Профілі розчинення таблеток, кожна з яких містила 0,375г дигідрохлориду праміпексолу, згідно з Прикладами 5, 6 та 9 оцінювали в умовах стандартного дослідження розчинення USP in vitro у наступних умовах. Пристрій 1 USP використовували для перемішування середовища

розчинення (900мл 0,05М фосфатного буфера при рН 6,8) при швидкості обертання валу 100об./хв. та температурі 37°C.

Дані представлені на Фігурі 4. Не покрита оболонкою таблетка згідно з Прикладом 5 та таблетка згідно з Прикладом 6, що має 3% покриття, яке містить 25% пороутворювача, демонструють дуже подібні середні профілі розчинення. При більш детальному дослідженні, проте, було помічено, що не покрита таблетка згідно з Прикладом 5 показало більш швидке початкове розчинення, так, що у моменти часу узяття зразків 1 година та 2 години процент розчинення був більшим, ніж у випадку вкритою оболонкою таблетки згідно з Прикладом 6. Наприклад, у момент часу 1 година покрита оболонкою таблетка згідно з Прикладом 6 продемонструвала тільки 11% розчинення, у той час, як таблетка без оболонки згідно з Прикладом 6 продемонструвала 15% розчинення. Подібно до цього, у момент часу 2 години покрита оболонкою таблетка згідно з Прикладом 6 продемонструвала не більше, ніж 20% розчинення, у той час, як таблетка без оболонки згідно з Прикладом 6 продемонструвала 24% розчинення.

Розчинення таблетки згідно з Прикладом 9, що має 5% покриття, яке включає 20% пороутворювача, продемонструвало профіль розчинення набагато більш повільний, ніж такий для таблетки згідно з Прикладом 5 або таблетки згідно з Прикладом 6.

#### Приклад 11

Дослідження in vivo здійснювали на здорових добровольцях для оцінки біодоступності праміпексолу, рецептованого у вигляді таблеток 0,375г праміпексолу відстроченого вивільнення або тривалого вивільнення (XR) згідно з Прикладами 5, 6 та 9 у порівнянні з лікуванням за допомогою таблеток дигідрохлориду праміпексолу негайного вивільнення (IR) та для оцінки безпеки праміпексолу, коли профіль абсорбції змінювався, як у цих таблетках подовженого вивільнення.

#### Спосіб

Далі здійснювали дослідження згідно з чотирьохнаправленою, рандомізованою, перехресною моделлю на здорових індивідуумах чоловічої та жіночої статі, вік яких коливається від 18 до 55 років. Кожний з індивідуумів одержував одне з чотирьох введень під час курсу дослідження, які здійснювали в одному й тому самому центрі. Загалом було зареєстровано 12 індивідуумів. Пацієнти не споживали їжі протягом ночі, а потім їм вводили орально дозу 0,375мг моногідрату дигідрохлориду праміпексолу. У випадку IR композицій, які забезпечувалися як таблетки Mirapex®, дозу розділяли на три рівні частини по 0,125мг кожна, які вводили з 8-годинними інтервалами, починаючи з ранку. У випадку композицій XR Прикладів 5, 6 та 9 одну дозу у вигляді таблетки 0,375мг давали з ранку. Брили серійні зразки крові протягом періоду часу 48 годин для оцінки РК. Неприятливі події реєстрували протягом того самого періоду часу 48 годин.

Концентрації праміпексолу у плазмі крові оцінювали за допомогою HPLC-MS/MS способу,

підтвердженому на інтервалі концентрацій 0,05-15нг/мл. Усі дослідні відповідали прийнятним біоаналітичним критеріям для калібрувальних стандартів та якісного контролю. Зразки не розводили перед проведенням аналізу, оскільки усі концентрації зразків знаходилися у межах інтервалу кількісної оцінки.

Параметри РК для праміпексолу оцінювали за допомогою не розділених способів, використовуючи регресійну програму Kinetica of Innaphase. Використовували в аналізі дані стосовно індивідуальних концентрацій у плазмі крові та фактичні моменти часу, коли здійснювали узяття зразків крові від кожного індивідуума. Концентрації у плазмі крові, що були нижче та вище межі кількісної оцінки у ранні моменти часу, встановлювали рівними нулю, у той час, як такі значення на заключній фазі виключали з аналізу.

