

## VÝVOJ MATRICOVÝCH TABLIET S PREDLŽENÝM UVOĽŇOVANÍM PRAMIPEXOLU

KAMILA CHOMANIČOVÁ<sup>a</sup>, ŠTEFAN HUSÁR<sup>a,b</sup>, MIROSLAVA SÝKOROVÁ<sup>a</sup>, KATARÍNA BIROŠÍKOVÁ<sup>a</sup>  
a BEÁTA VLADOVIČOVÁ<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovensko, <sup>b</sup> Saneca Pharmaceuticals a.s., Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec, Slovensko  
husar.stefan26@gmail.com

Došlo 20.1.22, prepracované 27.10.22, prijaté 21.11.22.

Predložená práca sa zaoberá vývojom matricovej tablety s predĺženým uvoľňovaním ľahko rozpustného liečiva pramipexolu. Ako polymér riadiaci uvoľňovanie liečiva z vybraných prototypov bol použitý nový excipient Kollidon SR (zmes 80 % polyvinylacetátu a 20 % polyvinylpyrolidónu) a hypromelóza K15M. Testovali sa rôzne koncentrácie polymérov s cieľom dosiahnuť stabilné a pH nezávislé uvoľňovanie pramipexolu 0,26 mg po dobu 24 hodín, vzorky boli pripravené vlhkom granuláciou a lisovaním matricových tabliet. Uvoľňovanie liečiva bolo sledované v disolučných médiách s hodnotami pH od 1,2 až po 6,8 a porovnávané s referenčným prípravkom na báze hydrofilnej matrice s kombináciou troch rôznych polymérov. Požadovaný liberačný profil nízкодávkového liečiva bol dosiahnutý použitím 60,0 hm.% Kollidonu SR vo všetkých médiách a vybraná formulácia F2 vykazovala dostatočnú odolnosť aj voči pôsobeniu etanolu až do koncentrácie 40 obj.%.

Kľúčové slová: pramipexol, predĺžené uvoľňovanie, Parkinsonova choroba, matricové tablety

### Úvod

Parkinsonova choroba je najčastejšia neurodegeneratívna porucha pohybu lokalizovaná v bazálnych gangliách. Toto ochorenie sa vyskytuje väčšinou vo vyššom veku a jeho príznaky sú kľudový tras, svalová stuhnutosť (rigidita), obmedzenie voľnej pohyblivosti (akinézia) a postupné znižovanie kvality života<sup>1</sup>.

Farmakoterapeuticky sa skúša doplniť chýbajúci dopamín alebo sa potláča prevažujúca cholinergná aktivita. Pramipexol (vo forme dihydrochloridu monohydrátu) je dopamínový agonista, ktorý sa viaže s veľkou selektívnosťou a špecifickosťou na dopamínové receptory podtriedy D2 a vykazuje prednostnú aktivitu k D3 receptorom a má plnú vnútornú aktivitu. Pramipexol zmierňuje parkinsonský motorický deficit stimuláciou dopamínových receptorov v striate<sup>2</sup>.

Pramipexol dihydrochlorid monohydrát je biely až takmer biely prášok, rozpustný vo vode, mierne rozpustný v metanole a etanole a prakticky nerozpustný v dichlórmetáne. Pramipexol sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je viac ako 90 %, maximálne plazmatické koncentrácie sa objavujú približne 6 hodín po podaní tabliet a pramipexol sa vylučuje v nezmenenej forme renálnou cestou. Dobrá rozpustnosť pramipexolu dihydrochloridu monohydrátu vo

vode si vyžaduje starostlivý výber polymérov riadiacich uvoľňovanie liečiva z matricových formulácií<sup>3</sup>.

Perorálne liekové formy s predĺženým uvoľňovaním umožňujú stabilnú liberáciu liečiva počas 24 hodín a udržiavajú konštantnú hladinu liečiva po celý deň bez nutnosti opakovaného podávania<sup>4</sup>. V prípade pramipexolu, podávanie jedenkrát denne vo forme matricových tabliet s predĺženým uvoľňovaním namiesto podávania štandardnej liekovej formy trikrát denne umožňuje lepšiu kontrolu motorických symptómov a akinézie v priebehu dňa<sup>5</sup>.

