

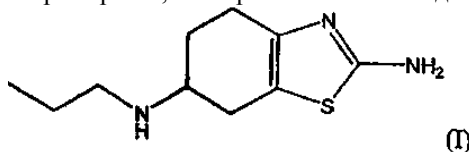
### Область техники

Настоящее изобретение относится к рецептурам таблетки и более конкретно к композиции таблетки с замедленным высвобождением для пероральной доставки растворимого в воде лекарственного средства или пролекарства, примером которых является дигидрохлорид прамипексола.

### Предшествующий уровень техники

Большое число активных фармацевтических агентов, в том числе лекарственные средства и пролекарства, изготавливают в виде доставляемых перорально дозированных лекарственных форм, обеспечивающих замедленное высвобождение (известных иначе как лекарственные формы с медленным высвобождением или отсроченным высвобождением) таких агентов в течение периода времени, эффективного, чтобы сделать возможным одно ежедневное введение. Хорошо известной системой для приготовления таких дозированных лекарственных форм является матрица, содержащая гидрофильный полимер, в котором распределен агент; агент высвобождается в течение некоторого периода времени в желудочно-кишечном тракте по мере растворения или разрушения матрицы. Дозированные лекарственные формы с замедленным высвобождением, содержащие такую матричную систему, обычно готовят в виде прессованных таблеток, описываемых в данном случае как «матричные таблетки». Лекарственные средства и пролекарства, имеющие относительно высокую растворимость в воде, например растворимость примерно 10 мг/мл или выше, ставят сложные задачи для составителя рецептуры, желающего получить дозированную лекарственную форму с замедленным высвобождением, и чем выше растворимость, тем более сложными являются проблемы. Такие проблемы хорошо показаны в случае дигидрохлорида прамипексола, который имеет растворимость в воде примерно 200 мг/мл.

Прамипексол (I) представляет собой агонист рецептора допамина D<sub>2</sub>, применяемый при лечении болезни Паркинсона. Прамипексол в виде его дигидрохлорида коммерчески доступен в Соединенных Штатах как таблетки Mirapex<sup>®</sup> (Pharmacia and Upjohn). Эти таблетки представляют собой таблетки с немедленным высвобождением с эффективностью 0,125, 0,25, 0,5, 1,0 и 1,5 мг, предназначенных для перорального введения одной таблетки три раза в сутки для обеспечения суточной дозы от 0,375 до 4,5 мг. (См. Physicians' Desk Reference 57-th ed., (2003), 2768-2772). Приведенные дозы выражены в количествах моногидрата дигидрохлорида прамипексола, если не оговорено особо; 1,0 мг моногидрата дигидрохлорида прамипексола соответствует примерно 0,7 мг прамипексола в виде основания.



Ежедневная схема приема лекарства три раза в сутки в случае таблеток дигидрохлорида прамипексола с немедленным высвобождением является хорошо переносимой, но соблюдение большого режима было бы намного лучше, если бы была возможна схема приема один раз в сутки. В этой связи следует отметить, что основное показание для лекарства, болезнь Паркинсона, является недугом, который становится более распространенным с возрастом и часто сопровождается ослаблением памяти. Схема приема лекарства один раз в сутки была бы особенно полезна для улучшения соблюдения режима пожилыми пациентами.

Заявителями настоящего изобретения установлено, что препарат дигидрохлорида прамипексола в гидрофильной матричной таблетке в целом не отвечает требованиям по обеспечению замедленного высвобождения, совместимого с введением лекарства один раз в сутки. Характеристики высвобождения могут быть дополнительно модифицированы за счет нанесения на таблетку покрытия с замедленным высвобождением. Такое покрытие обычно содержит гидрофобный полимер и гидрофильный порообразователь.

Необходимость нанесения покрытия поверх матричной таблетки вызывает дополнительные проблемы. Из-за дополнительных операций, возникающих на стадии нанесения покрытия, требуются таблетки с достаточной степенью твердости, чтобы исключить разрушение таблетки и/или ее истирание во время таких операций, в особенности в условиях высокоскоростного производства.

Оказывается, трудно получить таблетку, имеющую подходящее сочетание характеристик замедленного высвобождения и технологических свойств, когда лекарство представляет собой лекарство с относительно высокой растворимостью, как в случае дигидрохлорида прамипексола.

В патенте США № 6197339 описана таблетка с замедленным высвобождением, содержащая (Z)-2-бутендиоат (R)-5,6-дигидро-5-(метиламино)-4Н-имидазо[4,5-ij]хинолин-2(1H)-она (1:1) (суманирол-малеат) в матрице, содержащей гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и крахмал. Таблетка, как описано, может быть использована при лечении болезни Паркинсона. Крахмалы, которые, как показано, являются подходящими в данном случае, включают предварительно желатинизированный крахмал.

Патент США № 5458887 раскрывает таблетку с контролируемым высвобождением, содержащую осмотическое ядро, которое состоит из смеси набухающего в воде компонента, такого как ГПМЦ или полиэтиленоксид, и покрытия, которое содержит устойчивый к воде полимер и незначительное количество растворимого в воде соединения, которое действует как порообразователь. При образовании пор в

покрытии при растворении растворимого в воде соединения набухающий в воде компонент, как указано, растягивает ядро и обеспечивает контакт обогащенной лекарством поверхности с желудочно-кишечной жидкостью.

Патент США № 5656296 раскрывает двойную рецептуру с контролируемым замедленным высвобождением, содержащую ядро, которая содержит лекарство и низкоплавкий наполнитель, и слой, покрывающий ядра таблетки, который содержит независимый от pH нерастворимый в воде полимер и растворимый в воде пленкообразующий полимер.

В Европейской патентной заявке № EP 0933079 описан крахмал, который, как показано, приемлем для приготовления таблеток, имеющих высокую твердость и все еще обладающих способностью быстро диспергироваться в водной среде. Предел прочности на разрыв полученных таблеток рассчитывают из твердости.

Патенты и публикации, процитированные выше, включены в описание в качестве ссылки.

Цель настоящего изобретения состоит в разработке композиции с замедленным высвобождением растворимой в воде соли прамипексола, которая приемлема для перорального введения один раз в сутки. Еще одна цель настоящего изобретения состоит в разработке композиции, имеющей достаточную твердость, чтобы выдержать высокопроизводительную операцию таблетирования, в особенности противостоять разрушению во время нанесения покрывающего слоя. Еще одной целью настоящего изобретения является создание фармацевтической таблетки, содержащей растворимую в воде соль прамипексола, которая обеспечивает пролонгированный терапевтический эффект при введении один раз в сутки без значительного увеличения вредных побочных эффектов.

#### **Суть изобретения**

В настоящее время предложена лекарственная форма с замедленным высвобождением в форме таблетки, обеспечивающая пероральную доставку, содержащая растворимую в воде соль прамипексола, диспергированную в матрице, содержащей гидрофильный полимер и крахмал, имеющий предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,15 \text{ кН/см}^2$  при относительном содержании твердого вещества, типичном для таблетки. Также предложена лекарственная форма в форме таблетки, имеющая ядро, содержащее моногидрат дигидрохлорида прамипексола в количестве примерно 0,375, 0,75, 1,5, 3 или 4,5 мг, диспергированный в матрице, содержащей (а) ГПМЦ типа 2208 в количестве примерно от 35 до 50 мас.% из расчета на таблетку, и (б) предварительно желатинизированный крахмал, имеющий предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,15 \text{ кН/см}^2$ , при относительном содержании твердого вещества 0,8, в количестве примерно от 45 до 65 мас.% из расчета на таблетку; причем указанное ядро, по существу, заключено в покрытие, которое составляет примерно от 2 до 7 мас.% от массы таблетки, при этом указанное покрытие содержит гидрофобный или не растворимый в воде компонент на основе этилцеллюлозы и порообразующий компонент на основе ГПМЦ в количестве примерно от 10 до 40 мас.% из расчета на компонент на основе этилцеллюлозы.

Кроме того, предложен способ лечения больного, имеющего состояние или заболевание, для которого показано применение агониста рецептора допамина  $D_2$ , причем способ включает пероральное введение лекарства в форме таблетки, описанной выше, содержащей растворимую в воде соль прамипексола.

Определение «водорастворимый» в данном случае означает, что растворимость составляет по меньшей мере примерно 10 мг/мл. Если не оговорено особо, «растворимость» в данном случае означает растворимость в воде при 20-25°C при любом физиологически приемлемом значении pH, например при любом значении pH в интервале примерно от 4 до 8. В случае соли ссылка на растворимость в воде относится к соли, а не к прамипексолу в форме свободного основания.

Определение «относительное содержание твердого вещества» представляет собой отношение абсолютной плотности к кажущейся плотности брикета крахмала. «Брикет» в данном случае представляет собой прессованную таблетку, полученную, например, на таблетировающей машине, содержащую только образец крахмала, для которого необходимо измерить предел прочности на разрыв. «Относительное содержание твердого вещества, типичное для таблетки» представляет собой относительное содержание твердого вещества, выбранное так, чтобы оно было аналогично относительному содержанию твердого вещества таблетки, полученной в соответствии с настоящим изобретением. Обычно выбирается относительное содержание твердого вещества примерно от 0,75 до 0,85, например 0,8.

Определение «перорально-доставляемая» в данном случае означает подходящую для орального, включая пероральное и внутриротовое (например, подъязычное или трансбуккальное) введение лекарства, но таблетки настоящего изобретения адаптированы, главным образом, для перорального введения, т.е. глотания целиком или измельченными с использованием воды или другой питьевой жидкости.