Дані стосовно абсорбції праміпексолу *in vivo* одержували шляхом деконволюційного звичайного використання програми Kinetica. Для проведення цього аналізу вирівнювання даних стосовно праміпексолу при порівняльному лікуванні спочатку проводили згідно з однокампартментною відкритою моделлю РК диспозиції з першою послідовністю абсорбції. На основі цього вирівнювання концентрацій праміпексолу у плазмі крові проводили моделювання для 0,375мг внутрішньовенної болюсної дози праміпексолу. Такі змодельовані концентрації праміпексолу використовували у традиційному деконволюційному аналізі.

*In vitro/in vivo* кореляції для кожної з композицій праміпексолу XR перевіряли шляхом оцінки лінійного взаємозв'язку *in vivo* абсорбції як функції розчинення в умовах *in vitro*.

Предбачення середнього значення концентрацій стабільного стану, що виникали при повторному добовому дозуванні проводили шляхом інтерполяції погодинних концентрацій, одержаних з даних концентрація/момент часу, що одержували від індивідуальних пацієнтів, а потім за допомогою принципу суперпозиції оцінювали концентрації під час шостого дня дозування. Оцінки періоду напіввиведення, одержані з цього дослідження, що є послідовними зі значеннями, представленими раніше, показують, що стабільний стан буде досягатися на четвертий день. Параметри стану стабільності  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $AUC_{0-\tau}$ ,  $C_{avg}$  (підрховано як  $AUC_{0-24h}$ ) та FR (значення флуктуації, підрховане як  $(C_{max}-C_{min})/C_{avg}$ ) також оцінювали під час цього досліді.

#### Результати

3 12 зареєстрованих індивідуумів, яких піддавали дослідженню, 10 закінчували дослідження. Два індивідууми видалалися з дослідження перед одержанням контрольного лікування, таким чином їх дані не включалися в РК аналіз.

Середні значення праміпексолу у плазмі крові протягом періоду оцінки 48 годин представлені на Фігурі 5. Дані стосовно оцінок РК, одержані від індивідуальних пацієнтів, забезпечені у Таблиці 9.

РК параметри (середнє значення±стандарт)

Параметр	Таблетка IR (Mirapex®)	Приклад 5
$AUC_{0-\tau}$ (нг год/мл)	9,93±3,05	9,05±3,24
$AUC_{0-48}$ (нг год/мл)	8,60±2,63	7,76±2,83
$C_{max}$ (нг/мл)	0,433±0,083*	0,332±0,076
$T_{max}$ (год)	15,9±3,4*	6,2±2,0
$T_{1/2}$ (год)	9,1±2,6	11,4±4,1

\* Досягалося після введення третьої таблетки 0,125мг

Кумулятивні значення стосовно даних абсорбції (до 24 годин) для таблеток XR представлені у Таблиці 10 разом з відповідними даними стосовно розчинення в умовах *in vitro* з Прикладу 10

Розчинення в умовах *in vitro* та дані стосовно абсорбції

Час (год)	Приклад 5		Приклад 6	
	% розчин. (in vitro)	% абсорб. (in vivo)	% розчин. (in vitro)	% абсорб. (in vivo)
0	0	0,0	0	0,0
1	15	10,6	11	3,3
2	24	21,1	20	13,3
4	36	43,2	34	30,0
6	47	52,3	46	39,0
8	55	57,8	55	45,0
12	69	68,6	70	57,0
16	79	75,5	80	67,0
24	90	83,6	92	83,0

Графіки *in vitro/in vivo* кореляції, одержані з даних Таблиці 7, показані на Фігурах 3-5 для таблеток XR згідно з Прикладами 5, 6 та 9, відповідно.

Одержані параметри РК, підрховані з передбачених концентрацій стабільного стану, приведені у Таблиці 11.