Predložená práca sa zaoberá vývojom perorálnej liekovej formy zabezpečujúcej 24hodinové uvoľňovanie pramipexolu a štúdiom mechanizmu uvoľňovania liečiva z vytvorených matricových štruktúr. Ďalším cieľom práce bolo vybrať a použiť polyméry, ktoré by zabezpečili lepšiu odolnosť voči náhodnému požitíu alkoholu a zabránili tak následnému nárazovému uvoľneniu pramipexolu z formulácie. V prípade referenčného prípravku Sifrol® 0,26 mg tablety boli použité až tri rôzne polyméry zabezpečujúce 24hodinové uvoľňovanie pramipexolu, čo môže viesť k vyššej variabilite a horšej kontrole pri uvoľňovaní liečiva v gastrointestinálnom trakte. Z tohto dôvodu sa vývoj novej perorálnej liekovej formy pramipexolu zameriava na použitie iba jedného polyméru zabezpečujúceho riadené uvoľňovanie liečiva.

## Experimentálna časť

Použitie liečivo pramipexol vo forme dihydrochloridu monohydrátu bolo získané z Hetero Drugs Limited, India (špecifikácia veľkosti častíc liečiva  $D_{90} = 30\text{--}60\ \mu\text{m}$ ) a referenčný prípravok Sifrol® 0,26 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním, bol z verejnej lekárne v Nemecku (šarža 0074059). Polyméry zabezpečujúce predĺžené uvoľňovanie pramipexolu: hypromelóza K15M (HPMC, Methocel K15M, Dow Chemicals, USA) a polyvinylacetát (Kollidon SR, BASF, Nemecko). Ako pomocné látky pre prípravu matricových tabliet boli použité: mikrokryštalická celulóza typ PH 101 (Avicel PH 101, Mingtai, Čína), polyvinylpyrolidón K30 (Kollidon K30, BASF, Nemecko), laktóza monohydrát (Pharmatose DCL11, DFE Pharma, Nemecko), koloidný oxid kremičitý (Aerosil 200, Evonik, Nemecko) a stearan horečnatý (FaciSPA, Taliansko). Ako technický excipient pre prípravu roztoku pojiva (Kollidon K30) bola použitá čistená voda liekopisnej kvality.

Boli pripravené štyri vzorky matricových tabliet, ktoré obsahovali 0,26 mg pramipexolu (zodpovedá 0,375 mg pramipexolu dihydrochloridu monohydrátu). Formulácia F1 obsahovala 45,0 hm.% polyméru riadiaceho uvoľňovanie liečiva Kollidon SR, formulácia F2 60,0 hm.% a formulácia F3 75,0 hm.%. Formulácia F4 obsahovala 45,0 hm. % hypromelózy K15M. Zloženie jednotlivých formulácií je uvedené v tabuľke I. Spoločný pramipexolový premix (hmotnosť šarže 2,015 kg) bol pripravený technológiou vlhkej granulácie zmesi pramipexolu a mikrokryštalickej celulózy, typ PH 101 roztokom polyvinylpyrolidónu K30 (25 hm.%, 240,0 g roztoku) vo vysokotáčkovom granulátore Diosna P/VAC 10 (Diosna GmbH, Nemecko). Zmes pramipexolu a mikrokryštalickej celulózy, typ PH 101 sa miešala po dobu 10 minút pri otáčkach miešadla 200 ot min<sup>-1</sup>, vlhčenie granulacným roztokom prebiehalo po dobu 2 minút (otáčky miešadla 300 ot min<sup>-1</sup>, rozsekávač vypnutý) a po pridaní roztoku sa navlhčená zmes granulovala ešte po dobu 5 minút (otáčky miešadla 300 ot min<sup>-1</sup>, rozsekávač 750 ot min<sup>-1</sup>). Vlhký granulát sa sušil vo fluidnej sušiarne GPCG 3.1 (Glatt GmbH, Nemecko) pri teplote sušiacieho vzduchu 40 °C do