«Субъект» в данном случае представляет собой животное любого вида, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека. Состояния и заболевания у пациента, для которых конкретный агент, как указано в работе, «имеет показания для применения», не ограничены условиями и заболеваниями, для которых агент специально одобрен регулирующим ведомством, а также включает другие состояния и заболевания, которые, как известно или как полагает врач, должны поддаваться лечению с помощью этого агента. Понятие «лечение» в данном случае включает профилактическое лече-

ние, если по контексту не требуется иное.

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график, иллюстрирующий соотношение предела прочности на разрыв партий предварительно желатинизированного крахмала, который определен с помощью метода испытания настоящего изобретения с использованием времени выдержки 4 с (пример 1), и трехмерного предела прочности на разрыв;

фиг. 2 - график, иллюстрирующий соотношение предела прочности партий предварительно желатинизированного крахмала, который определен с помощью метода испытания настоящего изобретения с использованием времени выдержки 90 с (пример 1), и трехмерного предела прочности на разрыв;

фиг. 3 - график, иллюстрирующий корреляцию предела прочности на разрыв партий предварительно желатинизированного крахмала с максимальной твердостью таблеток, содержащих эти партии;

фиг. 4 - график, иллюстрирующий профили растворения *in vitro* трех различных рецептур 0,375 мг таблеток моногидрата дигидрохлорида прамипексола с замедленным высвобождением, что более подробно описано в примере 10;

фиг. 5 - график, полученный из РК изучения человека, иллюстрирующий изменение во времени средней концентрации в плазме прамипексола после перорального введения 0,375 мг дигидрохлорида прамипексола или в виде 0,125 мг таблеток с немедленным высвобождением, вводимых три раза в сутки с 8-часовыми интервалами, или в виде разовой дозы 0,375 мг каждой из трех различных таблеток с замедленным высвобождением, что более полно описано в примере 10;

фиг. 6 иллюстрирует корреляцию *in vitro/in vivo* для 0,375 мг таблеток дигидрохлорида прамипексола примера 5;

фиг. 7 иллюстрирует корреляцию *in vitro/in vivo* для 0,375 мг таблеток дигидрохлорида прамипексола примера 6;

фиг. 8 иллюстрирует корреляцию *in vitro/in vivo* для 0,375 мг таблеток дигидрохлорида прамипексола примера 9.

#### Подробное описание изобретения

В одном из вариантов осуществления изобретение предлагает фармацевтическую композицию в форме обеспечивающей пероральную доставку таблетки, содержащей растворимую в воде соль прамипексола.

Предпочтительные соли имеют растворимость не менее чем примерно 50 мг/мл, более предпочтительно не менее чем примерно 100 мг/мл.

Следует понимать, что упоминание прамипексола или его соли в данном случае включает их рацематы, энантиомеры, полиморфы, гидраты и сольваты.

Прамипексол (I) используют предпочтительно в форме его S-энантиомера, (S)-2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-6-(пропиламино)бензотиазола. Предпочтительной солью прамипексола является его дигидрохлорид наиболее предпочтительно в форме моногидрата.

Композиции прамипексола настоящего изобретения предпочтительно приемлемы для введения не более чем один раз в сутки. Такие композиции могут быть использованы при лечении любого состояния ЦНС или заболевания, в случае которого прамипексол находит терапевтическое применение, но в особенности болезни Паркинсона и осложнений, связанных с ней.

Прамипексол и его соли, применяемые в данном случае, могут быть получены известными способами, в том числе способами, раскрытыми в патентах и другой литературе, относящихся к прамипексолу.

Количество соли прамипексола, присутствующее в композиции настоящего изобретения, является достаточным, чтобы обеспечить суточную дозу от одной и до небольшого числа, например от одной до примерно 4 таблеток, которые вводят одновременно. Предпочтительно полную суточную дозу вводят в одной таблетке.

Количество соли прамипексола, выраженное в виде эквивалента моногидрата дигидрохлорида прамипексола примерно от 0,1 до 10 мг на таблетку или примерно от 0,05 до 5 мас.% из расчета на композицию, обычно является приемлемым.

Предпочтительно в одной таблетке присутствует количество примерно от 0,2 до 6 мг, более предпочтительно примерно от 0,3 до 5 мг. Конкретные дозированные количества из расчета на таблетку, предполагаемые в данном случае, составляют 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 3,0 и 4,5 мг моногидрата дигидрохлорида прамипексола.

Композиция настоящего изобретения содержит соль прамипексола, описанную выше, распределенную в матрице, содержащей гидрофильный полимер и крахмал, имеющую предел прочности по меньшей мере примерно 0,15 кН/см<sup>2</sup> при относительном содержании твердого вещества, типичном для таблетки, например, примерно от 0,75 до 0,85, например 0,8.

Гидрофильные полимеры, используемые в данном случае, представляют собой фармацевтически приемлемые полимерные материалы, имеющие достаточное число и распределение гидрофильных заместителей, таких как гидроксильные и карбоксильные группы, чтобы придать гидрофильные свойства полимеру в целом. Подходящими гидрофильными полимерами являются, без ограничения, метилцеллюлоза, ГПМЦ (гипромеллоза), натрийкармеллоза (карбоксиметилцеллюлоза) и карбомер (полиакриловая

кислота). Необязательно может быть использован более чем один из таких полимеров.

ГПМЦ является предпочтительным гидрофильным полимером. Доступны различные типы и сорта ГПМЦ. В одном из вариантов используют ГПМЦ, тип 2208, предпочтительно удовлетворяющую спецификациям, принятым в стандартной фармакопее, таким как USP 24. ГПМЦ, тип 2208, содержит 19-24 мас.% метокси- и 4-12 мас.% гидроксипропоксизаместителей. Особенно приемлемые ГПМЦ имеют номинальную вязкость в интервале примерно от 100 до 10000 мПа·с; например, подходящая ГПМЦ типа 2208 представляет собой ГПМЦ, имеющую номинальную вязкость примерно 4000 с измеренной вязкостью примерно от 3000 до 5600 мПа·с. Такая ГПМЦ доступна, например, как Methocel® K4MP (Dow Chemical Co.), а по существу эквивалентные продукты доступны от других производителей.

Количество гидрофильного полимера в композиции зависит от конкретного выбранного полимера, от активного фармацевтического агента и от желаемого профиля замедленного высвобождения. Однако обычно гидрофильный полимер содержится в количестве примерно от 20 до 70%, предпочтительно примерно от 30 до 60% и более предпочтительно примерно от 35 до 50 мас.% из расчета на массу композиции. В типичном случае ГПМЦ типа 2208 подходящее количество обычно будет находиться в интервале примерно от 30 до 60%, предпочтительно примерно от 35 до 50%, например, примерно 40 мас.% из расчета на композицию.

Полагают, но без ссылки на какую-либо теорию, что гидрофильный полимер действует, чтобы обеспечить отсроченное или замедленное высвобождение прапипексола, например, за счет замедленного растворения или разрушения полимера в желудочно-кишечном тракте.

Используемые крахмалы включают крахмалы из любого подходящего растительного источника, например кукурузы, пшеницы, риса, тапиоки, картофеля и т.д. Предпочтительные крахмалы имеют сравнительно высокое отношение амилозы к амилопектину и содержат, например, по меньшей мере примерно 20%, более предпочтительно по меньшей мере примерно 25% амилозы. Особенно предпочтительным является предварительно желатинизированный крахмал, который представляет собой тип модифицированного крахмала, который подвергали обработке для придания ему большей текучести и способности к прямому прессованию. Могут быть использованы частично или полностью предварительно желатинизированные крахмалы.

Полагают, без ссылки на какую-либо теорию, что основная функция крахмала в композиции избрания заключается в том, что он действует как связующий агент. Крахмал, удовлетворяющий критерию прочности на разрыв, который определен в документе, называется «суперсвязующим веществом».

Количество крахмала в композиции в целом выше, чем обычно присутствует в качестве связующего вещества в рецептурах таблеток. Предпочтительные количества в общем случае будут находиться в интервале примерно от 25 до 75 мас.%.

Предпочтительно количество крахмала составляет примерно от 40 до 70%, более предпочтительно примерно от 45 до 65%, например, примерно 50 мас.% из расчета на композицию.

Предел прочности на разрыв образца крахмала может быть измерен любым подходящим методом испытания. Типичные методики испытания описаны в публикациях Hiestand and Smith (1984), Powder Technology 38, 145-159 и Hiestand and Smith (1991), International Journal of Pharmaceutics 67, 231-246, причем эти статьи включены в описание в качестве ссылки.

Пример методики испытания на предел прочности на разрыв, которая может быть использована (далее называется методом испытания трехмерного предела прочности на разрыв), требует приготовления серии брикетов образцов крахмала, после чего следует определение предела прочности брикета с использованием компьютеризированного многофункционального прибора для испытания таблеток (МТТ). Брикетты получают с различными степенями сжимающего усилия, чтобы получить брикетты, имеющие некоторый интервал относительного содержания твердого вещества. Так как рецептура таблетки с замедленным высвобождением обычно имеет относительное содержание твердого вещества примерно 0,8, целесообразно готовить брикетты приблизительно с таким относительным содержанием твердого вещества.

Абсолютную плотность образца крахмала можно определить с использованием гелий-воздушного пикнометра.

