



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89052 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/428

A61K 9/20

A61P 25/16 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) КОМПОЗИЦІЯ ТАБЛЕТКИ ПРОЛОНГОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ, ЯКА МІСТИТЬ ПРАМІПЕКСОЛ АБО ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНУ СІЛЬ, СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**

1

(21) а200702474

(22) 25.07.2005

(24) 25.12.2009

(86) РСТ/EP2005/053610, 25.07.2005

(31) 04019248.6

(32) 13.08.2004

(33) EP

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) ФРІДЛЬ ТОМАС, DE, АЙЗЕНРАЙХ ВОЛЬФ-РАМ, DE

(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, DE

(56) WO 2004/010997 A, 05.02.2004

WO 2004/010999 A, 05.02.2004

US 2002/0114831 A1, 22.08.2002

EP 0895780 A1, 10.02.1999

SCHEIFE R T ET AL: "Impact of Parkinson's disease and its pharmacologic treatment on quality of life and economic outcomes." AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY : AJHP : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. 15 MAY 2000, vol. 57, no. 10, 15 May 2000 (2000-05-15), pages 953-962

(57) 1. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення, яка містить праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль у матриці, матриця включає принаймні три полімери, що набухають у воді, у якій один із зазначених полімерів являє собою попередньо желатинізований крохмаль, у якій другий із зазначених полімерів являє собою аніогенний полімер, що є зшитим полімером акрилової кислоти, і у якій третій полімер являє собою полімер, який не є попередньо желатинізованим крохмалем або аніогенним полімером та вибраний із гідроксипропілцелюлози та гідроксипропілметилцелюлози.

2. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за п. 1, у якій аніогенний полімер являє собою зшитий полімер акрилової кислоти та у якій вміст зшитого полімеру акрилової кислоти в матриці дорівнює від 0,25 до 25 мас. %, краще - від 0,5 до 15 мас. % і найкраще - від 1 до 10 мас. %.

3. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за п. 1 або 2, у якій полімер, що набухає у

2

воді, який не є попередньо желатинізованим крохмалем або аніогенним полімером, являє собою гідроксипропілметилцелюлозу, та у якій вміст гідроксипропілметилцелюлози в матриці дорівнює від 10 до 75 мас. % та краще - від 25 до 65 мас. %.

4. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за п. 1, у якій матриця включає приблизно:

(а) праміпексол або його сіль від 0,05 до 5 мас. %

(b) аніогенний полімер(и), від 0,25 до 25 що набухає у воді мас. %

(с) полімери, що набухають у від 10 до 75 воді, які не являють собою (b) мас. %

(d) інші наповнювачі до 100 мас. %.

5. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за п. 1, у якій матриця містить:

праміпексол або його сіль від 0,05 до 5 мас. %

попередньо желатинізований від 10 до 75 крохмаль мас. %

інший полімер(и), що набухає у від 10 до 75 воді мас. %

полімеризат акрилової кислоти від 0,25 до 25 мас. %

необов'язковий наповнювач(и) до 100 мас. %.

6. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за п. 1, у якій матриця містить:

від 1 до 2 мас. % праміпексолу або його солі;

від 25 до 65 мас. % гідроксипропілметилцелюлози; від 0 до 40 мас. % натрієвої солі карбоксиметилцелюлози;

від 25 до 75 мас. % попередньо желатинізованого крохмалю;

від 0 до 15 мас. % акрилового полімеризату, краще - карбомеру 941;

від 0,5 до 50 мас. % додаткових наповнювачів, бажано вибраних із групи, яка включає колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію, моногідрат лактози, маніт, мікрокристалічну целюлозу, безводний гідрофосфат кальцію, гідроксипропілцелюлозу, повідон, коповідон, тальк, макроголи, додецилсульфат натрію, оксиди заліза та діоксид титану.

7. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за п. 1, де одержана таблетка забезпечує залежне від рН вивільнення з більш швидким ви-

(13) C2

(11) 89052

(19) UA

вильненням у діапазоні $\text{pH} < 4,5$ і з більш повільним та, крім того, незалежним від pH вивільненням у діапазоні pH від 4,5 до 7,5.

8. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за п. 7, у якій матриця включає гідроксипропілметилцелюлозу в кількості від 10 до 75 %, краще – від 25 до 65 мас. % і кількість наповнювачів знаходиться в діапазоні від 25 до 90 %, краще – від 35 до 75 мас. %.

9. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за будь-яким з попередніх пунктів, у якій аніоногенний полімер являє собою полімеризат акрилової кислоти, який вибраний із груп карбомерів або карбополів®.

10. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за п. 9, у якій полімеризат акрилової кислоти міститься у діапазоні від 0,25 до 25 мас. %, краще – від 0,5 до 15 мас. %, найкраще – від 1 до 10 мас. %.

11. Композиція таблетки пролонгованого вивільнення за будь-яким з попередніх пунктів, у якій кількості, що міститься, праміпексолу або його фармацевтично прийнятної солі достатньо для забезпечення добової дози, що вводиться за один раз.

12. Спосіб виготовлення композиції таблетки пролонгованого вивільнення за будь-яким з попередніх пунктів за методикою прямого пресування, який включає стадії

(1) одержання порошку активного інгредієнта, у якому активним інгредієнтом є праміпексол або його фармацевтично прийнятна сіль, шляхом його попереднього змішування із частиною полімерів, що набухають у воді, і наповнювачами у змішувачі, причому перед використанням праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль розмелюють, бажано – розмелюють на штифтовому млині;

(2) попереднього перемішування порошку активного інгредієнта, одержаного на стадії (1), основної частини полімерів, що набухають у воді, і наповнювачів у змішувачі з одержанням попередньої суміші;

(3) необов'язково сухого просіювання попередньої суміші через сито для відділення злиплих частинок та поліпшення однорідності суміші;

(4) перемішування попередньої суміші, одержаної на стадії (2) або (3), у змішувачі, необов'язково з додаванням наповнювачів, що залишилися, до суміші та продовження перемішування; та

(5) таблетування готової суміші шляхом її пресування на придатному таблетковому пресі з одержанням матричних таблеток.

13. Спосіб виготовлення композиції таблетки пролонгованого вивільнення за будь-яким з пп. 1-11 за методикою мокрого гранулювання, який включає стадії

(1) одержання порошку активного інгредієнта, у якому активним інгредієнтом є праміпексол або його фармацевтично прийнятна сіль, шляхом його змішування із частиною наповнювачів у змішувачі, причому перед використанням праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль розмелюють, бажано – розмелюють на штифтовому млині;

(2) гранулювання порошку активного інгредієнта, одержаного на стадії (1), шляхом додавання гранулювальної рідини, бажано – води;

(3) сушіння гранул, одержаних на стадії (2), у сушарці із псевдозрідженим шаром або в сушильній камері;

(4) змішування висушених гранул, одержаних на стадії (3), з полімерами, що набухають у воді, і наповнювачами в змішувачі з одержанням готової суміші;

(5) таблетування готової суміші, одержаної на стадії (4), шляхом її пресування на придатному таблетковому пресі з одержанням матричних таблеток.

14. Спосіб виготовлення композиції таблетки пролонгованого вивільнення за будь-яким з пп. 1-11 за методикою сухого гранулювання, який включає стадії

(1) змішування активного інгредієнта праміпексолу або його фармацевтично прийнятної солі із частиною наповнювачів або з усіма наповнювачами в змішувачі, причому перед використанням праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль розмелюють, бажано – розмелюють на штифтовому млині;

(2) пресування суміші, одержаної на стадії (1), на придатному вальцювому пресі;

(3) подрібнювання стрічок, одержаних на стадії (1), у невеликі гранули за допомогою придатних стадій розмелювання або просіювання;

(4) необов'язкового змішування гранул, одержаних на стадії (3), у змішувачі з наповнювачами, що залишилися, з одержанням готової суміші;

(5) таблетування гранул, одержаних на стадії (3), або готової суміші, одержаної на стадії (4), шляхом її пресування на придатному таблетковому пресі з одержанням матричних таблеток.