dosiahnutia cieľovej straty sušenia menej ako 2,5 % (10 minút pri 105 °C, halogénový analyzátor vlhkosti Mettler Toledo HR 53, Švajčiarsko). Vysušený a presitovaný granulát (sito s priemerom 0,8 mm, oscilačný sitočač Frewitt MGI 628, Švajčiarsko) sa ďalej po rozdelení homogenizoval s jednotlivými koncentraciami matricotvorných polymérov a plniva laktózy monohydrátu po dobu 15 minút (13 ot min<sup>-1</sup>) a nakoniec sa tabletovina lubrikovala pridaním koloidného oxidu horečnatého a stearanu horečnatého po dobu 5 minút (13 ot min<sup>-1</sup>) v nízkootáčkovom homogenizátore HF10 (Kovymont, Slovenská republika). Okrúhle, bikonvexné tablety (veľkosť šarže 2500,0 g; 10 000 tabliet) s priemerom 9 mm s cieľovou hmotnosťou 250,0 mg ± 5 % a odolnosťou proti lomu 80 N (60–100 N) boli pripravené na rotačnom tabletovacom zariadení Pressima AX8 (IMA Pharma, Taliansko). Liekopisné fyzikálne charakteristiky pripravených tabliet sú uvedené v tabuľke II, rozpad sa nehodnotil kvôli nerozpustnému skeletu matricových tabliet vo vode<sup>6</sup>.

Uvoľňovanie liečiva z pripravených formulácií sa stanovovalo použitím košíkovej disolučnej aparatury (Sotax AT7 Smart, Sotax, Švajčiarsko) pri rýchlosti otáčania košíkov 100 ot min<sup>-1</sup>, v 900 ml disolučného média s teplotou 37 ± 0,5 °C. Disolúcia pramipexolu sa hodnotila vo fosforečnanovom tlmivom roztoku pri hodnote pH 6,8 a vybraná formulácia F2 aj pri gradiente pH (prvé dve hodiny v 0,1 mol l<sup>-1</sup> roztoku kyseliny chlorovodíkovej, zvyšok vo fosforečnanovom tlmivom roztoku pri hodnote pH 6,8). Vplyv súčasného podania alkoholu na uvoľňovanie pramipexolu v simulovanom prostredí žalúdka (pH 1,2) sa hodnotil disolučným testom referencie Sifrol® 0,26 mg a vybranej formulácie F2 v 0,1 mol l<sup>-1</sup> kyseliny chlorovodíkovej (HCl) a 0,1 mol l<sup>-1</sup> HCl + 40 obj.% etanolu.

Testovalo sa šesť tabliet z každej formulácie ( $n = 6$ ) a vo vzorkách odoberaných v daných intervaloch sa stanovilo množstvo uvoľneného pramipexolu metódou HPLC na kvapalinovom zariadení (separačný modul Alliance 2695, Waters, USA) s UV detektorom pri vlnovej dĺžke 262 nm. Po každom odobratí vzorky sa chýbajúci objem doplnil čerstvým disolučným médiom. Z nameraných

Tabuľka I  
Zloženie pramipexolových formulácií v mg

Materiál	F1	F2	F3	F4
Pramipexol dihydrochlorid monohydrát	0,375	0,375	0,375	0,375
Mikrokryštalická celulóza, typ PH 101	47,5	47,5	47,5	47,5
Polyvinylpyrolidón K30	2,5	2,5	2,5	2,5
Laktóza monohydrát DCL11	84,625	47,125	9,625	84,625
Kollidon SR	112,5	150,0	187,5	–
Methocel K15M	–	–	–	112,5
Koloidný oxid kremičitý	1,25	1,25	1,25	1,25
Stearan horečnatý	1,25	1,25	1,25	1,25
Celková hmotnosť matricovej tablety:	250,0	250,0	250,0	250,0