Для приготовления брикетов используют регулируемый компьютером трехмерный пресс для таблетирования. Вывод разности потенциалов от поршня и датчик нагрузки пресс-формы пресса для таблетирования вначале находятся на нулевой отметке. Поршень и пресс-форму смазывают порошком стеарата магния и сборку пресс-формы помещают в пресс. Параметры сжатия и снижения сжимающего усилия выбирают на компьютере. Желаемое количество крахмала, которое необходимо уплотнить, взвешивают и высыпают в полость пресс-формы. Полученный слой порошка выравнивают с помощью шпателя. Поршень вводят в пресс-форму и запускают контролируемый компьютером цикл сжатие/снижение сжимающего усилия.

Перед самым окончанием фазы сжатия записывают толщину брикета, которую измеряют с помощью LVDT (поступательного регулируемого дифференциального преобразователя). В конце фазы сжатия записывают конечное сжимающее усилие, измеренное с помощью разности потенциалов датчика

нагрузки поршня.

В конце фазы снижения сжимающей нагрузки поршень и салазки пресс-формы отводят назад. Брикет извлекают из пресс-формы и просматривают на наличие дефектов, таких как образование трещин или прилипание. Образование трещин может быть уменьшено за счет увеличения времени снижения сжимающей нагрузки. Если брикет не имеет дефектов, измеряют его длину, ширину, толщину и массу, чтобы иметь возможность рассчитать кажущуюся плотность. Относительное количество твердого вещества рассчитывают путем деления абсолютной плотности на кажущуюся плотность.

При подготовке МГТ для определения предела прочности на разрыв руководствуются подходящей компьютерной программой. Столик прибора прижимают винтами к датчику нагрузки МГТ и комплект для определения прочности на разрыв вдвигают в МГТ напротив столика. За сигналом от датчика нагрузки наблюдают с помощью компьютера и смещение нуля на формирователе сигнала регулируют так, чтобы получить положительную базовую линию напряжения как можно ближе к нулю. Скорость перемещения вперед собирают так, чтобы получить постоянное время примерно 15 с (обычно выбранная скорость будет составлять примерно от 0,8 до 1,2 мм/с).

Брикет, который необходимо испытать, помещают в держатель комплекта для определения прочности на разрыв. Двигатель запускают через компьютер, перемещая столик прибора к брикету до тех пор, пока поверхность брикета не откроется, и останавливают столик в нескольких миллиметрах от брикета. Запускают осциллоскоп, чтобы записать усилие, прикладываемое к брикету, и снова запускают двигатель. Столик перемещают к брикету до обнаружения трещины или зрительно, или по звуку и двигателю немедленно дают задний ход.

Максимальное усилие записывают из сигналов осциллоскопа. Предел прочности на разрыв рассчитывают из максимального усилия с использованием подходящей компьютерной программы.

Данные нескольких опытов с использованием брикетов с интервалом относительных количеств твердого вещества около 0,8 наносят на график и оценивают предел прочности на разрыв при относительном содержании твердого вещества 0,8. Если предел прочности на разрыв при относительном содержании твердого вещества 0,8 составляет примерно 0,15 кН/см<sup>2</sup> или больше, образец крахмала, как полагают, подходит для использования при приготовлении композиции в соответствии с изобретением.

В настоящее время неожиданно установлено, что намного более простой способ испытания, способ, который более приспособляем к реализации в условиях производства, может быть использован для оценки предела прочности на разрыв образца крахмала, в особенности для определения, имеет ли образец крахмала предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно 0,15 кН/см<sup>2</sup> при относительном содержании твердого вещества, типичном для желаемой таблетки с замедленным высвобождением.

В соответствии с этим методом испытания брикеты образца крахмала готовят на стандартном автоматическом прессе для таблетирования с использованием ряда сжимающих усилий. Например, пресс Carver (например, модель 3888.1DT0000), снабженный инструментальной оснасткой с плоской поверхностью подходящего диаметра (например, 10/32 дюйма или примерно 0,7 см для брикета массой 300 мг), работающий при сжимающих усилиях примерно от 4 до 16 кН (примерно от 900 до 3600 фунт-сила) при времени выдержки по меньшей мере примерно 4 с, как установлено, дает удовлетворительные результаты. Например, такие брикеты могут быть получены при 1000, 1500, 2000 и 3000 фунт-сила (4,45, 6,67, 8,90 и 13,34 кН). Предпочтительно используют время выдержки под давлением по меньшей мере примерно 10 с, более предпочтительно по меньшей мере примерно 30 с, еще более предпочтительно по меньшей мере примерно 60 с. Например, установлено, что время выдержки 90 с дает удовлетворительные результаты. Массу, диаметр и толщину каждого брикета измеряют точно (с другой стороны, диаметр может быть принят равным диаметру инструментальной оснастки), чтобы иметь возможность рассчитать кажущуюся плотность и, следовательно, относительное содержание твердого вещества, причем абсолютную плотность измеряют так, как описано выше, например, с помощью гелий-воздушного пикнометра.

Твердость каждого брикета, полученного таким образом, затем определяют любым подходящим способом определения твердости таблетки, например, с использованием прибора для определения твердости Key HT500. Твердость представляет собой величину усилия, которое требуется, чтобы вызвать разрушение брикета, и ее обычно выражают в единицах, таких как килофунт (кФ) или в единицах Strong-Cobb (SCU). Твердость примерно 10,2 кФ или примерно 14,4 SCU соответствует усилию 0,1 кН.

В случае настоящего изобретения считается, что прочность на раздавливание брикета эквивалентна пределу прочности на разрыв. Таким образом, предел прочности на разрыв ( $\sigma_r$ , в кН/см<sup>2</sup>) может быть рассчитан из уравнения

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

где F представляет собой усилие, требуемое для раздавливания, кН, D представляет собой диаметр брикета, см и H представляет собой толщину брикета, см.

Например, брикет диаметром 0,7 см и толщиной 0,4 см, имеющий твердость 20 SCU (эквивалентно усилию 0,139 кН), имеет рассчитанный предел прочности на разрыв 0,316 кН/см<sup>2</sup>.

Затем для каждого образца крахмала устанавливают соотношение между пределом прочности на

разрыв и относительным содержанием твердого вещества. Это может быть осуществлено путем нанесения данных для предела прочности на разрыв и относительного содержания твердого вещества на график (относительное содержание твердого вещества имеет тенденцию увеличиваться с повышением сжимающего усилия во время приготовления брикета) или путем проведения регрессионного анализа. Из этого соотношения можно оценить предел прочности на разрыв при стандартизированном значении относительного содержания твердого вещества. Выбранное стандартизированное значение представляет собой значение, которое является типичным относительным содержанием твердого вещества желаемой таблетки с замедленным высвобождением, например, 0,8.

Когда материал брикета представляет собой предварительно желатинизированный крахмал, установлено, что предел прочности на разрыв, который определен при испытании образца так, как описано только что выше, неожиданно близок к «правильно» измеренному пределу прочности на разрыв, определенному с помощью метода определения трехмерного предела прочности на разрыв, описанного ранее, который, в свою очередь, по существу аналогичен методам, известным в данной области техники, таким как методы, описанные в публикации Hiestand and Smith (1984), *op cit*.

Установлено, что более длительное время выдержки под давлением (например, 90 с) в методе испытания настоящего изобретения дает более хорошую корреляцию с трехмерным пределом прочности на разрыв, чем очень короткое время выдержки (например, 4 с). См. ниже пример 1 и фиг. 1 и 2.

Особенно предпочтительный крахмал имеет предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,175 \text{ кН/см}^2$ , даже более предпочтительно по меньшей мере примерно  $0,2 \text{ кН/см}^2$ , при относительном содержании твердого вещества, типичном для желаемой таблетки с замедленным высвобождением.

Даже среди коммерчески доступных предварительно желатинизированных крахмалов, предпочтительного типа крахмала для использования в изобретении, существует значительный разброс в пределе прочности на разрыв. Предварительно желатинизированные крахмалы, не удовлетворяющие критерию предела прочности на разрыв, представленному в данном случае, трудно идентифицировать без проведения испытаний, например, с помощью описанных выше способов. Такие предварительно желатинизированные крахмалы в целом не приемлемы для промышленного производства рецептуры матричной таблетки с замедленным высвобождением растворимого в воде лекарства или пролекарства из-за проблемы, описанной ниже.

Таблетка без покрытия или ядро таблетки до нанесения покрытия, содержащие крахмал и гидрофильный полимер, выполняющие функцию матрицы для растворимого в воде лекарства или пролекарства, должны иметь некоторую минимальную твердость, чтобы они были способны сопротивляться разрушению и/или истиранию вследствие механических деформаций, возникающих во время высокоскоростной операции таблетирования (в том числе все стадии вплоть до и включая заполнение таблетками контейнеров). Минимально приемлемая твердость будет зависеть от ряда факторов, в том числе от серьезности механических деформаций, но обычно составляет по меньшей мере примерно 20 SCU, предпочтительно по меньшей мере примерно 22 SCU, более предпочтительно по меньшей мере примерно 24 SCU (примерно 17 кФ).

Твердость может быть увеличена за счет повышения сжимающего усилия, прикладываемого с помощью пресса для таблетирования, но только до определенного уровня. По меньшей мере, в случае таблеток, описанных в данной работе, выше некоторого сжимающего усилия дальнейшее повышение сжимающего усилия дает незначительное или совсем не дает дополнительного повышения твердости таблетки. Другими словами, существует максимальная твердость, которая может быть достигнута путем прессования определенной композиции крахмал/гидрофильный полимер/активный агент. Крахмал, обеспечивающий максимальную твердость, не отвечающую требованиям с точки зрения сопротивления механическим деформациям операции высокоскоростного таблетирования, не приемлем для целей настоящего изобретения. На фиг. 3 показано, что некоторые предварительно желатинизированные крахмалы, как установлено, дают максимальную твердость 20 SCU или менее; в данном случае их определяют как крахмалы, имеющие низкий предел прочности на разрыв ( $0,1 \text{ кН/см}^2$  или менее в соответствии с методом испытания настоящего изобретения с использованием времени выдержки 90 с).