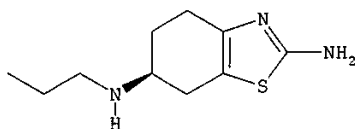
15. Застосування композиції таблетки пролонгованого вивільнення за будь-яким з пп. 1-11 для виготовлення лікарської композиції, призначеної для лікування хвороби Паркінсона та супутніх їй ускладнень або порушень.

Даний винахід стосується композиції таблетки пролонгованого вивільнення, яка містить праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль, спосіб її виготовлення та її застосування.

Праміпексол є відомим агоністом допамінового рецептора D2. За структурою він відрізняється від лікарських засобів, одержаних з ріжків, наприклад, бромкриптину або перголідів. З фармакологічної точки зору він також відрізняється тим, що є

повним агоністом і має селективність щодо групи D2 допамінових рецепторів.

Хімічна назва праміпексолу - (S)-2-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-6-(пропіламіно)бензотіазол і він має молекулярну формулу $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ та відносну молекулярну масу, яка дорівнює 211,33. Хімічна формула має вигляд:



Звичайно сіллю, яка застосовується, є моногідрат дигідрохлориду праміпексолу (молекулярна формула $C_{10}H_{21}Cl_2N_3OS$; відносна молекулярна маса дорівнює 302,27). Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу являє собою білий або майже білий без смаку кристалічний порошок. Плавлення відбувається в діапазоні від 296 до 301 °C з розкладанням. Праміпексол є хіральною сполукою з одним хіральним центром. Чистий (S)-енантіомер одержують синтетичним шляхом з хіральною перекристалізацією одного із проміжних продуктів під час синтезу.

Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу є добре розчинною сполукою. Розчинність у воді перевищує 20 мг/мл і розчинність у буферних середовищах звичайно перевищує 10 мг/мл при pH від 2 до 7,4. Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу - негігроскопічний та висококристалічний. При розмелюванні кристалічна модифікація (моногідрату) не змінюється. Праміпексол досить стабільний у твердому стані, але в розчині чутливий до впливу світла.

Таблетки праміпексолу негайного вивільнення (НВ) вперше були дозволені до застосування в США в 1997 р., а потім протягом декількох років були дозволені для продажу в Європейському Союзі (ЄС), Швейцарії, Канаді та Південній Америці, а також у країнах Східної Європи, Близького Сходу та Азії.

Таблетки НВ праміпексолу в ЄС і США показані для лікування в комбінації з леводопою при наявності ознак і симптомів ранньої або пізньої стадії хвороби Паркінсона. Таблетки НВ слід приймати 3 рази на добу.

З фармакокінетичної точки зору таблетки НВ праміпексолу швидко і повністю всмоктуються при пероральному введенні. Абсолютна біологічна доступність перевищує 90% і максимальна концентрація в плазмі встановлюється через 1-3 год. Швидкість всмоктування зменшується при прийманні їжі, але повністю всмоктування не припиняється. Праміпексол характеризується лінійною кінетикою і рівні в плазмі у різних пацієнтів відрізняються відносно мало. Час напіввиведення ($t_{1/2}$ [год]) становить від 8 год для молодих до 12 год для літніх пацієнтів.

Загальновідомо, що модифіковане вивільнення активного інгредієнта (інгредієнтів) дозволяє спростити графік введення пацієнтам внаслідок зменшення кількості рекомендованих добових прийомів, що поліпшує дотримання пацієнтом режиму лікування та ослабляє побічні ефекти, наприклад, пов'язані з великими піковими рівнями в плазмі. У фармацевтичних препаратах модифікованого вивільнення регулюється вивільнення активного інгредієнта, що міститься в них, або інгредієнтів у часі й до них належать препарати регульованого, тривалого, уповільненого, затриманого, повільного або пролонгованого вивільнення, так що вони забезпечують рішення терапевти-

чних задач або задач, що відносяться до зручності прийому, для вирішення яких непридатні звичайні дозовані форми, такі як розчини або дозовані форми, що швидко розчиняються.

Модифіковане або пролонговане вивільнення активного інгредієнта (інгредієнтів) з фармацевтичного препарату можна забезпечити шляхом рівномірного включення зазначеного активного інгредієнта (інгредієнтів) у гідрофільну матрицю, яка являє собою сітку розчинних, частково розчинних або нерозчинних в'язких гідрофільних полімерів, зв'язаних один з одним фізичними або хімічними взаємодіями, іонними або кристалічними взаємодіями, шляхом утворення комплексів, водневими зв'язками або ван-дер-ваальсовими силами. При взаємодії з водою зазначена гідрофільна матриця набухає й тим самим утворює захисний шар гелю, з якого активний інгредієнт (інгредієнти) повільно, поступово, безупинно в часі вивільняється за допомогою дифузії через полімерну сітку, внаслідок руйнування шару гелю, за допомогою розчинення полімеру або шляхом сполучення зазначених механізмів вивільнення.

Однак виявилось важко виготовити таблетку, яка має придатне сполучення модифікованого, пролонгованого або уповільненого вивільнення та зручності застосування, у якій міститься лікарський засіб, що має відносно високу розчинність, як у випадку дигідрохлориду праміпексолу.

У попередньому рівні техніки описано декілька методик виготовлення композицій таблеток праміпексолу вповільненого вивільнення:

В WO 2004/010997 описана фармацевтична композиція вповільненого вивільнення у вигляді таблетки для перорального введення, яка містить розчинну у воді сіль праміпексолу, дисперговану в матриці, яка включає гідрофільний полімер та крохмаль, що має міцність на розрив, яка дорівнює не менше приблизно 0,15 кН.см⁻², краще - не менше приблизно 0,175 кН.см⁻² і більш краще - не менше приблизно 0,2 кН.см⁻² при частці твердої речовини (відношення абсолютної густини ущільненого крохмалю до об'ємної густини), типової для таблетки. Опис в основному стосується композиції, яка при високошвидкісній операції таблетування має достатню твердість, бажано - достатню для виключення руйнування при нанесенні шару покриття. Кращий варіант здійснення стосується фармацевтичної композиції у вигляді таблетки для перорального введення, яка включає ядро, що містить моногідрат дигідрохлориду праміпексолу в кількості, що дорівнює приблизно 0,375, 0,75, 1,5, 3 або 4,5 мг, диспергований у матриці, яка включає (а) ГПМЦ типу 2208 у кількості від приблизно 35 до приблизно 50% у перерахунку на масу таблетки та (b) попередньо желатинізований крохмаль, що має міцність на розрив, яка дорівнює не менше приблизно 0,15 кН.см⁻² при частці твердої речовини (відношення абсолютної густини ущільненого крохмалю до об'ємної густини), що дорівнює 0,8, у кількості від приблизно 45 до приблизно 65% у перерахунку на масу таблетки; зазначене ядро в основному укладено в покриття, що становить від приблизно 2 до приблизно 7% у перерахунку на масу таблетки, зазначене покриття включає осно-

ваний на етилцелюлозі гідрофобний або нерозчинний у воді компонент і заснований на ГПМЦ пороутворюючий компонент у кількості від приблизно 10 до приблизно 40% у перерахунку на масу заснованого на етилцелюлозі компонента.