Tabuľka II

Liekopisné fyzikálne charakteristiky pramipexolových tabliet

Formulácia	Priemerná hmotnosť [mg], $n = 20$	Odolnosť proti lomu [N], $n = 10$	Drobnosť [100 ot min <sup>-1</sup> , 4 min, %], $n = 3$
F1	253,4 ± 1,9	78,6 ± 7,8	0,11 ± 0,04
F2	251,6 ± 1,7	82,4 ± 5,5	0,04 ± 0,01
F3	251,5 ± 4,1	81,5 ± 5,4	0,06 ± 0,02
F4	250,9 ± 2,4	80,8 ± 6,7	0,24 ± 0,08

hodnôt sa zostrojili disolučné profily liečiva.

Mechanizmus uvoľňovania pramipexolu bol vyhodnotený po dosadení disolučných dát do nasledujúcej rovnice:

$$Q = k \cdot t^n$$

kde  $Q$  je množstvo uvoľneného liečiva v % v čase  $t$ ,  $k$  je kinetická konštanta zahŕňajúca štrukturálne a geometrické charakteristiky matricovej tablety a  $n$  je difúzny exponent, ktorý vyjadruje mechanizmus uvoľňovania liečiva. Hodnota  $n$  blízka 0,5 vyjadruje pre matricové tablety prevažujúci difúzny mechanizmus uvoľňovania liečiva. Zvyšujúce sa hodnoty  $n$  zodpovedajú kombinovanému mechanizmu difúzie a erózie, ktoré prispievajú k celkovému mechanizmu uvoľňovania liečiva<sup>7,8</sup>.

Uvoľňovanie liečiva v disolučnom médiu bolo hodnotené výpočtom faktora podobnosti  $f_2$  v porovnaní s uvoľňovaním pramipexolu z referenčného prípravku Sifrol® 0,26 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním. Faktor podobnosti v rozmedzí 50 až 100 znamená štatisticky významnú podobnosť disolučných profilov<sup>9</sup>. V rámci vývoja nového generického prípravku sa faktor podobnosti počítal zo 6 tabliet pre rôzne prototypy. V prípade úspešnej bioekvivalenčnej štúdie a registrácie nového produktu sa disolučné profily zopakujú na 12 jednotkách v rôznych disolučných médiách na finálnej formulácii.

## Výsledky a diskusia

Pramipexol bol až do roku 2009 dostupný len vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním a s dávkovaním až trikrát denne na dosiahnutie požadovaného terapeutického

účinku. Z tohto dôvodu sa cieľom farmaceutických spoločností stal vývoj liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním pramipexolu určenej na podávanie jedenkrát denne a zabránenie tak nežiadúcemu kolísaniu plazmatických hladín liečiva a jeho nárazovému uvoľneniu po požití potraviny alebo alkoholu<sup>10,11</sup>.

Boli pripravené formulácie pevných liekových foriem (tabliet) obsahujúcich 0,26 mg pramipexolu s rôznymi matricovými polymérmi na báze polyvinylacetátu (Kollidon SR) a hypromelózy (HPMC, Methocel K15M). Kollidon SR je tvorený zmesou 80 hm.% nerozpustného polyvinylacetátu a 19 hm.% povidonu, ktorý je schopný vytvárať rozpustné póry v matricovej štruktúre pre difúzne uvoľnenie liečiva. Okrem toho je Kollidon SR ďalej stabilizovaný s 0,8 hm.% laurylsíranu sodného a 0,2 hm.% koloidného oxidu kremičitého<sup>12</sup>. HPMC K15M je často používaný polymér pre prípravu perorálnych matricových tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Tento polymér je odolný voči pôsobeniu enzýmov, stabilný v rozsahu pH 3–11, neiónový a napučíava do formy gélu, ktorý kontroluje uvoľňovanie liečiva<sup>13</sup>.