Даже если максимальная твердость по меньшей мере примерно 20 SCU достижима, в случае крахмала с низким пределом прочности на разрыв она может быть достигнута только с использованием экстремально высоких сжимающих усилий.

Необходимость таких усилий снижает скорость и производительность и увеличивает стоимость операции таблетирования, и по этим причинам такие усилия не желательны.

Когда таблетки должны быть подвергнуты дополнительной технологической стадии после прессования, в особенности стадии нанесения покрытия, риск механических деформаций значительно возрастает. Таким образом, в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления таблетка с замедленным высвобождением настоящего изобретения также содержит покрытие.

В случае солей прамипексола с высокой растворимостью в воде, описанных в работе, матрица гидрофильного полимера может не отвечать требованиям для обеспечения замедленного высвобождения в течение достаточно длительного периода времени, чтобы сделать возможным ежедневное введение один раз в сутки. Полагают, что такие соли легко вымываются из гидрофильной матрицы при контакте с вод-

ной средой, такой как желудочно-кишечные жидкости. Таким образом, желателно дополнительно замедлить процесс высвобождения лекарства за счет создания контролирующего высвобождение покрытия вокруг таблетки. Такие покрытия обычно содержат гидрофобный или нерастворимый в воде полимерный компонент, такой как этилцеллюлоза, вместе с гидрофильным или растворимым в воде порообразующим компонентом, таким как ГПМЦ.

Когда используют крахмал, имеющий предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,15 \text{ кН/см}^2$ , предпочтительно по меньшей мере примерно  $0,175 \text{ кН/см}^2$ , более предпочтительно по меньшей мере примерно  $0,2 \text{ кН/см}^2$  при относительном содержании твердого вещества, типичном для таблетки (например, примерно от 0,75 до 0,85), композиция, как установлено, особенно подходит для операции высокоскоростного таблетирования, которая включает стадию нанесения на таблетку покрытия с контролирующим высвобождение слоем.

Альтернативными для этилцеллюлозы и ГПМЦ материалами в качестве компонентов высвобождающего покрывающего слоя являются другие целлюлозные полимеры (например, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, сложные эфиры целлюлозы, такие как ацетат целлюлозы и др.), поливинилацетат, поливинилпирролидон, полимеры и сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты и их сложные эфиры, полиэтиленгликоль, каррагенан и другие камеди и т.д.

Контролирующий высвобождение слой, если он присутствует, обычно составляет примерно от 1 до 15%, предпочтительно примерно от 2,5 до 10 мас.% из расчета на таблетку в целом. Гидрофобный или не растворимый в воде компонент, предпочтительно содержащий этилцеллюлозу, обычно составляет примерно от 1 до 10%, предпочтительно примерно от 2 до 7 мас.% из расчета на таблетку в целом. Порообразующий компонент, предпочтительно содержащий ГПМЦ, обычно присутствует в количестве примерно от 5 до 50%, предпочтительно примерно от 10 до 40 мас.% из расчета на не растворимый в воде или гидрофильный компонент.

Покрытие, если оно присутствует, может необязательно содержать дополнительные фармацевтически приемлемые наполнители, такие как пластификаторы, красители и др.

Например, контролирующий высвобождение слой в количестве примерно от 2,5 до 5 мас.% из расчета на ядро таблетки (т.е. масса таблетки без покрытия) содержит материал на основе этилцеллюлозы (например, Surelease<sup>®</sup> of Colorcon) и порообразующий материал на основе ГПМЦ (например, Opadry<sup>®</sup> of Colorcon) в массовом соотношении приблизительно от 3:1 до 4:1.

Контролирующий высвобождение слой или покрытие должны быть нанесены при толщине как можно более равномерной, чтобы обеспечить оптимальный контроль скорости высвобождения прапексола.

Альтернативно или дополнительно таблетка с замедленным высвобождением настоящего изобретения имеет нефункциональное покрытие. Нефункциональное покрытие может содержать полимерный компонент, например, ГПМЦ, необязательно с другими ингредиентами, например с одним или несколькими пластификаторами, красителями и др. Определение «нефункциональное» в данном контексте означает покрытие, не оказывающее существенного влияния на характеристики высвобождения таблетки, и не подразумевает, что покрытие не имеет полезного действия. Например, такое покрытие может придавать таблетке отличительный внешний вид, обеспечивать защиту от истирания во время упаковки и транспортировки, улучшать легкость глотания и/или иметь другие положительные качества. Нефункциональное покрытие должно быть нанесено в достаточном количестве, чтобы обеспечить полное укрытие таблетки. Обычно приемлемым является количество примерно от 1 до 10%, более типично количество примерно от 2,5 до 5 мас.% из расчета на таблетку в целом.

Таблетки без покрытия и ядра таблеток с покрытием настоящего изобретения могут необязательно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей помимо крахмального и гидрофильного полимерного компонентов, описанных выше. Такие наполнители представляют собой, без ограничения, способствующие скольжению агенты и смазывающие вещества. Также могут быть использованы другие обычные наполнители, известные в данной области.

Способствующий скольжению агент (глидант) может быть использован для улучшения характеристик текучести порошка до или во время таблетирования и для уменьшения комкования. Подходящими способствующими скольжению агентами являются коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошкообразная целлюлоза, крахмал, тальк, трехосновный фосфат кальция и т.д. В одном из вариантов изобретения коллоидный диоксид кремния используется в качестве способствующего скольжению агента в количестве примерно до 2%, предпочтительно в количестве примерно от 0,2 до 0,6 мас.% из расчета на таблетку.

Смазывающее вещество может быть использовано для улучшения извлечения таблетки из устройства, на котором она формируется, например, за счет предупреждения прилипания к поверхности верхнего поршня («отдираание») или к нижнему поршню («прилипание»). Подходящими смазывающими веществами являются стеарат магния, стеарат кальция, рапсовое масло, пальмитостеарат глицерина, гидрированное растительное масло, оксид магния, минеральное масло, полоксамер, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота,

тальк, гидрированное растительное масло, стеарат цинка и др. В одном из вариантов осуществления изобретения стеарат магния используют в качестве смазывающего вещества в количестве примерно от 0,1 до 1,5%, предпочтительно примерно от 0,3 до 1 мас.% из расчета на таблетку.

Таблетки могут быть любого подходящего размера и формы, например круглые, овальные, многоугольные или в форме подушечки, и необязательно имеют нефункциональные поверхностные маркировки. Особенно в случае таблеток с покрытием их предпочтительно выполняют так, чтобы их можно было глотать целиком, и поэтому они обычно не снабжаются зарубками для разламывания таблетки. Таблетки изобретения могут быть упакованы в контейнеры, снабженные вкладышем в упаковку, которая дает необходимую информацию, такую как, например, информация по дозировке и введению, противопоказаниям, лекарственным взаимодействиям и побочным реакциям.

Также предложен способ лечения пациента, имеющего состояние или заболевание, для которого показано применение агониста рецептора дофамина D<sub>2</sub>, и это способ включает пероральное введение пациенту фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в форме таблетки, содержащей растворимую в воде соль прамипексола, диспергированную в матрице, содержащей гидрофильный полимер и крахмал, имеющий предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно 0,15 кН/см<sup>2</sup> при относительном содержании твердого вещества, типичном для таблетки. Предпочтительно композицию вводят не более чем один раз в сутки.

В конкретном варианте осуществления изобретения состояние или заболевание представляет собой болезнь Паркинсона или осложнения, связанные с ней.

Подходящими ежедневными дозированными количествами являются 0,375, 0,5, 0,75, 1,0, 1,5, 3,0 и 4,5 мг моногидрата дигидрохлорида прамипексола.

В еще одном варианте изобретения композицию настоящего изобретения вводят при комбинированном лечении с одним или несколькими дополнительными лекарствами или пролекарствами. Определение «комбинированное лечение» в данном случае означает схему лечения, где агент, обеспечиваемый композицией изобретения, и второй агент вводят по отдельности или вместе, последовательно или одновременно, таким образом, чтобы получить положительный эффект от совместного действия таких фармацевтических агентов. Таким положительным эффектом является, но без ограничения, фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие терапевтических агентов. Комбинированное лечение, например, может давать возможность введения более низкой дозы одного или обоих агентов, чем обычно использовалось бы при лечении одним агентом, снижая таким образом риск или случаи вредных эффектов, связанных с более высокими дозами. С другой стороны, комбинированное лечение может привести к повышенному терапевтическому эффекту при обычной дозе каждого агента в случае монотерапии. «Комбинированное лечение» в данном случае не подразумевает введение двух или нескольких терапевтических агентов как части отдельных монотерапевтических схем лечения, которое случайно и произвольно приводит к последовательному или одновременному лечению.

Композиции изобретения особенно могут подходить для комбинированного лечения, особенно когда второй агент представляет собой агент, который вводят или который может быть введен один раз в сутки. Для пациентов есть значительные преимущества в удобстве и соблюдении схемы приема лекарства, когда оба компонента комбинированного лечения могут быть введены в одно и то же время и с одной и той же частотой. Это особенно важно в случае пожилых пациентов или пациентов, страдающих от ухудшения памяти.