Крім того, в WO 2004/010999 розкрита фармацевтична композиція для перорального введення, яка включає терапевтично ефективну кількість праміпексолу або його фармацевтично прийнятну сіль та принаймні один фармацевтично прийнятний інертний наповнювач, зазначена композиція має принаймні одну з наступних характеристик: (а) профіль вивільнення *in vitro*, такий, що через 2 год після поміщення таблетки в стандартний пристрій для дослідження розчинення в середньому розчиняється не більше приблизно 20% праміпексолу; та (b) профіль всмоктування праміпексолу *in vivo* після перорального введення однієї дози здоровим дорослим людям, при якому час, за який всмоктування протікає в середньому на 20%, перевищує приблизно 2 год і/або час, за який всмоктування протікає в середньому на 40%, перевищує приблизно 4 год. Однак із практичної точки зору представляється, що будь-яка композиція, яка має профіль пролонгованого або регульованого вивільнення, призначена для введення один раз на добу, повинна відповідати зазначеним вище вимогам, але не наведені загальні рекомендації про те, як забезпечити такий профіль.

Об'єктом даного винаходу є композиція таблетки регульованого вивільнення праміпексолу або його фармацевтично прийнятної солі, яка придатна для перорального введення один раз на добу. Іншим об'єктом є композиція таблетки, яка містить праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль, що забезпечує добовий по тривалості терапевтичний вплив і дозволяє пацієнтам проводити симптоматичне лікування за допомогою однієї добової дози, що уможливило регулювання профілю вивільнення активного інгредієнта відповідно до вибраного профілю вивільнення, що залежить або не залежить від значень pH. Крім того, необхідний спосіб виготовлення композиції таблеток.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль можна застосовувати в композиціях у вигляді таблеток, які вводяться один раз на добу, пролонгованого (або повільного) вивільнення і дві альтернативні методики виготовлення забезпечують різні швидкості вивільнення, що залежать або не залежать від значення pH.

Один варіант здійснення даного винаходу стосується композиції таблетки пролонгованого вивільнення, яка містить праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль у матриці, матриця включає принаймні два полімери, що набухають у воді, у якій один із зазначених полімерів являє собою попередньо желатинізований крохмаль і в якій другий із зазначених полімерів являє собою аніоногенний полімер.

Даний винахід краще стосується композиції таблетки пролонгованого вивільнення, у якій аніоногенний полімер вибраний із групи, яка включає необов'язково зшиті полімери акрилової кислоти,

полімери метакрилової кислоти, альгінати та карбоксиметилцелюлозу.

Також кращою є композиція таблетки пролонгованого вивільнення, у якій аніоногенний полімер являє собою необов'язково зшитий полімер акрилової кислоти та у якій вміст необов'язково зшитого полімеру акрилової кислоти в матриці дорівнює від приблизно 0,25 до приблизно 25 мас.%, краще - від приблизно 0,5 до приблизно 15 мас.% та більш краще - від приблизно 1 до приблизно 10 мас.%.

Також кращою є композиція таблетки пролонгованого вивільнення, яка додатково включає полімер, що набухає у воді, який не є попередньо желатинізованим крохмалем або аніоногенним полімером і який переважно вибраний із групи, яка включає гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу.

Особливо кращою є композиція таблетки пролонгованого вивільнення, у якій полімер, що набухає у воді, який не є попередньо желатинізованим крохмалем або аніоногенним полімером, являє собою гідроксипропілметилцелюлозу та у якій вміст гідроксипропілметилцелюлози в матриці дорівнює від приблизно 10 до приблизно 75 мас.% та краще - від приблизно 25 до приблизно 65 мас.%.

Особливо кращою є композиція таблетки пролонгованого вивільнення, у якій матриця включає приблизно:

- | | |
|------------------------------------------------------------|----------------------|
| (а) праміпексол або його сіль | від 0,05 до 5 мас.% |
| (b) аніоногенний полімер(и), що набухає у воді | від 0,25 до 25 мас.% |
| (c) полімер(и), що набухає у воді, який не являє собою (b) | від 10 до 75 мас.% |
| (d) інші інертні наповнювачі | до 100 мас.% |

Інший варіант здійснення даного винаходу стосується композиції таблетки пролонгованого вивільнення, яка містить праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль у матриці, що включає

(а) принаймні попередньо желатинізований крохмаль як полімер, що набухає у воді, і необов'язково інертні наповнювачі, одержана таблетка забезпечує *in vitro* незалежне від pH вивільнення в діапазоні pH від 1 до 7,5, або

(b) принаймні попередньо желатинізований крохмаль як полімер, що набухає у воді, аніоногенний полімер, що набухає у воді, бажано - полімеризат акрилової кислоти, і необов'язково інертні наповнювачі, одержана таблетка забезпечує залежне від pH вивільнення з більш швидким вивільненням у діапазоні pH < 4,5 і з більш повільним та, крім того, незалежним від pH вивільненням у діапазоні pH від 4,5 до 7,5.

Композиції пролонгованого вивільнення, пропоновані в даному винаході, призначені для перорального введення, дозволяють вибрати та оцінити, які *in vitro* характеристики вивільнення та тимчасові характеристики композиції є найбільш придатними для забезпечення необхідних профілів вмісту в плазмі *in vivo*, бажано - при введенні один раз на добу. Тому для матричної таблетки у вигляді разової дози розроблена методика виготовлення композицій у декількох варіантах, тобто

виготовлення композицій, які мають різні типи режиму вивільнення та різні залежності від pH. Ці альтернативні композиції сприятливі для пацієнтів, оскільки доставка лікарського засобу за допомогою пролонгованого вивільнення дозволяє пацієнтам проводити симптоматичне лікування за допомогою однієї дози на добу, що зручніше для пацієнта та поліпшує дотримання режиму лікування.

Вираз "вивільнення *in vitro*" при використанні вище або нижче в даному винаході означає вивільнення, яке відбувається в рідкому середовищі такого типу, що звичайно використовується в експериментах *in vitro*, при яких може відбуватися вивільнення активного інгредієнта з композиції пролонгованого вивільнення, тобто, наприклад, у середовищах для розчинення *in vitro*, а також у рідинах організму або в штучних рідинах організму, більш краще - у рідинах шлунково-кишкового тракту.

У даному винаході термін "пролонговане" вивільнення слід розуміти, як такий, при якому, на відміну від негайного вивільнення, активний інгредієнт вивільняється поступово, безупинно в часі, іноді повільніше або швидше, у залежності або незалежно від значення pH. Зокрема, термін указує, що вся доза активного інгредієнта не вивільняється з композиції відразу після перорального введення й що композиція дозволяє зменшити частоту введення, і далі термін "пролонговане" вивільнення використовується, як еквівалентний терміну "повільне" вивільнення. Дозована форма повільного або пролонгованого вивільнення, яка використовується як еквівалентна формі тривалого, уповільненого або модифікованого вивільнення, є дозованою формою, яка дозволяє зменшити частоту введення або значно поліпшити дотримання пацієнтом режиму лікування або терапевтичні характеристики у порівнянні із забезпечуваними звичайною дозованою формою (наприклад, у вигляді розчину або звичайної твердої дозованої форми негайного вивільнення лікарського засобу).

Вивільнення, яке не залежить від pH, означає, що параметри вивільнення є практично однаковими в середовищах, які мають різні значення pH.

Даний винахід стосується двох типів композиції таблетки пролонгованого вивільнення, що має різні профілі вивільнення *in vitro*.

Таблетки пролонгованого вивільнення, пропонувані в даному винаході, містять полімерну матрицю, яка набухає та яка частково руйнується, що приводить до вивільнення *in vitro*, яке описується залежністю в діапазоні від пропорційної квадратному кореню із часу до експонентної, вивільнення для композиції а) в основному не залежить від значення pH у діапазоні pH від 1 до 7,5, а вивільнення для композиції б) є (трохи) більш швидким у штучному шлунковому соку, що має pH < 4,5, але не залежить від значення pH у діапазоні від 4,5 до 7,5. Більш швидке вивільнення в штучному шлунковому соку та більш повільне вивільнення в кишковому соку може бути кращим у випадках, коли необхідно, щоб за допомогою дозованої форми вводилася збільшена доза, тоді як в основному не залежний від значення pH профіль вивільнення

може бути кращим для зменшення небезпеки різкого збільшення дози та впливу їжі.