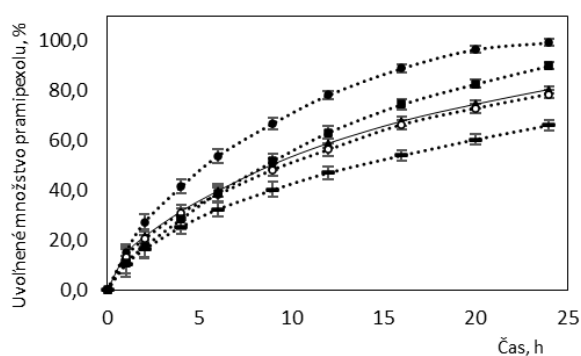
Pramipexol v referenčnom prípravku Sifrol® 0,26 mg je homogénne dispergovaný v polymérnej matrici, ktorá obsahuje kombináciu až troch rôznych polymérov: hypromelóza 2208 (15 000 mPa s<sup>-1</sup>), kukuričný škrob a karbomér 941. Vzájomná interakcia týchto polymérov zabezpečuje rovnomerné a predĺžené uvoľňovanie pramipexolu po dobu 24 hodín. Po kontakte s tráviacimi šťavami je najprv liečivo uvoľňované z hydratovaného povrchu tablety, následne matricová štruktúra napučíava a vytvára viskóznú gélovú vrstvu, ktorá uvoľňuje liečivo po dobu 24 hodín (cit.<sup>14</sup>). Kombinovaný mechanizmus difúzie a erózie matricovej štruktúry bol potvrdený aj výpočtom difúzneho exponentu z disolučných dát ( $n = 0,6428$ , tab. III). Ďalšie excipienty použité vo formulácii referenčného prípravku boli koloidný oxid kremičitý (Aerosil 200) ako klzná a antiadhezívna látka a stearan horečnatý vo funkcii lubrikantu.

Uvoľňovanie pramipexolu zo štyroch experimentálnych matricových formulácií F1 až F4 vo fosforečnanovom tlmivom roztoku pri hodnote pH 6,8 v porovnaní s referenčným prípravkom Sifrol® 0,26 mg je znázornené na obr. 1. Podobné disolučné uvoľňovanie pramipexolu v porovnaní s referenčným prípravkom bolo pozorované pri testovaných formuláciách F2 (Kollidon SR 60 hm.%) a F4 (Methocel K15M 45 hm.%) na základe výpočtu fak-

Tabuľka III

Hodnoty difúzných exponentov ( $n$ ), korelačných koeficientov ( $R^2$ ) a faktorov podobnosti ( $f_2$ ) pre pramipexolové formulácie

Formulácia	Disolučné médium	$n$	$R^2$	$f_2$
Sifrol® 0,26 mg, šarža 0074059	pH 6,8	0,6428	0,9932	–
F1	pH 6,8	0,5270	0,9912	28
F2	pH 6,8	0,5360	0,9924	86
F3	pH 6,8	0,5399	0,9931	39
F4	pH 6,8	0,7118	0,9918	56



Obr. 1. Disolučný profil pramipexolu z matricových tablet v pH 6,8: Referencia Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg, šarža 0074059 (▲); formulácia F1 (●); formulácia F2 (○); formulácia F3 (—); formulácia F4 (■)

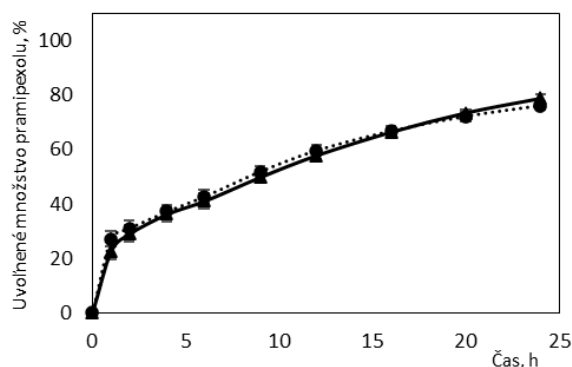
tora podobnosti ( $f_2$  rozmedzí 50 až 100, tab. II). V oboch prípadoch bol použitý iba jeden polymér riadiaci uvoľňovanie liečiva, čo znižuje riziko variability medzi jednotlivými tabletami prípadne rôznymi šaržami finálnej liekovej formy pri uvoľňovaní pramipexolu v gastrointestinálnom trakte v porovnaní s tromi polymérmi v referenčnej formulácii Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg.