Одержані параметри РК стабільного стану (середнє значення±стандарт)

Параметр	Таблетка IR (Mirapex®)	Приклад 1
$T_{max}$ (год)		5,4±1,9
$C_{max}$ (нг/мл)	0,53±0,13	0,49±0,15
$C_{min}$ (нг/мл)	0,29±0,14	0,22±0,12
$C_{avg}$ (нг/мл)	0,40±0,13	0,36±0,14
$AUC_{0-\tau}$ (нг год/мл)	9,63±3,12	8,66±3,29
FR	0,66±0,22	0,87±0,31

Пацієнти, яких вичленили з дослідження, мали несерйозну несприятливу подію, ортоститичну гіпотонію. Обидва пацієнти одержували лікування за допомогою таблетки XR згідно з Прикладом 1, коли виникала ця несприятлива подія. Таблиця 9

Під час дослідження не спостерігали жодної серйозної несприятливої події. Серед усіх подій, що спостерігалися, найбільш часто виникала ортостатична гіпотонія, але у двох випадках вони вважалися минучими за своєю природою. Число індивідумів, що мали несерйозні несприятливі події для кожного лікування, приведені у Таблиці 12.

Кількість повідомлених несерйо

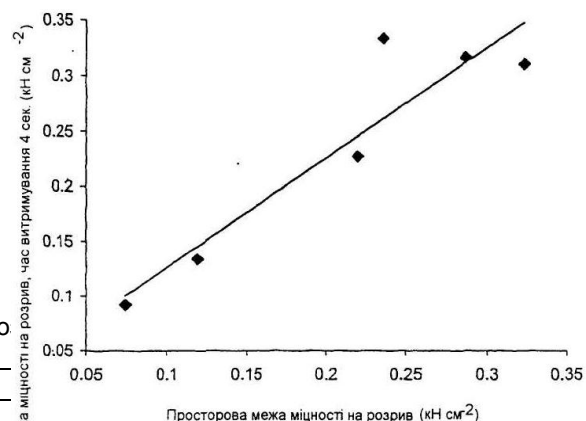
	Таблетка IR (Mirapex®)
Кількість пацієнтів	10
Усі події	9
Ортостатична гіпотонія	1

#### Обговорення

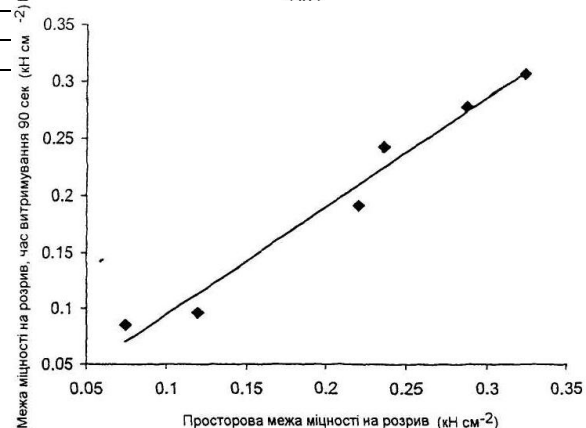
Середні значення профілю концентрацій праміпексолу, представлені на Фігурі 5, ясно показують, що таблетки згідно з Прикладами 5, 6 та 9 ефективно подовжують вивільнення праміпексолу у порівнянні з таблеткою IR. Таблетки XR згідно з Прикладами 5 та 6 демонструють відстрочення, що складає приблизно 1 годину на початку абсорбції, у той час, як здатні до виявлення рівні праміпексолу не спостерігали протягом приблизно 3 годин після введення таблетки XR згідно з Прикладом 9.

Одержані PK параметри, наведені у Таблиці 9, зокрема дані  $C_{max}$  та  $T_{max}$  показують, що серед таблеток XR таблетки згідно з Прикладом 5 демонстрували найбільш швидку абсорбцію, а таблетки згідно з Прикладом 9 найповільнішу абсорбцію, при цьому таблетки згідно з Прикладом 6 займали проміжне положення у цьому відношенні.