У контексті даного винаходу "композиція а)" означає композицію таблетки, у якій матриця включає композицію, визначену вище в розділі а), а "композиція б)" означає композицію таблетки, у якій матриця включає композицію, визначену вище в розділі б).

Полімер, що набухає у воді, який міститься в обох альтернативних композиціях таблетки а) та б), пропонованих у даному винаході, являє собою принаймні попередньо желатинізований крохмаль як один гідрофільний полімер, що набухає у воді, який утворює матрицю пролонгованого вивільнення, з якої як активний інгредієнт повільно вивільняється праміпексол або його сіль. Полімер набухає після введення внаслідок взаємодії з рідиною, яка містить воду, що приводить до утворення в'язкого гелевого шару, який регулює вивільнення лікарського засобу.

Прикладами таких полімерів, які містяться в композиції, пропонованій в даному винаході, на додаток до попередньо желатинізованого крохмалю, є в основному нейтральні полімери, які набухають у воді, та аніоногенні полімери, які набухають у воді.

Вираз " в основному нейтральні полімери, які набухають у воді" при використанні в даному винаході включає алкілцелюлози, такі як метилцелюлозу; гідроксіалкілцелюлози, наприклад, гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу та гідроксibутилцелюлозу; гідроксіалкілалкілцелюлози, такі як гідроксietилметилцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу; складні ефіри карбоксіалкілцелюлози; інші натуральні, напівсинтетичні та синтетичні ди-, оліго- та полісахариди, такі як галактоманани, трагакантову камедь, агар, гуарову камедь і поліфруктани; метакрилатні співполімери; полівініловий спирт; полівінілпіролідон, співполімери полівінілпіролідону з вінілацетатом; комбінації полівінілового спирту з полівінілпіролідонем; поліалкіленоксиди, такі як поліетиленоксид і поліпропіленоксид і співполімери етиленоксиду та пропіленоксиду, краще - прості ефіри целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлозу та гідроксипропілцелюлозу, найбільше краще - гідроксипропілметилцелюлозу.

Вираз "аніоногенний полімер, що набухає у воді" при використанні в даному винаході включає полімеризат акрилової кислоти, співполімери метакрилової кислоти, альгінати, карагенани, камедь акації, ксантанову камедь, похідні хітину, такі як хітозан, натрієву сіль кармелози, кальцієву сіль кармелози, краще - полімеризат акрилової кислоти.

У продажу є марки гідроксипропілцелюлози та гідроксипропілметилцелюлози, що мають різну в'язкість.

Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), яка переважно застосовується в даному винаході, має в'язкість, що дорівнює від приблизно 3500 до приблизно 100000 мПа.с, краще - яка дорівнює від приблизно 4000 до приблизно 20000 мПа.с, та найкраще - в'язкість, яка дорівнює від приблизно 6500 до приблизно 15000 мПа.с (позірна в'язкість

2% водного розчину при 20°C), наприклад, гіпромелоза 2208 або 2206 (DOW, Antwerp, Belgium). ГПМЦ типу 2208 містить 19-24 мас.% метоксильних та 4-12 мас.% гідроксипропоксильних замісників.

Кращою є гідроксипропілцелюлоза, яка має в'язкість, що перевищує 1500 мПа.с (позірна в'язкість 1% водного розчину при 20°C), зокрема, гідроксипропілцелюлоза, що має в'язкість, яка дорівнює від приблизно 1500 до приблизно 3000 мПа.с, краще - від 4000 до 6500 мПа.с (2% водні розчини), наприклад, серії Klucel, така як Klucel M (Hercules, Wilmington, USA).

Якщо не обмежуватися теоретичними міркуваннями, то можна припустити, що існують 3 основних механізми, за якими праміпексол або його сіль можуть вивільнятися з гідрофільної матриці: розчинення, руйнування та дифузія. Праміпексол або його сіль будуть вивільнятися за механізмом розчинення, якщо він рівномірно диспергований у сітці матриці, яка складається з розчинного полімеру. Сітка буде поступово розчинятися в шлунково-кишковому тракті, у результаті чого буде вивільнятися її вміст. Матричний полімер також може поступово руйнуватися на поверхні матриці, що також приведе до поступового вивільнення праміпексолу або його солі. Якщо праміпексол включений у матрицю, яка складається з нерозчинного полімеру, то він буде вивільнятися шляхом дифузії: шлунково-кишкові рідини проникають у нерозчинну губчасту матрицю і дифундують назад разом з лікарським засобом, який міститься в них.

Тому, полімери, що набухають у воді, які утворюють матрицю, в основному забезпечують регульований фармакокінетичний профіль вивільнення препарату. Шляхом зміни кількості полімеру (полімерів), що набухає (набухають) у воді, який включений в препарат, можна регулювати профіль вивільнення, тобто більш значні кількості полімеру, що набухає, приводять до більш помітного вповільнення вивільнення, і навпаки. Бажано, якщо кількість полімеру, що набухає у воді, у композиції, пропонованій в даному винаході, становить від приблизно 30 до приблизно 99 мас.%.

Крім того, при використанні комбінації полімерів співвідношення кількостей зазначених полімерів також впливає на профіль вивільнення препарату. Комбінування різних полімерів дає можливість комбінувати різні механізми, за якими праміпексол вивільняється з матриці. Таке комбінування полегшує проведення необхідного регулювання профілю вивільнення препарату. Наприклад, при використанні одного або більшої кількості полімерів, що набухають у воді, краще - гідроксипропілцелюлози та гідроксипропілметилцелюлози, масовий вміст гідроксипропілметилцелюлози бажано становить від 25 до приблизно 62%; масовий вміст гідроксипропілцелюлози бажано становить від 0 до приблизно 16%.

Вивільнення праміпексолу або його солі з матриці, яка містить гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу, відбувається за допомогою об'єднаного набору механізмів вивільнення. Внаслідок більш високої розчинності гідроксипропілметилцелюлози в порівнянні з гідроксипропіл-

целюлозою перша буде поступово розчинятися та відділятися від матриці, тоді як друга в основному буде виступати як губчаста речовина, яка утворює матрицю, з якої активний інгредієнт вивільняється переважно шляхом дифузії.

Характеристики композиції таблетки пролонгованого вивільнення, що відповідає композиції а), не залежать від рН. Тому виключається такий недолік, як можливе збільшення концентрації, пов'язане із прийомом їжі. Пов'язане з їжею збільшення концентрації в ситих пацієнтів можна пояснити множиною факторів, таких як механічний вплив шлунка на свій вміст і тим самим на введений препарат, а також різними значеннями рН у різних відділеннях шлунково-кишкового тракту. Оскільки значення рН у шлунково-кишковому тракті змінюється не тільки при переході від одного відділення до іншого, але й при прийманні їжі, композиція пролонгованого вивільнення переважно також повинна забезпечувати профіль пролонгованого вивільнення, бажано такий, щоб уникнути різкого збільшення концентрації незалежно від того, чи знаходиться пацієнт у стані натще або в ситому стані.

У контексті даного винаходу пероральна композиція а) пролонгованого вивільнення зберігає свій фармакокінетичний профіль вивільнення при проходженні по шлунково-кишковому тракту, що дозволяє уникнути небажаних коливань концентрації лікарського засобу в плазмі або його різкого повного вивільнення, зокрема, уникнути збільшення концентрацій у різних відділеннях шлунково-кишкового тракту.