Kollidon SR neobsahuje žiadne iónové skupiny, preto je inertný k liečivu a hydratácia nie je ovplyvnená zmenou pH prostredia. Výsledkom je, že Kollidon SR je vhodný pre formuláciu pH nezávislých matricových tablet. Po vložení tablet do disolučného média dochádza k penetrácii vody do matricového skeletu a rozpustený polyvinylpyrrolidón vytvára póry, cez ktoré dochádza k difúzii liečiva do vonkajšieho prostredia<sup>15</sup>. Dôkazom prevažujúceho difúzneho mechanizmu uvoľňovania pramipexolu z Kollidonových formulácií F1–F3 sú aj vypočítané hodnoty difúzneho exponentu, ktoré sa pohybovali od 0,5270 až po 0,5399 (tab. II). Na druhej strane, v prípade gélových napučiacich tablet referenčného prípravku Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg a hypromelózovej testovanej formulácie F4, mechanizmus uvoľňovania liečiva je kombináciou rôznych transportných mechanizmov, dominantnými sú predovšetkým difúzia a erózia matricovej štruktúry. Hypromelóza K15M zaisťuje riadené uvoľňovanie liečiva, jej výhodou je schopnosť veľmi rýchlo vytvoriť gélovú vrstvu. Mechanizmus hydratácie spočíva najprv v kontakte s vodným prostredím, kedy je hydratovaný povrch tablety. Následne kvapalina preniká do štruktúry polyméru a dochádza k rozvoľňovaniu hypromelózových reťazcov. Absorbácia disolučnej kvapaliny hypromelózou je spomalená vytvorením gélovej vrstvy, ktorá vzniká po vstupe dostatočného objemu média do polyméru<sup>16</sup>.

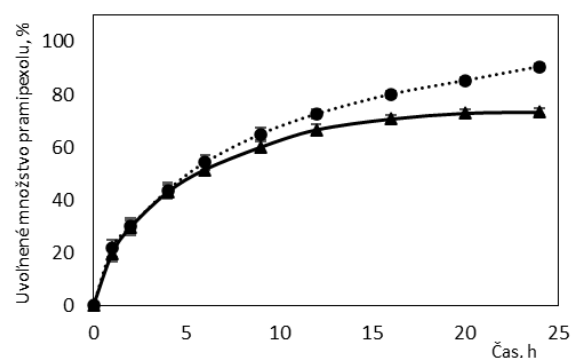
Disolúcia liečiv typu pramipexolu je výrazne ovplyvnená fyziologickými pomermi v tráviacom trakte, najmä kvôli dynamickej zmene pH, ktoré rutinné, jednofázové disolučné testovanie nie je schopné odhaliť<sup>17</sup>. Kvôli lepšej simulácii správania liečiva v gastrointestinálnom trakte

a potvrdeniu výsledkov z pH 6,8 bola vykonaná disolúcia pramipexolu z vybranej formulácie F2 v gradiente pH (prvé dve hodiny v 0,1 mol l<sup>-1</sup> kyseline chlorovodíkovej – simulácia prostredia žalúdka, zvyšok vo fosforečnanovom tlmivom roztoku pri hodnote pH 6,8). Ako je znázornené na obr. 2, disolučné profily pramipexolu z testovanej formulácie F2 (Kollidon SR 60 hm.%) sa zhodujú s uvoľňovaním liečiva z referenčného prípravku Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg, faktor podobnosti  $f_2 = 91$ .