При одновременном введении два компонента комбинированного лечения могут быть введены в отдельных дозированных лекарственных формах или в совместных рецептурах, т.е. в одной дозированной лекарственной форме. При введении последовательно или в отдельных дозированных лекарственных формах, второй агент может быть введен с помощью любого подходящего способа введения и в любой фармацевтически приемлемой дозированной лекарственной форме, например, способом и/или в дозированной лекарственной форме, отличных от настоящей композиции. В предпочтительном варианте оба компонента комбинированного лечения готовят вместе в одной дозированной лекарственной форме.

#### Примеры

##### Пример 1.

Предел прочности на разрыв шести коммерчески полученных партий предварительно желатинизированного крахмала определяют с использованием методики измерения трехмерного предела прочности на разрыв, описанной выше. Данные по пределу прочности на разрыв при относительном содержании твердого вещества 0,8 представлены в табл. 1.

Таблица 1

Предел прочности на разрыв партий предварительно желатинизированного крахмала при относительном содержании твердого вещества 0,8 (трехмерная методика испытания)

Партия	Предел прочности на разрыв (кН/см <sup>2</sup> )
1	0,323
2	0,220
3	0,074
4	0,119
5	0,287
6	0,236

Наблюдается значительное изменение предела прочности на разрыв предварительно желатинизированных крахмалов в интервале от 0,074 до 0,323 кН/см<sup>2</sup>. Партии 3 и 4, проявляющие наиболее низкие значения предела прочности на разрыв, получены от одного производителя. Партии 1, 5 и 6, проявляющие самые высокие значения предела прочности на разрыв, получены от второго производителя. Партия 2, проявляющая промежуточное значение предела прочности на разрыв, получена от третьего производителя.

Пример 2.

Пределы прочности на разрыв тех же самых партий предварительно желатинизированного крахмала определяют с помощью следующей упрощенной методики испытания.

Брикеты каждой партии крахмала готовят с помощью прессы Carver, Model 3888.1DT0000, снабженного инструментальной оснасткой с плоской поверхностью диаметром 10/32 дюйма (0,7 см), при сжимающих усилиях 1000, 1500, 2000 и 3000 фунт-сила (4,45, 6,67, 8,90 и 13,34 кН), при времени выдержки 4 или 90 с. Брикеты трех дополнительных партий предварительно желатинизированного крахмала (партии 7, 8 и 9) от того же производителя, что и партии 3 и 4, готовят с использованием только времени выдержки 90 с. Массу и толщину каждого брикета измеряют (причем диаметр равен диаметру оснастки), чтобы иметь возможность рассчитать кажущуюся плотность. Абсолютную плотность каждой партии крахмала измеряют с помощью гелий-воздушного пикнометра. Относительное содержание твердого вещества рассчитывают как отношение кажущейся плотности к абсолютной плотности.

Твердость (усилие, требуемое, чтобы вызвать раздавливание) каждого брикета определяют с использованием прибора для определения твердости Key HT500. Предел прочности на разрыв рассчитывают из указанного усилия и размеров брикета с использованием уравнения  $\sigma_r = 2F/\pi TDH$ , которое описано выше.

Проводят регрессионный анализ для определения отношения предела прочности на разрыв к относительному содержанию твердого вещества для каждой партии крахмала и рассчитывают предел прочности на разрыв при стандартизованном относительном содержании твердого вещества 0,8. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Предел прочности на разрыв партий предварительно желатинизированного крахмала при относительном содержании твердого вещества 0,8 (упрощенная методика испытания настоящего изобретения)

Партия	Предел прочности на разрыв (кН/см <sup>2</sup> )	
	Время выдержки 4 сек	Время выдержки 90 сек
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	н/о	0,087
8	н/о	0,088
9	н/о	0,172

Корреляция предела прочности на разрыв, измеренного упрощенной методикой испытания с использованием времени выдержки под давлением 4 с (данный пример), с пределом прочности на разрыв, измеренным с помощью трехмерной методики испытания примера 1, представлена графически на фиг. 1.

Корреляция предела прочности на разрыв, измеренного упрощенной методикой испытания с ис-

пользованием времени выдержки под давлением 90 с (данный пример), с пределом прочности на разрыв, измеренным с помощью трехмерной методики испытания примера 1, представлена графически на фиг. 2.

Оба времени выдержки под давлением проявляют строгую корреляцию, но такая корреляция особенно близка, когда в упрощенной методике испытания используется время выдержки под давлением 90 с. Можно сделать вывод, что упрощенное испытание, описанное в работе, может быть использовано для оценки предела прочности на разрыв партии крахмала с целью прогноза, будет ли данная партия крахмала приемлема для приготовления рецептуры таблетки с контролируемым высвобождением настоящего изобретения.

Пример 3.

Готовят таблетки суманирол-малеата с замедленным высвобождением, которые имеют композицию, представленную в табл. 3. Эффективность таблетки в мг выражена в виде основания суманирола.

Таблица 3

Композиция таблеток суманирол-малеата примера 3

Ингредиент	Эффективность таблетки (мг)							
	0,5	1	2	4	8	8	12	24
	Количество (% , масс. )							
Суманирол-малеат	0,23	0,45	0,9	1,8	3,6	3,6	5,4	10,9
ГПМЦ тип 2208, 4000 мПа.сек	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0
Предварительно желатинизированный крахмал	63,87	63,65	63,2	62,3	60,5	60,0	58,2	52,5
Коллоидный диоксид кремния	0,40	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0

Все ингредиенты, за исключением смазывающего вещества (стеарат магния), просеивают, чтобы удалить комки, и тщательно смешивают в смесителе с низким сдвигающим усилием, работающем при 24 об./мин в течение 10-30 мин. Смазывающее вещество затем просеивают в смеситель и материалы смешивают в течение еще 2-5 мин. Полученную смазанную смесь прессуют в таблетки в форме подушечки массой 350 мг с использованием таблетировающей машины Kilian S100.

Пример 4.

Готовят таблетки, аналогичные таблеткам примера 3, с использованием предварительно желатинизированных крахмалов партий 1-6, которые испытаны в примерах 1 и 2. Определяют максимальную твердость таблеток, которая может быть получена с каждой партией предварительно желатинизированного крахмала.

Максимальная твердость находится в корреляции с пределом прочности использованных партий предварительно желатинизированного крахмала, который измерен в упрощенном испытании примера 2 с использованием времени выдержки под давлением 90 с. Полученные результаты представлены в табл. 3. Корреляция, по существу, является линейной.

В последующих испытаниях таблетки различной твердости используют в качестве ядер для нанесения покрытия и испытывают на сопротивление разрушению во время высокоскоростной операции нанесения покрытия. Ядра таблеток, имеющие твердость по меньшей мере примерно 24 SCU (примерно 17 кФ), как установлено, имеют допустимое сопротивление разрушению. Как показано на фиг. 3, такая степень твердости достигается с использованием предварительно желатинизированного крахмала, имеющего предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно 0,175 кН/см<sup>2</sup>. Предварительно желатинизированные крахмалы партий 3 и 4 являются неприемлемыми, так как имеют предел прочности менее чем примерно 0,15 кН/см<sup>2</sup> и дают таблетки, имеющие максимальную твердость не более чем примерно 20 SCU (примерно 14 кФ).

Пример 5.

Готовят таблетки дигидрохлорида прамипексола с замедленным высвобождением, которые имеют композицию, представленную в табл. 4.

Композиция таблеток дигидрохлорида прамипексола примера 5

Ингредиент	Количество (мг)								
	0,375	0,75	1,5	3,0	4,5	0,375	0,375	4,5	
Моногидрат дигидрохлорида прамипексола									
ГПМЦ тип 2208, 4000 мПа.сек	140,0	140,0	140,0	140,0	140,0	70,0	157,5	157,5	
Предварительно желатинизированный крахмал	206,5	206,1	205,4	203,9	202,4	101,5	189,0	184,9	
Коллоидный диоксид кремния	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	
Стеарат магния	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	
Всего	350	350	350	350	350	175	350	350	

Таблетки готовят с помощью методики примера 3 с использованием предварительно желатинизированного крахмала, имеющего предел прочности по меньшей мере 0,175 кН/см<sup>2</sup>.

Пример 6.

Готовят покрытые таблетки с замедленным высвобождением дигидрохлорида прамипексола, имеющие композицию, представленную в табл. 5.

Таблица 5

Композиция таблеток с покрытием примера 6

Ингредиент	Количество (мг)
Моногидрат дигидрохлорида прамипексола	0,375
ГПМЦ тип 2208, 4000 мПа.сек	140,0
Предварительно желатинизированный крахмал	206,5
Коллоидный диоксид кремния	1,4
Стеарат магния	1,75
Все ядро	350
Покрывающий материал на основе этилцеллюлозы (Surelease®)	7,88
Покрывающий материал на основе ГПМЦ (Opadry®)	2,63
Все покрытие	10,5

Ядра таблеток готовят точно так, как в примере 5, с использованием предварительно желатинизированного крахмала, имеющего предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно 0,175 кН/см<sup>2</sup>. Покрывающий раствор готовят следующим образом. Покрывающий материал на основе ГПМЦ Opadry® в количестве 6,004 г добавляют к 106,682 г воды и смешивают в течение 45 мин с получением смеси ГПМЦ. Затем к смеси ГПМЦ добавляют 72,045 г покрывающего материала на основе этилцеллюлозы Surelease® и смешивают еще в течение 30 мин с получением покрывающего раствора.