Крім праміпексолу або його солі та полімеру (полімерів), що набухає (набухають) у воді, композиція, пропонована в даному винаході, також необов'язково може включати інші інертні наповнювачі, тобто фармацевтично прийнятні допоміжні агенти, які полегшують виготовлення, які поліпшують здатність до пресування, зовнішній вигляд і смак препарату. Ці допоміжні агенти, наприклад, включають розріджувачі або наповнювачі, агенти, що надають слизкості, зв'язувальні агенти, гранулювальні агенти, агенти, що перешкоджають злежуванню, змашувальні агенти, смакові добавки, барвники та консерванти. Також можна включати інші звичайні інертні наповнювачі, відомі в даній галузі техніки.

Наповнювач можна вибрати із групи, яка включає розчинні наповнювачі, наприклад, сахарозу, лактозу, бажано - моногідрат лактози, трегалозу, мальтозу, маніт і сорбіт. Можна використовувати різні марки лактози. Одним типом лактози, який переважно застосовується в даному винаході, є моногідрат лактози 200 меш (DMV, Veghel, The Netherlands). Також краще можна використовувати інший моногідрат лактози, моногідрат лактози типу DCL 11 (DMV, Veghel, The Netherlands). Аббревіатура DCL означає "лактозу, призначену для прямого пресування". Число 11 є порядковим номером, встановленим виготовлювачем. У випадку розчинного у воді активного інгредієнта, такого як описаний у даному винаході, на додаток до розчинних у воді наповнювачам або замість них більш краще використовувати нерозчинні у воді напов-

нювачі, такі як крохмаль та похідні крохмалю, що не є попередньо желатинізованим крохмалем, наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, рисовий крохмаль або пшеничний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, дигідрат гідрофосфату кальцію та безводний гідрофосфат кальцію, краще - кукурудзяний крохмаль. Повний масовий вміст наповнювача становить від приблизно 5 до приблизно 75 мас. %.

Агент, що надає слизкості, можна використовувати для поліпшення сипкості порошку до й під час таблетування та для зменшення злежування. Придатні агенти, що надають слизкості, включають колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, порошкоподібну целюлозу, тальк, тризаміщений фосфат кальцію і т.п. Як агент, що надає слизкості, бажано включати колоїдний діоксид кремнію в кількості приблизно до 2%, краще - від приблизно 0,2 до приблизно 0,8% у перерахунку на масу таблетки.

Змащувальний агент можна використовувати для поліпшення відділення таблетки від апарата, у якому її виготовляють, наприклад, шляхом запобігання її прилипання до верхньої або нижньої частини прес-форми. Придатні змащувальні агенти, включають стеарат магнію, стеарат кальцію, масло каноли, гліцерилпальмітостеарат, гідровану рослинну олію, оксид магнію, мінеральне масло, полоксамер, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, бензоат натрію, лаурилсульфат натрію, стеарилфумарат натрію, стеаринову кислоту, тальк, гідровану рослинну олію, стеарат цинку і т.п. В одному варіанті здійснення стеарат магнію включають як змащувальну речовину в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 1,5%, краще - від приблизно 0,3 до приблизно 1% у перерахунку на масу таблетки.

Із числа необов'язкових допоміжних агентів, які додатково можна включати до складу матриці, можна відзначити такі агенти, як повідон; коповідон; крохмаль; камедь акації; желатин; речовини, виділені з морських водоростей, наприклад, альгінову кислоту, альгінат натрію та кальцію; целюлозу, бажано - мікрокристалічну целюлозу, похідні целюлози, наприклад, етилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, які мають корисні зв'язувальну в сухому або вологому стані та гранульовальну здатність, і агенти, що перешкоджають злипанню, такі як тальк та стеарат магнію.

У кращому варіанті здійснення даного винаходу матриця композиції таблетки пролонгованого вивільнення альтернативного варіанта а) містить попередньо желатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу та інертні наповнювачі або в основному складається з них. Кількість попередньо желатинізованого крохмалю переважно знаходиться в діапазоні від 10 до 75%, більш краще - від 25 до 65%, найкраще - від 45 до 55 мас. %. Кількість гідроксипропілметилцелюлози переважно знаходиться в діапазоні від 10 до 75%, більш краще - від 25 до 65%, найкраще - від 35 до 55 мас. %. Кількість інших інертних наповнювачів переважно знаходиться в діапазоні від 0 до 30%, більш краще - від 0,5 до 20%, найкраще - від 1 до 10 мас. %.

Додатково необов'язково може міститися натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, переважно - у діапазоні від 5 до 50%, більш краще - від 10 до 40%, найкраще - від 15 до 30 мас. %.

Вираз "в основному складається" означає, що, в принципі, на додаток до зазначених обов'язкових компонентів, не виключена наявність інших компонентів, присутність яких не впливає на характерні риси композиції.

У випадку композиції b), пропонованій в даному винаході, забезпечується залежний від рН профіль вивільнення та вивільнення праміпексолу або його солі з таблетки і наступне всмоктування в кровотік може змінюватися при проходженні дозованої форми по шлунково-кишковому тракту. Таким чином, забезпечується залежне від рН вивільнення, таке що вивільнення в діапазоні $\text{pH} < 4,5$ є більш швидким, а в діапазоні $4,5 < \text{pH} < 7,5$ воно повільніше й не залежить від рН.

Описані вище характеристики полімеру, що набухає у воді, та вказівки на вибір і тип необов'язкових інертних наповнювачів можна використовувати й для композиції b).

Крім того, аніоногенний полімер, що набухає у воді, краще - полімеризат акрилової кислоти, обов'язково міститься в композиції b) і він переважно вибраний із груп карбомерів або карбополів®, відомих полімеризатів акрилової кислоти, що мають більші молекулярні маси. Особливо кращими є, наприклад, карбомер 941 (карбопол® 71 G, карбопол® 971) і карбомер 934 (карбопол® 974). Полімеризат акрилової кислоти переважно міститься в кількості, яка дорівнює від 0,25 до 25 мас. %, більш краще - від 0,5 до 15 мас. %, найкраще - від 1 до 10 мас. %. Залежність від рН для композиції b) обумовлена наявністю полімеризату акрилової кислоти, який у кислому середовищі при значеннях рН, що перевищують 4,5, набухає більшою мірою, ніж у лужному середовищі.

Збільшення вмісту акрилової кислоти приводить до зменшення швидкості вивільнення. Тому регулювання вмісту полімеризату акрилової кислоти уможливлює додаткове регулювання профілів розчинення відповідно до необхідності. Регулювання вмісту полімеризату акрилової кислоти в кращому діапазоні, що становить від 0,25 до 25 мас. %, забезпечує ту перевагу, що необхідні або підібрані профілі розчинення можна встановити або підтримувати для будь-яких композицій, які містять різні кількості і/або типи гелеутворюючих агентів, полімерів що набухають у воді, наповнювачів та сухих сполучних.

У кращому варіанті здійснення даного винаходу матриця композиції таблетки пролонгованого вивільнення в альтернативному варіанті b) містить попередньо желатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу, полімеризат акрилової кислоти та інертні наповнювачі або в основному складається з них. Кількість попередньо желатинізованого крохмалю переважно знаходиться в діапазоні від 10 до 75%, більш краще - від 25 до 65%, найкраще - від 45 до 55 мас. %. Кількість гідроксипропілметилцелюлози переважно знаходиться в діапазоні від 10 до 75%, більш краще - від 25 до 65%, найкраще - від 35 до 55 мас. %. Кількість по-

лімеризату акрилової кислоти краще є такою, як зазначено вище. Кількість інертних наповнювачів переважно знаходиться в діапазоні від 0 до 30%, більш краще - від 0,5 до 20%, найкраще - від 1 до 10 мас.%. Необов'язкова натрієва сіль карбоксиметилцелюлози може додатково міститися переважно в діапазоні від 5 до 50%, більш краще - від 10 до 40%, найкраще - від 15 до 30 мас.%.