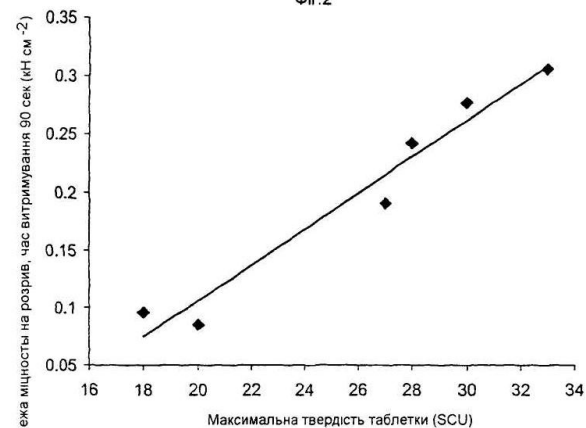
Відносно висока ступінь виникнення несерйозних несприятливих подій, що асоціювалися з таблеткою згідно з Прикладом 5, дає змогу запропонувати, що відносно швидке вивільнення праміпексолу з цієї композиції призводить до відносно високого значення  $C_{max}$ , що є несприятливим для безпечного профілю вивільнення такої композиції. З одного боку, таблетки згідно з Прикладами 6 та 9 демонструють безпечний профіль, що є, принаймні сприятливим тоді, коли таблетки IR вводяться три рази на день. Як показано у Таблиці 11, передбачене значення флуктуації було також найбільшим для таблетки згідно з Прикладом 5. Як показано на Фігурах 6-8, висока кореляція *in vitro/in vivo* була встановлена для кожної композиції. Проте несподівано було встановлено, що дані стосовно розчинення *in vitro* не досить чітко відрізняють таблетки без покриття згідно з Прикладом 5 від таблетки з покриттям згідно з Прикладом 6, за винятком, як було показано вище, найбільш ранніх точок узяття зразків.



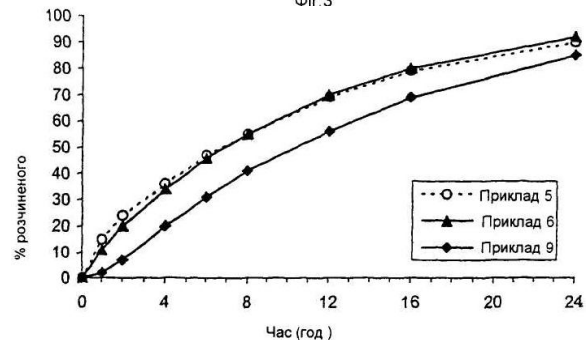
Фіг. 1



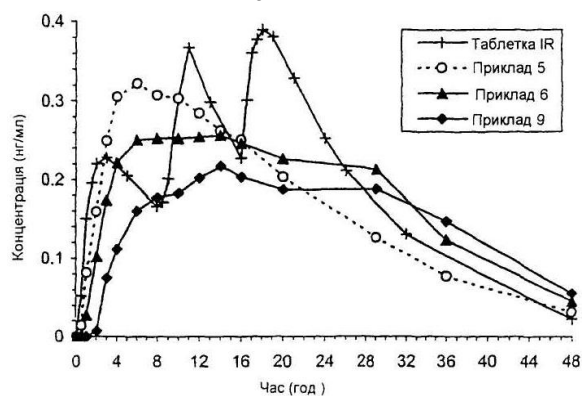
Фіг. 2



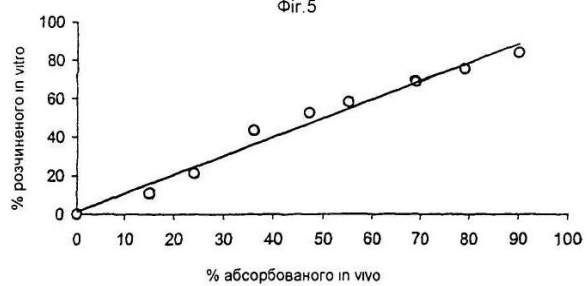
Фіг. 3



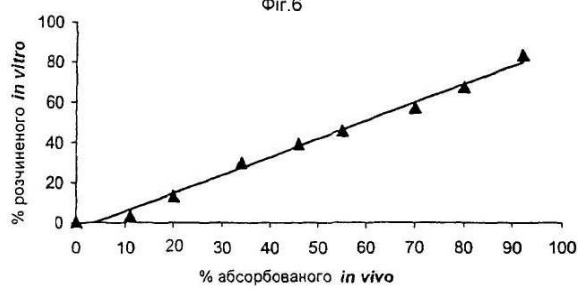
Фіг. 4



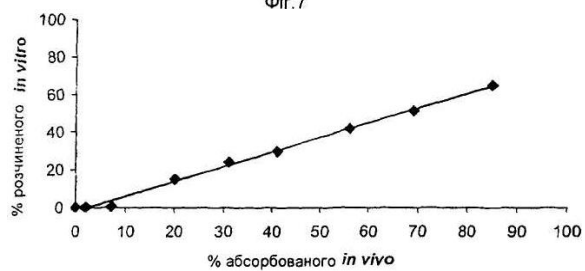
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8