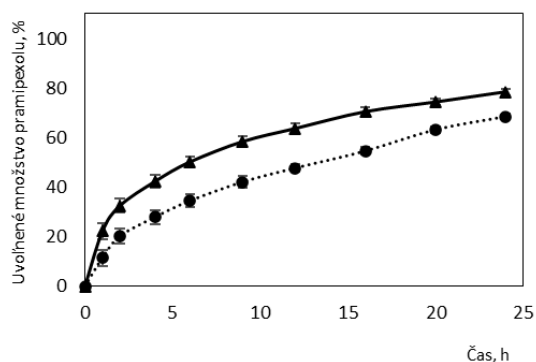
Podľa dostupných literárnych údajov<sup>18</sup>, súbežné užívanie alkoholu neovplyvňuje matricovú štruktúru a nedochádza k náhlemu uvoľneniu pramipexolu z referenčnej formulácie Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg. Na potvrdenie, že nedochádza k neočakávanému, nárastovému uvoľneniu pramipexolu z vybranej testovanej formulácie F2, sa vykonalo disolučné testovanie v 0,1 mol l<sup>-1</sup> kyseline chlorovodíkovej (HCl) a 0,1 mol l<sup>-1</sup> HCl + 40 obj.% etanolu. Roztok HCl s koncentráciou 0,1 mol l<sup>-1</sup> je vhodný pre simulovanie prostredia žalúdka (pH 1,2), keďže väčšina alkoholu sa absorbuje práve cez gastrickú mukózu<sup>19,20</sup>. Zvolená koncentrácia etanolu vychádza z odporúčania



Obr. 2. Disolučný profil pramipexolu v prítomnosti 0,1 mol l<sup>-1</sup> HCl (2 hodiny) a v pH 6,8 (22 hodín): Referencia Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg, šarža 0074059 (▲); formulácia F2 (●)



Obr. 3. Disolučný profil pramipexolu z referencie Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg, šarža 0074059 v prítomnosti 0,1 mol l<sup>-1</sup> HCl (▲) a 0,1 mol l<sup>-1</sup> HCl + 40% EtOH (●)



Obr. 4. Disolučný profil pramipexolu z formulácie F2 (Kollidon SR 60 hm. %) v prítomnosti 0,1 mol l<sup>-1</sup> HCl (▲) a 0,1 mol l<sup>-1</sup> HCl + 40% EtOH (●)

FDA pre disolučné testovanie nových generických liekov, kde prídavok 40 obj.% etanolu predstavuje požitie jednotky tvrdého alkoholu<sup>20</sup>. Disolučné profily v prítomnosti alkoholu sú znázornené na obr. 3 (referencia Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg) a na obr. 4 (testovaná formulácia F2 – Kollidon SR 60 hm.%). Ako je vidno, disolúcia v etanolovom prostredí je mierne rýchlejšia v prípade referenčného prípravku po približne piatich hodinách disolúcie, keď je už pramipexol absorbovaný z duodena. Oproti tomu, disolúcia pramipexolu z testovanej Kollidonovej matrice F2 vykazuje pomalšie uvoľňovanie od začiatku testovania preukazujúce vysokú odolnosť voči pôsobeniu 40 obj.% etanolu. Vysvetlením pre výrazný pokles uvoľňovania pramipexolu z Kollidonovej matrice F2 v prítomnosti 40 obj.% etanolu v porovnaní s referenčnou, hydrogélovou matricou Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg sú plastické vlastnosti polyméru a nízka hodnota teploty sklovitého prechodu ( $T_g \approx 35 \text{ }^\circ\text{C}$ )<sup>21</sup>. Pri týchto nízkych teplotách polyvinylacetát prechádza z pružnej, mäkkej formy na pevnú, tuhú až sklovitú, čo sa prejaví rigidnejšou maticovou štruktúrou a pomalším uvoľňovaním liečiva z pevnej liekovej formy. Polyvinylacetát vytvára v prostredí 40 obj.% etanolu tesnejšie usporiadanie polymérových reťazcov okolo častíc liečiva a tým vzniká pevnejšia bariéra pre prienik pramipexolu cez rozpustené póry polyvinylpyrolidónu<sup>22</sup>. V etanolovom prostredí preto dochádza k sťahovaniu maticového skeletu Kollidonu SR a rozpustné časti polyméru potom nie sú ľahko dosiahnuteľné pôsobeniu etanolu. Použitie Kollidonu SR preto umožňuje lepšiu kontrolu alkoholovej rezistencie novej formulácie a vytvára pevnejšiu bariéru pre uvoľňovanie pramipexolu v etanolovom prostredí v porovnaní s referenčným prípravkom.