Як активний інгредієнт праміпексол або його фармацевтично прийнятна сіль можуть міститися в композиції, пропонованій в даному винаході, у кількості, придатній для необхідного лікування пацієнта. Кращою сіллю праміпексолу є дигідрохлорид, найкраще - у формі моногідрату. Звичайні кількості становлять від приблизно 0,1 до приблизно 5 мг солі праміпексолу. В особливо кращому варіанті здійснення в композиції таблетки пролонгованого вивільнення, пропонованій в даному винаході, використовують, наприклад, 0,750 мг моногідрату дигідрохлориду праміпексолу, що відповідає 0,524 мг безводної вільної основи. Однак можна використовувати будь-яку іншу кількість активного інгредієнта, придатну для лікування, при єдиній умові, щоб кількість праміпексолу або його солі була достатньою для одночасного введення добової дози за допомогою однієї або декількох невеликих препаративних форм, наприклад, від 1 до приблизно 4 таблеток. Краще, щоб повна добова доза вводилася за допомогою однієї таблетки. Звичайно буде придатною кількість солі праміпексолу, що у перерахунку на еквівалентну кількість моногідрату дигідрохлориду праміпексолу дорівнює від приблизно 0,1 до приблизно 10 мг на таблетку або від приблизно 0,05 до приблизно 5% у перерахунку на масу композиції. Бажано, якщо міститься кількість, яка дорівнює від приблизно 0,2 до приблизно 6 мг, більш краще - кількість, яка дорівнює від приблизно 0,3 до приблизно 5 мг на таблетку. Конкретні дози, що містяться в одній таблетці, наприклад, становлять 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 3,0 та 4,5 мг моногідрату дигідрохлориду праміпексолу. Кількість, що утворює терапевтично ефективна кількість, змінюється залежно від патологічного стану, що піддається лікуванню, тяжкості зазначеного стану та конкретного пацієнта, який піддається лікуванню.

Композиція таблетки пролонгованого вивільнення, пропонована в даному винаході, бажано має наступний склад:

праміпексол або його сіль	від 0,05 до 5 мас.%
попередньо желатинізований крохмаль	від 10 до 75 мас.%
інший полімер(и), що набухає у воді	від 10 до 75 мас.%
полімеризат акрилової кислоти	від 0 до 25 мас.%
необов'язковий інертний наповнювач (наповнювачі)	до 100 мас.%.

Відповідно, особливо краща композиція таблеток пролонгованого вивільнення, пропонована в даному винаході, включає від 0,1 до 2 мас.% праміпексолу або його солі; від 25 до 65 мас.% гідроксипропілметилцелюлози; від 0 до 40 мас.% натрієвої солі карбоксиметилцелюлози; від 25 до 75

мас.% попередньо желатинізованого крохмалю; від 0 до 15 мас.% акрилового полімеризату, краще - карбомеру 941; від 0,5 до 50 мас.% інертних наповнювачів, бажано вибраних із групи, яка включає колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію, моногідрат лактози, маніт, мікрокристалічну целюлозу, безводний гідрофосфат кальцію, гідроксипропілцелюлозу, повідон, коповідон, тальк, макроголи, додецилсульфат натрію, оксиди заліза та діоксид титану.

Крохмаль, який має міцність на розрив, що дорівнює не менш ніж приблизно $0,15 \text{ кН.см}^{-2}$, при частці твердої речовини, типової для таблетки, заявленої в WO 2004/010997, не потрібний в контексті даного винаходу.

Особливо краще, щоб композиція таблетки, яка пропонована в даному винаході не містила покриття. Однак таблетка пролонгованого вивільнення, пропонована в даному винаході, може містити нефункціональне покриття. Нефункціональне покриття може включати полімерний компонент, наприклад, ГПМЦ, необов'язково разом з іншими інгредієнтами, наприклад, з одним або більшою кількістю пластифікаторів, барвників і т.п. Термін "нефункціональне" у контексті даного винаходу означає, що покриття істотно не впливає на параметри вивільнення таблетки, а призначене для іншої корисної мети. Наприклад, таке покриття може надати таблетці помітний зовнішній вигляд, забезпечити захист від стирання під час упакування та транспортування, зробити більш легким проковтування і/або мати інші корисні властивості. Нефункціональне покриття слід наносити в кількості, достатній для того, щоб закрити всю таблетку. Звичайно придатною є кількість, яка дорівнює від приблизно 1 до приблизно 10%, більш краще - від приблизно 2 до приблизно 5% у перерахунку на масу таблетки в цілому.

Таблетки, пропоновані в даному винаході, можуть мати будь-який придатний розмір та форму, наприклад, круглу, овальну, багатогранну або подушкоподібну і необов'язково містити маркування нефункціональної поверхні. У контексті даного винаходу бажано, щоб таблетки пролонгованого вивільнення були білими або майже білими та мали овальну або круглу двоопуклу форму.

Таблетки, пропоновані в даному винаході, можна впакувати в контейнер разом з листком-вкладишем з відповідною інформацією, такою як, наприклад, інформація про дозування та введення, протипоказання, запобіжні заходи, лікарські взаємодії та побічні ефекти.

Даний винахід також стосується застосування композиції таблетки пролонгованого вивільнення, пропонованої в даному винаході, для виготовлення лікарської композиції, призначеної для лікування хвороби Паркінсона та супутніх їй ускладнень або порушень.

Крім того, даний винахід переважно стосується способу виготовлення композицій таблеток пролонгованого вивільнення за допомогою технології прямого пресування, який включає стадії

(1) одержання порошку активного інгредієнта, у якому активним інгредієнтом є праміпексол або його фармацевтично прийнятна сіль, шляхом його

попереднього змішування із частиною полімеру (полімерів), що набухає у воді, і/або іншим інертним наповнювачем (наповнювачами) у змішувачі, причому перед використанням праміпексол або його фармацевтично прийнятну сіль розмелюють, переважно - розмелюють на штифтовому млині;

(2) попереднього перемішування порошку активного інгредієнта, одержаного на стадії (1), основної частини полімеру (полімерів), що набухає у воді і/або інертних наповнювачів у змішувачі з одержанням попередньої суміші;

(3) необов'язково сухого просіювання попередньої суміші через сито для відділення злипких частинок та поліпшення однорідності суміші;

(4) перемішування попередньої суміші, одержаної на стадії (2) або (3), у змішувачі, необов'язково з додаванням інертних наповнювачів, що залишилися, до суміші та продовження перемішування; та

(5) таблетування готової суміші шляхом її пресування на придатному таблетковому пресі з одержанням матричних таблеток.

Таким чином, таблетки виготовляють способом прямого пресування, який застосовують для обох типів матричних таблеток праміпексолу пролонгованого вивільнення. Для забезпечення достатньої однорідності суміші у випадку композиції, яка має такий невеликий вміст лікарської речовини, активний інгредієнт краще розмелювати на штифтовому млині. Краще, щоб розподілення за розмірами частинок розмеленої на штифтовому млині лікарської речовини, визначене за допомогою лазерної дифрактометрії з використанням сухого дозатора, було таким, щоб діаметр 90% (об./об.) частинок становив менш ніж 100 мкм, найкраще, щоб діаметр 90% (об./об.) частинок становив менш ніж 75 мкм.

Для виготовлення таблеток праміпексолу пролонгованого вивільнення можна використовувати й інші технології, такі як звичайне мокре гранулювання та вальцюве пресування. У випадку мокрого гранулювання праміпексол краще гранулювати разом з придатними наповнювачами, такими як, наприклад, крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, моногідрат лактози або безводний гідрофосфат кальцію, та сполучними для мокрого гранулювання, такими як, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, повідон, коповідон і крохмальна паста, з одержанням концентрату активного інгредієнта, який після сушіння та сухого просіювання змішують із основною частиною гелеутворюючих інертних наповнювачів, таких як всі описані вище речовини, які сповільнюють вивільнення.