Покрывающий раствор наносят на ядра таблеток в количестве, обеспечивающем увеличение массы на 3%. Полученные таблетки с покрытием отверждают с использованием 12-дюймовой (примерно 30 см) Vector LCDS или 24-дюймовой (примерно 60 см) кюветы для нанесения покрытия Thomas Accela-Coata в течение примерно 15 мин при температуре слоя по меньшей мере примерно 70°C. После отверждения температуру понижают в течение примерно 8 мин до конечной температуры примерно 45°C.

Пример 7.

Готовят покрытые таблетки с замедленным высвобождением дигидрохлорида прамипексола, имеющие композицию, представленную в табл. 6.

Композиция таблеток с покрытием примера 7

Ингредиент	Количество (мг)
Моногидрат дигидрохлорида прамипексола	0,375
ГПМЦ тип 2208, 4000 мПа.сек	140,0
Предварительно желатинизированный крахмал	206,5
Коллоидный диоксид кремния	1,4
Стеарат магния	1,75
Все ядро	350
Покрывающий материал на основе этилцеллюлозы (Surelease®)	8,4
Покрывающий материал на основе ГПМЦ (Opadry®)	2,1
Все покрытие	10,5

Ядра таблеток готовят точно так же, как в примере 5, с использованием предварительно желатинизированного крахмала, имеющего предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,175 \text{ кН/см}^2$ . Покрывающий раствор готовят следующим образом. Покрывающий материал на основе ГПМЦ Opadry® в количестве 4,801 г добавляют к 103,041 г воды и смешивают в течение 45 мин с получением смеси ГПМЦ. Затем к смеси ГПМЦ добавляют 76,819 г покрывающего материала на основе этилцеллюлозы Surelease® и смешивают еще в течение 30 мин с получением покрывающего раствора.

Нанесение покрытия с увеличением массы на 3% и отверждение покрытых таблеток проводят точно так, как в примере 6.

Пример 8.

Готовят покрытые таблетки с замедленным высвобождением дигидрохлорида прамипексола, имеющие композицию, представленную в табл. 7.

Таблица 7

Композиция таблеток с покрытием примера 8

Ингредиент	Количество (мг)
Моногидрат дигидрохлорида прамипексола	0,375
ГПМЦ тип 2208, 4000 мПа.сек	140,0
Предварительно желатинизированный крахмал	206,5
Коллоидный диоксид кремния	1,4
Стеарат магния	1,75
Все ядро	350
Покрывающий материал на основе этилцеллюлозы (Surelease®)	13,13
Покрывающий материал на основе ГПМЦ (Opadry®)	4,38
Все покрытие	17,5

Ядра таблеток готовят точно так, как в примере 5, с использованием предварительно желатинизированного крахмала, имеющего предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,175 \text{ кН/см}^2$ . Покрывающий раствор готовят следующим образом. Покрывающий материал на основе ГПМЦ Opadry® в количестве 10,003 г добавляют к 177,737 г воды и смешивают в течение 45 мин с получением смеси ГПМЦ. Затем к смеси ГПМЦ добавляют 120,03 г покрывающего материала на основе этилцеллюлозы Surelease® и смешивают еще в течение 30 мин с получением покрывающего раствора.

Нанесение покрытия с увеличением массы на 3% и отверждение покрытых таблеток проводят точно так, как в примере 6. После этой первой стадии отверждения нанесение покрытия повторяют с получением суммарного увеличения массы таблетки примерно 5% с последующим отверждением в течение примерно 15 мин при температуре слоя по меньшей мере примерно  $70^\circ\text{C}$ . После отверждения температуру понижают в течение примерно 8 мин до конечной температуры примерно  $45^\circ\text{C}$ .

Пример 9.

Готовят покрытые таблетки с замедленным высвобождением дигидрохлорида прамипексола, имеющие композицию, представленную в табл. 8.

Композиция таблеток с покрытием примера 9

Ингредиент	Количество (мг)
Моногидрат дигидрохлорида прамипексола	0,375
ГПМЦ тип 2208, 4000 мПа.сек	140,0
Предварительно желатинизированный крахмал	206,5
Коллоидный диоксид кремния	1,4
Стеарат магния	1,75
Все ядро	350
Покрывающий материал на основе этилцеллюлозы (Surelease®)	14,0
Покрывающий материал на основе ГПМЦ (Opadry®)	3,5
Все покрытие	17,5

Ядра таблеток готовят точно так, как в примере 5, с использованием предварительно желатинизированного крахмала, имеющего предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,175 \text{ кН/см}^2$ . Покрывающий раствор готовят следующим образом. Покрывающий материал на основе ГПМЦ Opadry® в количестве 8,002 г добавляют к 171,735 г воды и смешивают в течение 45 мин с получением смеси ГПМЦ. Затем к смеси ГПМЦ добавляют 128,032 г покрывающего материала на основе этилцеллюлозы Surelease® и смешивают еще в течение 30 мин с получением покрывающего раствора.

Нанесение покрытия с увеличением массы на 5% и отверждение покрытых таблеток проводят точно так, как в примере 8.

Пример 10.

Профили растворения 0,375 мг таблеток дигидрохлорида прамипексола каждого из примеров 5, 6 и 9 оценивают стандартным методом оценки растворения *in vitro* USP при следующих условиях.

Прибор 1 USP используют для перемешивания растворяющей среды (900 мл 0,05М фосфатного буфера при pH 6,8) при скорости вращения вала 100 об./мин и при температуре 37°C.

Данные представлены на фиг. 4. Непокрытая таблетка примера 5 и таблетка примера 6, имеющая 3%-ное покрытие, содержащее 25% порообразователя, проявляют очень похожие профили полного растворения. При тщательном анализе, однако, можно заметить, что непокрытая таблетка примера 5 имеет более быстрое начальное растворение, так что через 1 ч и через 2 ч оценки образцов процент растворенного вещества был больше, чем в случае таблетки с покрытием примера 6. Например, через 1 ч таблетка с покрытием примера 6 показывает только 11% растворения, тогда как непокрытая таблетка примера 5 дает 15% растворения. Аналогично через 2 ч таблетка с покрытием примера 6 показывает не более чем 20% растворения, тогда как непокрытая таблетка примера 5 дает 24% растворения.

Растворение таблетки примера 9, имеющей 5%-ное покрытие, содержащее 20% порообразователя, имеет профиль растворения намного более медленный, чем любая из таблеток примера 5 или примера 6.

Пример 11.

Исследование *in vivo* проводят на здоровых людях-добровольцах с целью оценки биодоступности прамипексола, приготовленного в виде 0,375 мг таблеток с замедленным высвобождением или пролонгированным действием (ПВ) примеров 5, 6 и 9 путем сравнения со стандартным лечением с помощью таблеток дигидрохлорида прамипексола с немедленным высвобождением (НВ), и чтобы оценить безопасность прамипексола, когда его профиль поглощения меняется как в указанных таблетках с пролонгированным действием.

Способ.

Исследование соответствует открытому, 4-шаговому, рандомизованному перекрестному экспериментальному плану и проводится на здоровых женщинах и мужчинах возрастом от 18 до 55 лет. Участники эксперимента получают каждое из четырех видов лечения в ходе исследования, которое проводят при едином центре. Регистрируются все 12 участников. Участники воздерживаются от еды в течение ночи, и затем им дают 0,375 мг пероральную дозу моногидрата дигидрохлорида прамипексола. В случае рецептур с НВ, которые поставляются как таблетки Mirapex®, три равно поделенные дозы по 0,125 мг каждая дают с 8-часовыми интервалами, начиная утром. В случае рецептур с ПВ примеров 5, 6 и 9 одну 0,375 мг таблетку дают утром. Отбирают серию образцов крови в течение 48-часового периода для оценки ФК (РК). Отрицательные явления регистрируют в течение того же 48-часового периода.

Концентрации прамипексола в плазме оценивают количественно с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС, который дает достоверные данные в интервале оценки 0,05-15 нг/мл. Все опыты удовлетворяют

критериям биоаналитической приемлемости для калибровочных стандартов и качественного контроля. Образцы не разбавляют перед проведением анализа, так как концентрации всех образцов находятся в пределах границ количественного определения.

Параметры ФК в случае прамипексола оценивают некомпартментальными методами с использованием программы нелинейной регрессии Kinetica of Innaphase. При анализе используют индивидуальные данные по концентрациям в плазме и фактические временные точки отбора образцов крови для каждого из участников. Концентрации в плазме ниже нижней границы количественного определения при ранних временных точках устанавливают на нулевой отметке, тогда как концентрации на конечной фазе эксперимента исключают из анализа.

Данные по абсорбции прамипексола *in vivo* получают с помощью обычной методики обратной свертки с использованием программы Kinetica. Для проведения этого анализа вначале проводят подгонку данных для прамипексола из справочного лечения к однокомпартментальной открытой модели ФК распределения с первым порядком абсорбции. Основываясь на такой подгонке, концентрации прамипексола в плазме моделируют для 0,375 мг внутривенной ударной дозы прамипексола. Такие модельные концентрации прамипексола используют в методе обратной свертки.

Корреляции *in vitro/in vivo* для каждой из рецептур прамипексола с ПВ изучают путем оценки линейного соотношения абсорбции *in vivo* как функцию растворения *in vitro*.

Прогноз средних концентраций при стационарных условиях, возникающих при повторном ежедневном дозировании, осуществляют путем интерполяции ежечасных концентраций из данных наблюдаемая концентрация у отдельных участников/время, а затем с помощью принципа суперпозиций, оценивающего концентрации в течение 6-го дня введения доз. Оценки периода полувыведения, полученные при исследовании, которые согласуются с данными, полученными ранее, указывают на то, что стационарное состояние достигается на 4-й день. Кроме того, при проведении этого опыта определяют параметры стационарного состояния  $T_{\max}$ ,  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$ ,  $AUC_{0-\tau}$ ,  $C_{\text{ср}}$  (рассчитано как  $AUC_{0-24}/\tau$ ) и FR (коэффициент отклонения, рассчитанный как  $(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{ср}}$ ).