У випадку вальцювального пресування або, інакше кажучи, сухого гранулювання, попередню суміш праміпексолу із частиною інертних наповнювачів, використовуваних у технології прямого пресування, або повну суміш, яка містить всі інертні наповнювачі, обробляють за допомогою звичайного вальцювального преса з одержанням стрічок, які потім подрібнюють у гранули, які на закінчення змішують із іншими інертними наповнювачами, такими як агенти, що надають слизькості, змашу-

вальні агенти та агенти, що перешкоджають злипанню.

Стислий опис креслень

На фіг. 1 наведена блок-схема, яка ілюструє кращий варіант здійснення способу виготовлення прямим пресуванням, пропонованого у даному винаході;

На фіг. 2 представлена діаграма, яка ілюструє профілі розчинення композиції матричної таблетки, яка пропонована у даному винаході, що містить 4 мас.% карбополу®, у середовищах з 3 різними значеннями pH;

На фіг. 3 представлена діаграма, яка ілюструє профілі розчинення 3 композицій матричної таблетки, яка пропонована у даному винаході, які містять 1 та 4 мас.% карбополу® відповідно.

Фіг. 1 ілюструє кращий варіант здійснення способу виготовлення за допомогою блок-схеми, на якій як приклад представлено виготовлення таблеток пролонгованого вивільнення, описаних у прикладах 1 та 2. На фіг. 1 докладно описані стадії способу та характеристики, які перевіряються під час його проведення.

Стадія (1) способу стосується одержання порошку активного інгредієнта, тобто в цьому випадку сіль праміпексолу, моногідрат дигідрохлориду праміпексолу, розмелену на штифтовому млині, попередньо змішують із частиною полімеру, що набухає у воді, у даному випадку попередньо желатинізованого крохмалю, у звичайному змішувачі. На блок-схемі використовують змішувач або мішалку вільного падіння Turbula. Змішування триває декілька хвилин, у цьому випадку переважно - 10 хв.

На стадії (2) способу відповідно до блок-схеми проводять попереднє перемішування, при якому порошок активного інгредієнта та основну частину полімеру, що набухає у воді (полімерів), і інертних наповнювачів попередньо перемішують протягом декількох хвилин з одержанням попередньої суміші. У цьому випадку основну частину гідроксипропілметилцелюлози (гіпромелози), попередньо желатинізованого крохмалю, карбомеру 941 та колоїдного діоксиду кремнію попередньо перемішують протягом 5 хв у зазначеному вище змішувачі або мішалці Turbula.

На наступній стадії (3) способу необов'язково можна провести сухе просіювання. Попередню суміш можна просіяти вручну через сито, наприклад, з розміром комірок, що дорівнює 0,8 мм, для відділення злипких частинок і поліпшення однорідності суміші.

На наступній стадії (4) способу виконують стадію основного перемішування, на якій компоненти після просіювання перемішують декілька хвилин, краще - 5 хв у змішувачі Turbula. У цей час необов'язково можна додати інші інертні наповнювачі, на блок-схемі до основної суміші додають стеарат магнію і перемішують ще декілька хвилин, наприклад, 3 хв, у змішувачі Turbula (заключне перемішування) і одержують готову суміш.

Стадією (5) способу, пропонованого в даному винаході є таблетування. Готову суміш пресують на придатному таблетковому пресі з одержанням, наприклад, матричних таблеток подовженої фор-

ми (таблеток ПВ = таблеток пролонгованого вивільнення). Для перевірки та підтримування необхідної якості в одержаних матричних таблеток перевіряють наступні характеристики: масу таблеток, твердість, товщину та ламкість таблетки.

Потім одержані таблетки праміпексолу пролонгованого вивільнення, пропоновані в даному винаході, можна розфасувати, наприклад, у флакони, виготовлені з поліетилену високої густини (ПЕВГ). Флакони щільно закривають гвинтовими кришками та відповідним чином маркують, причому всі операції упакування та маркування проводять відповідно до діючих норм GMP (Належній виробничій практиці). Альтернативно, можна використовувати упаковку блістерного типу, наприклад, блістери типу алюміній/алюмінієва фольга.

На фіг. 2 представлена діаграма, яка ілюструє профілі розчинення композиції матричної таблетки, пропонованої в даному винаході. Матрична таблетка містить 4 мас.% карбополу®, склад докладно описаний у прикладі 2. Наведено характеристики вивільнення матричної таблетки в середовищах з 3 різними значеннями рН, тобто в 0,05 М фосфатному буфері, рН = 6,8, $n = x$, у штучному шлунковому соку, рН = 1,2, $n = x$, і в буфері McIlvaine, рН = 4,5, $n = x$; (x ...означає кількість досліджених зразків). Наведена залежність вираженої у відсотках кількості активного інгредієнта, що вивільнився, від часу (год).

На фіг. 3 представлена діаграма, яка ілюструє профілі розчинення 3 композицій матричної таблетки, які пропоновані у даному винаході. Матрична таблетка не містить карбополу® або містить 1 або 4 мас.% карбополу® відповідно, склади докладно описані в прикладах 1, 2 та 4. Середовищем є 0,05 М фосфатний буфер, рН = 6,8. Наведена залежність вираженої у відсотках кількості активного інгредієнта, що вивільнився, від часу (год).

На фіг. 2 та 3 наведені незалежні від рН характеристики вивільнення *in vitro* для діапазону значень рН від 1 до 7,5 у випадку відсутності карбополу® і залежні від рН характеристики вивільнення, коли в діапазоні рН < 4,5 у випадку присутності карбополу® вивільнення є більш швидким. Збільшення кількості карбополу® приводить до зменшення швидкості вивільнення.

Даний винахід має цілий ряд переваг:

Даний винахід стосується таблеток пролонгованого вивільнення, які містять праміпексол або

його сіль, які мають різні профілі вивільнення *in vitro*. Можна спеціально підібрати характеристики вивільнення відповідно до потреб пацієнта, симптомами та клінічною картиною, що спостерігається.

Основне показання для застосування праміпексолу, хвороба Паркінсона, є захворюванням, що частіше зустрічається в літньому віці й часто супроводжується погіршенням пам'яті. Тому матричні таблетки, пропоновані в даному винаході, які забезпечують пролонговане або повільне вивільнення праміпексолу або його солі, дозволяють спростити схему введення пацієнтам шляхом зменшення кількості рекомендованих прийомів на добу та поліпшити дотримання режиму лікування пацієнтами, особливо літніми пацієнтами. Пропонована в даному винаході композиція таблетки пролонгованого вивільнення забезпечує добову дозу і її краще вводити відразу.

Крім того, таблетки, пропоновані в даному винаході, можна виготовити способами прямого пресування, мокрого або сухого гранулювання, що стосується матричних таблеток пролонгованого вивільнення обох типів.

Описаний винахід буде проілюстровано за допомогою наведених нижче прикладів і з даного опису для спеціаліста в даній галузі техніки повинні бути очевидні різні інші варіанти здійснення. Однак спеціально відзначається, що приклади та опис призначені тільки для ілюстрації і їх не слід розглядати як такі, що обмежують даний винахід.

Приклади

Відповідно до даного винаходу виготовлені таблетки праміпексолу пролонгованого вивільнення. Одержані в прикладах таблетки являють собою подовжені двоопуклі таблетки 14х6,8 мм, кольором від білого до майже білого. Таблетки призначені для перорального введення і їх не слід розділяти навпіл. У цих прикладах таблетки праміпексолу містять 0,75 мг моногідрату дигідрохлориду праміпексолу, що відповідає 0,524 мг безводної вільної основи праміпексолу.

Приклад 1

Якісний та кількісний склад для одного варіанта здійснення таблеток праміпексолу пролонгованого вивільнення, пропонованих у даному винаході, наведений у таблиці 1.