Результаты.

Из 12 зарегистрированных участников, завершают исследование 10. Два участника прекратили исследование до получения справочного лечения, поэтому их данные не включены в анализ ФК.

Средние концентрации прамипексола в плазме в течение 48-часового периода оценки представлены на фиг. 5. Оценки ФК, полученные из данных для отдельных участников, представлены в табл. 9.

Таблица 9

Параметры ФК (среднее значение±стандартное отклонение)

Параметр	Таблетка с НВ (Migapex®)	Таблетка с ПВ		
		Пример 5	Пример 6	Пример 9
$AUC_{0-\infty}$ (нг.час/мл)	9,93±3,05	9,05±3,24	9,66±2,91	8,91±4,15
$AUC_{0-48}$ (нг.час/мл)	8,60±2,63	7,76±2,83	7,60±2,00	7,07±2,77
$C_{\max}$ (нг/мл)	0,433±0,083*	0,332±0,076	0,282±0,069	0,242±0,062
$T_{\max}$ (час)	15,9±3,4*	6,2±2,0	12,0±5,3	15,6±6,2
$T_{1/2}$ (час)	9,1±2,6	11,4±4,1	11,9±2,8	12,1±6,0

\* достигается после третьей 0,125 мг таблетки

Данные по средней кумулятивной абсорбции (до 24 ч) для таблеток с ПВ представлены в табл. 10 наряду с соответствующими данными по растворению *in vitro* из примера 10.

Таблица 10

Данные по растворению *in vitro* и данные для абсорбции *in vivo* для таблеток с ПВ

Время (час)	Пример 5		Пример 6		Пример 9	
	% раств. ( <i>in vitro</i> )	% абсор. ( <i>in vivo</i> )	% раств. ( <i>in vitro</i> )	% абсор. ( <i>in vivo</i> )	% раств. ( <i>in vitro</i> )	% абсор. ( <i>in vivo</i> )
0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1	15	10,6	11	3,3	2	0,0
2	24	21,1	20	13,2	7	0,5
4	36	43,2	34	30,0	20	15,0
6	47	52,3	46	39,4	31	23,9
8	55	57,8	55	45,6	41	29,6
12	69	68,6	70	57,1	56	41,6
16	79	75,5	80	67,4	69	51,1
24	90	83,6	92	83,2	85	64,8

Графики корреляции *in vitro/in vivo*, полученные на основании данных табл. 7, представлены на фиг. 3-5 для таблеток с ПВ примеров 1, 2 и 5 соответственно.

Оценочные параметры ФК, рассчитанные из предсказанных концентраций при стационарном состоянии, приведены в табл. 11.

Таблица 11

Оценочные параметры ФК при стационарном состоянии (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение)

Параметр	Таблетка с НВ (Mirapex®)	Таблетка с ПВ		
		Пример 5	Пример 6	Пример 9
$T_{\text{макс}}$ (час)		5,4 $\pm$ 1,9	5,6 $\pm$ 1,3	8,0 $\pm$ 2,8
$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	0,53 $\pm$ 0,13	0,49 $\pm$ 0,15	0,48 $\pm$ 0,14	0,41 $\pm$ 0,14
$C_{\text{мин}}$ (нг/мл)	0,29 $\pm$ 0,14	0,22 $\pm$ 0,12	0,27 $\pm$ 0,11	0,25 $\pm$ 0,15
$C_{\text{ср}}$ (нг/мл)	0,40 $\pm$ 0,13	0,36 $\pm$ 0,14	0,38 $\pm$ 0,12	0,34 $\pm$ 0,15
$AUC_{0-t}$ (нг.час/мл)	9,63 $\pm$ 3,12	8,66 $\pm$ 3,29	9,00 $\pm$ 2,92	8,06 $\pm$ 3,52
FR	0,66 $\pm$ 0,22	0,87 $\pm$ 0,31	0,61 $\pm$ 0,18	0,62 $\pm$ 0,45

Участники эксперимента, отказавшиеся от дальнейшего участия, испытывали незначительное отрицательное явление, ортостатическую гипотензию. Оба участника получали лечение с помощью таблетки с ПВ примера 1, когда это отрицательное явление имело место.

При исследовании никаких серьезных отрицательных событий не было выявлено. Наиболее часто повторяющимся событием была ортостатическая гипотензия, которая во всех случаях, кроме двух, была временной по природе. Число индивидуальных незначительных отрицательных событий, установленное для каждого лечения, приведено в табл. 12.

Таблица 12

Установленное число незначительных отрицательных событий

	Таблетка с НВ (Mirapex®)	Таблетка с ПВ		
		Пример 5	Пример 6	Пример 9
<b>N участников</b>	10	12	11	10
Все события	9	17	8	5
Ортостатическая гипотензия	1	5	2	1

Обсуждение результатов.

Профиль средних значений концентрации прамипексола в плазме, представленный на фиг. 5, однозначно показывает, что таблетки примеров 5, 6 и 9 эффективно продлевают высвобождение прамипексола в сравнении с таблеткой с НВ. Таблетки с ПВ примеров 5 и 6 дают задержку начала абсорбции при-

мерно в 1 ч, тогда как количественно определяемые уровни прамипексола не наблюдаются примерно до 3 ч после введения таблетки с ПВ примера 9.

Полученные параметры ФК, приведенные в табл. 9, в частности  $C_{\text{макс}}$  и  $T_{\text{макс}}$ , показывают, что из таблеток с ПВ таблетка примера 5 проявляет самую быструю, а таблетка примера 9 самую медленную абсорбцию, причем таблетка примера 6 в этом случае имеет промежуточный показатель.

Относительно высокое число незначительных отрицательных событий, связанных с таблеткой примера 5, показывает, что относительно быстрое высвобождение прамипексола из такой рецептуры, приводящее к относительно высокому значению  $C_{\text{макс}}$ , является вредным для профиля безопасности такой рецептуры. С другой стороны, таблетки примеров 6 и 9 проявляют профиль безопасности, который, по меньшей мере, является таким же благоприятным, как в случае таблетки с НВ, вводимой ежедневно три раза в сутки. Как показано в табл. 11, предсказанный коэффициент отклонения также является наиболее высоким в случае таблетки примера 5. Как показано на фиг. 6-8, четкая корреляция *in vitro/in vivo* проявляется для каждой рецептуры. Неожиданно, однако, данные по растворению *in vitro* не показывали однозначного отличия непокрытой таблетки примера 5 от таблетки с покрытием примера 6, за исключением, как указывалось выше, наиболее ранних этапов отбора образцов.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма с замедленным высвобождением в форме таблетки, обеспечивающая пероральную доставку, содержащая растворимую в воде соль прамипексола, диспергированную в матрице, содержащей гидрофильный полимер и крахмал, имеющий предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,15 \text{ кН/см}^2$  при относительном содержании твердого вещества, типичном для таблетки.

2. Лекарственная форма по п.1, содержащая крахмал, имеющий предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,175 \text{ кН/см}^2$ .

3. Лекарственная форма по п.1, содержащая крахмал, имеющий предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,2 \text{ кН/см}^2$ .

4. Лекарственная форма по п.1, в которой крахмал представляет собой предварительно желатинизированный крахмал.

5. Лекарственная форма по пп.1-4, в которой крахмал находится в количестве примерно от 25 до 75%, предпочтительно примерно от 40 до 70% и более предпочтительно примерно от 45 до 65 мас. %.

6. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой гидрофильный полимер выбран из группы, включающей метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрийкармелозу и карбомер.

7. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой гидрофильный полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

8. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой гидрофильный полимер присутствует в количестве примерно от 20 до 70%, предпочтительно примерно от 30 до 60% и более предпочтительно примерно от 35 до 50 мас. %.

9. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, в которой соль имеет растворимость не менее чем примерно 50 мг/мл, предпочтительно не менее чем примерно 100 мг/мл.

10. Лекарственная форма по любому из пп.1-8, в которой соль представляет собой дигидрохлорид прамипексола.

11. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, которая содержит примерно от 0,1 до 10 мг, предпочтительно примерно от 0,2 до 6 мг и более предпочтительно примерно от 0,3 до 5 мг прамипексола на одну таблетку, выраженная в виде эквивалента моногидрата дигидрохлорида прамипексола.

12. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, дополнительно содержащая покрытие на таблетке.

13. Лекарственная форма по п.12, в которой указанное покрытие представляет собой слой, контролирующий высвобождение.

14. Лекарственная форма по п.13, в которой указанный контролирующий высвобождение слой составляет примерно от 1 до 15 мас. % из расчета на одну таблетку.

15. Лекарственная форма по п.12, в которой указанное покрытие представляет собой нефункциональное покрытие.

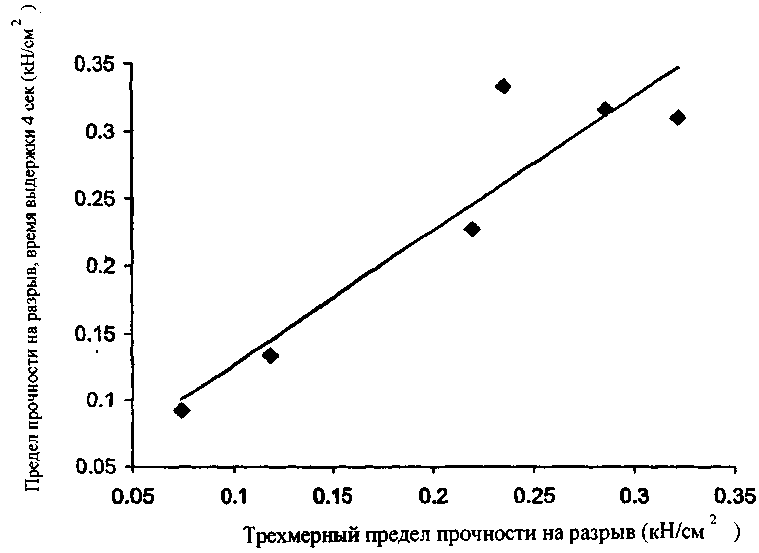
16. Лекарственная форма в виде таблетки, обеспечивающая пероральную доставку, имеющая ядро, содержащее моногидрат дигидрохлорида прамипексола в количестве примерно 0,375, 0,75, 1,5, 3 или 4,5 мг, диспергированный в матрице, содержащей (а) ГПМЦ типа 2208 в количестве примерно от 35 до 50 мас. % из расчета на одну таблетку, и (б) предварительно желатинизированный крахмал, имеющий предел прочности на разрыв по меньшей мере примерно  $0,15 \text{ кН/см}^2$ , при относительном содержании твердого вещества 0,8, в количестве примерно от 45 до 65 мас. % из расчета на одну таблетку; причем указанное ядро, по существу, заключено в покрытие, которое составляет примерно от 2 до 7 мас. % от массы таблетки, при этом указанное покрытие содержит гидрофобный или не растворимый в воде компонент

на основе этилцеллюлозы и порообразующий компонент на основе ГПМЦ в количестве примерно от 10 до 40 мас.% из расчета на компонент на основе этилцеллюлозы.

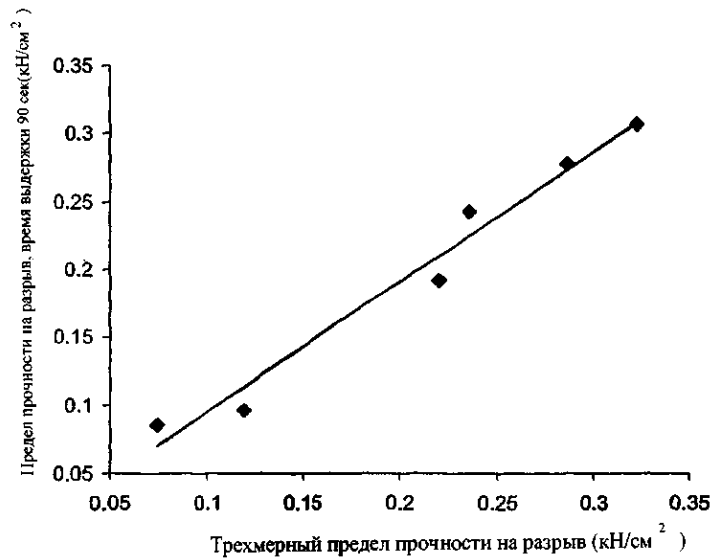
17. Способ лечения субъекта, имеющего состояние или заболевание, для которого показано применение агониста рецептора допамина  $D_2$ , включающий пероральное введение лекарственной формы по любому из предыдущих пунктов.

18. Способ по п.17, в котором лекарственную форму вводят не более чем один раз в сутки.

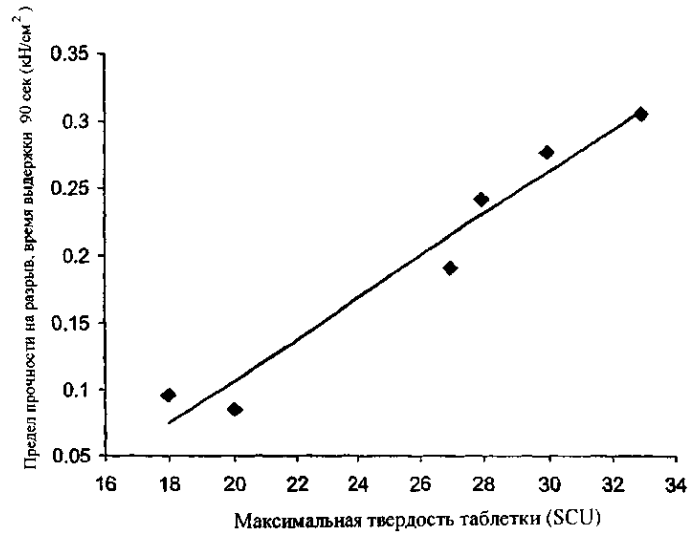
19. Способ по любому из пп.17 или 18, где состояние или заболевание представляет собой болезнь Паркинсона или осложнения, связанные с ней.



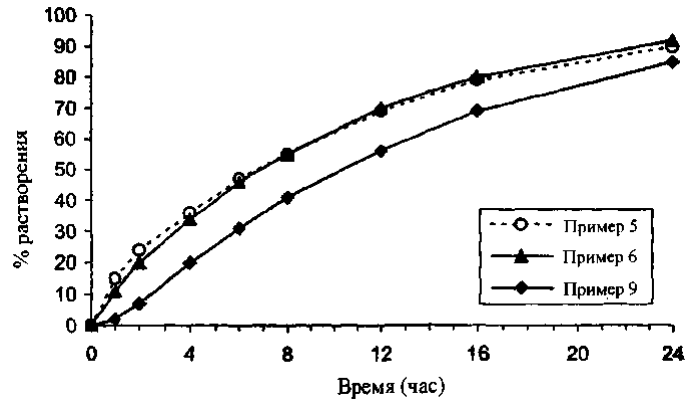
Фиг. 1



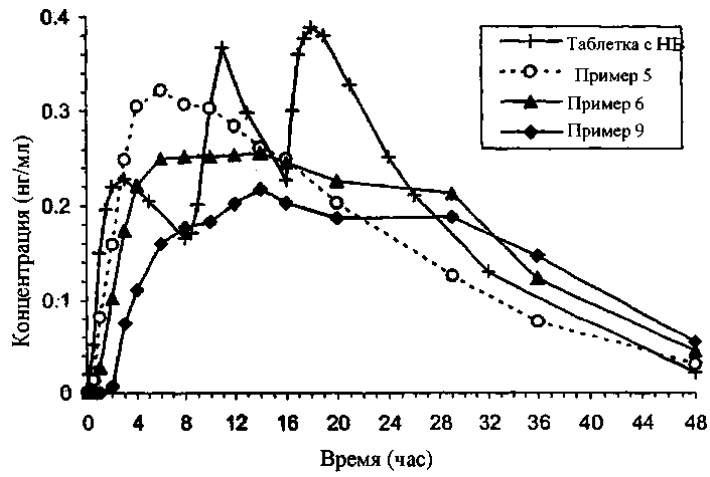
Фиг. 2



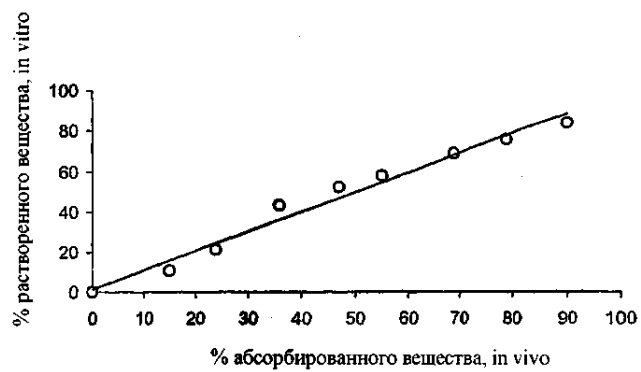
Фиг. 3



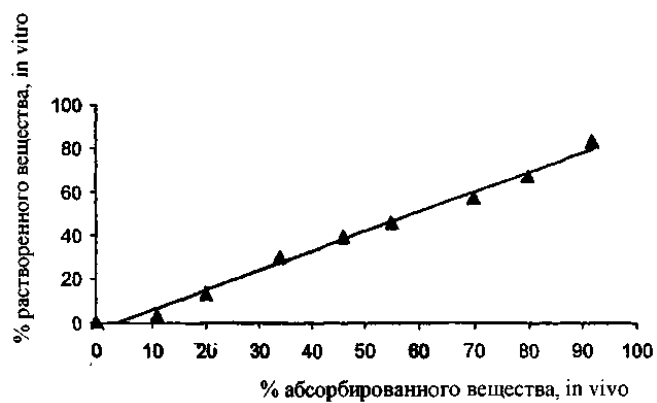
Фиг. 4



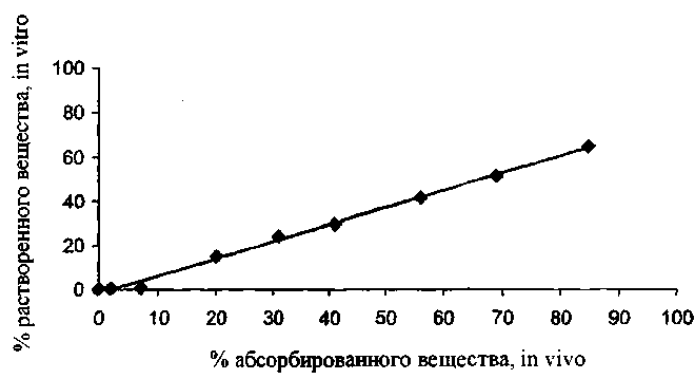
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