Таблиця 1: Якісний та кількісний склад таблетки праміпексолу пролонгованого вивільнення

Інгредієнт	Мг у таблетці, що містить 0,75 мг	Призначення	Посилання на стандарти
Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу, розмелений на штифтовому млині	0,750	Активний інгредієнт	Корпоративний стандарт
Гіпромелоза 2208 (метоцел K 15 M)	157,500	Агент, що викли- кає набухання	ЄФ/ФСША
Попередньо желатинізований крохмаль (крохмаль 1500)	185,100	Наповнювач	ЄФ/НФ
Карбомер 941 (карбопол® 71 G)	3,500	Гелеутворюючий агент	ЄФ/НФ
Колоїдний діоксид кремнію	1,400	Агент, що надає слизькості	ЄФ/НФ
Стеарат магнію	1,750	Змашувальний агент	ЄФ/НФ
Всього	350,000		

ЄФ - Європейська Фармакопея, ФСША - Фармакопея США, НФ - Національний фармакологічний довідник.

Приклад 2

Якісний та кількісний склад для іншого варіанта здійснення таблеток праміпексолу пролонгованого вивільнення, пропонуваніх у даному винаході, наведений у таблиці 2.

Таблиця 2: Якісний та кількісний склад таблетки праміпексолу пролонгованого вивільнення

Інгредієнт	Мг у таблетці, що містить 0,75 мг	Призначення	Посилання на стандарти
Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу, розмелений на штифтовому млині	0,750	Активний інгредієнт	Корпоративний стандарт
Гіпромелоза 2208 (метоцел К 15 М)	157,500	Агент, що викликає набухання	ЄФ/ФСША
Попередньо желатинізований крохмаль (крохмаль 1500)	174,600	Наповнювач	ЄФ/НФ
Карбомер 941 (карбопол® 71 G)	14,000	Гелеутворюючий агент	ЄФ/НФ
Колоїдний діоксид кремнію	1,400	Агент, що надає слизькості	ЄФ/НФ
Стеарат магнію	1,750	Змашувальний агент	ЄФ/НФ
Всього	350,000		

Приклад 3

Склади партій для двох композицій таблеток праміпексолу прикладів 1 та 2 наведені в таблиці 3. Маса кінцевої суміші в партії відповідає 2000 таблеткам.

Таблиця 3: Склади партій для ПВ таблеток праміпексолу 0,75 мг

Інгредієнт	Грамів у партії прикладу 1	Грамів у партії прикладу 2
Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу, розмелений на штифтовому млині	1,500	1,500
Гіпромелоза 2208	315,000	315,000
Попередньо желатинізований крохмаль	370,200	349,200
Карбомер 941	7,000	28,000
Колоїдний діоксид кремнію	2,800	2,800
Стеарат магнію	3,500	3,500
Повна маса	700,000	700,000

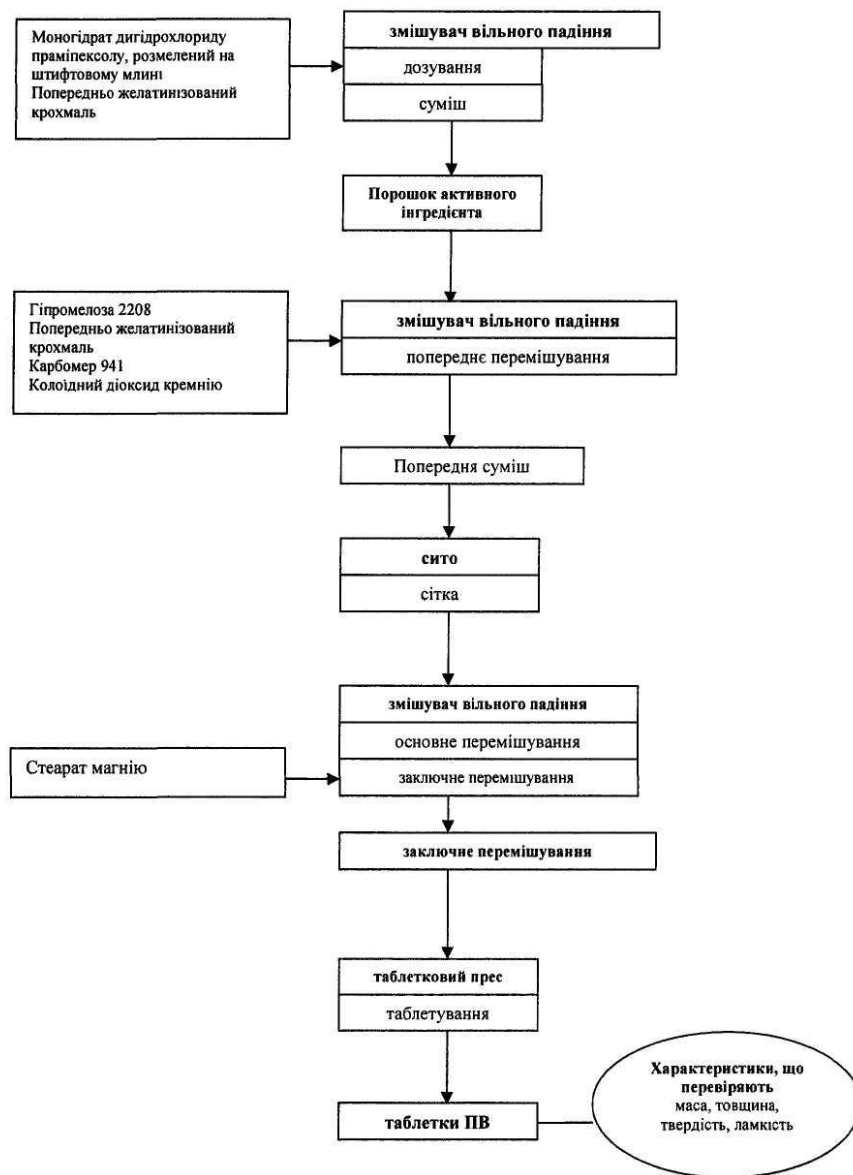
Приклад 4

У наведеному нижче прикладі представлений склад композиції таблеток праміпексолу, який відповідає композиції а), що забезпечує вивільнення, яке не залежить від рН, у діапазоні рН від 1 до 7,5.

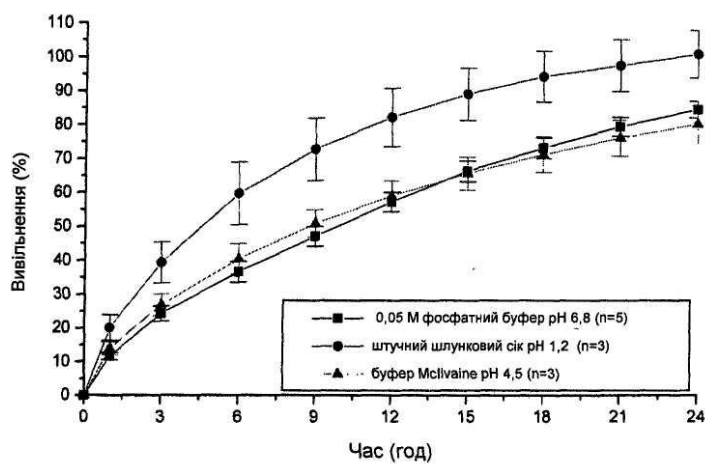
Таблиця 4

Компоненти	Мг/таблетка
Моногідрат дигідрохлориду праміпексолу, розмелений на штифтовому млині	0,750
Гіпромелоза 2208 (метоцел К 100 М)	175,000
Попередньо же латинізований крохмаль	170,400
Колоїдний діоксид кремнію	2,100
Компоненти	Мг/таблетка
Стеарат магнію	1,750
Повна маса матриці таблетки	350,000

Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