## Záver

Predložená štúdia sa zaoberá vývojom perorálnej liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním pramipexolu,

liečiva určeného na terapiu Parkinsonovej choroby a syndrómu nepokojných nôh. Boli pripravené štyri rôzne testovacie formulácie na báze difúznej matrice s polyvinylacetátom (formulácie F1 až F3 s Kollidonom SR) a difúzno-eróznou štruktúrou s hypromelózou (formulácia F4 s HPMC K15M). Vo všetkých prípadoch bolo dosiahnuté požadované uvoľňovanie pramipexolu vo fosforečnanovom tlmivom roztoku s pH 6,8 až po dobu 24 hodín, čo umožňuje dávkovanie finálnej liekovej formy iba jedenkrát denne s lepšou kontrolou motorických symptómov a akinézie v priebehu dňa. Najpodobnejší disolučný profil v rôznych pH médiách v porovnaní s referenčným prípravkom Sifrol<sup>®</sup> 0,26 mg vykazovala testovaná formulácia F2 (Kollidon SR 60,0 hm.%), u ktorej sa zároveň potvrdila aj výrazná odolnosť voči pôsobeniu etanolu až do koncentrácie 40 obj.%.

## Zoznam použitých skratiek

FDA	Food and Drug Administration (Úrad pre kontrolu liečiv a potravín)
HPMC	hypromelóza
HCl	kyselina chlorovodíková
$Q$	množstvo uvoľneného liečiva v %
$t$	čas
$k$	kinetická konštanta
$n$	difúzny exponent
$f_2$	faktor podobnosti
$T_g$	teplota sklovitého prechodu

## LITERATÚRA

- Lüllman H., Mohr K., Wehling M.: *Barevný atlas farmakologie přepracované vydání*. GRADA Publishing, Praha 2012.
- Kvernmo T., Härtter S., Burger E.: *Clin. Ther.* 28, 1065 (2006).
- Pu T., Li X., Sun Y., Ding X., Pan Y., Wang Q.: *AAPS PharmSciTech.* 18, 738 (2017).
- Rabišková M.: *Moderní lékové formy pro orální a perorální aplikaci*. Univerzita Komenského, Bratislava 2009.
- Rascol O., Barone P., Debieuvre C. D.: *Neurology* 72, 320 (2009).
- European Pharmacopoeia*. 10. vyd. European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare 2021. ISBN 978-4-7981-6833-3.
- Peppas N. A., Sahlin J. J.: *Int. J. Pharm.* 57, 169 (1989).
- Siepmann J., Peppas N. A.: *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 48, 139 (2001).
- Vetchý D., Kopecká M., Vetchá M., Franc A.: *Chem. Listy* 108, 32 (2014).
- Tiwari S. B., Murthy T. K., Pai M. R., Meht P. R., Chowdary P. B.: *AAPS PharmSciTech.* 4, 1 (2003).
- Grosset K. A., Bone I., Grosset D. G.: *Mov. Disord.* 20, 1502 (2005).

12. Reza S., Quadir M. A., Haider S. S.: *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 6, 282 (2003).
13. Li C. L., Martini L. G., Ford J. L., Roberts M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 57, 533 (2005).
14. Eisenreich W., Sommer B., Hartter S., Jost W. H.: *Parkinson's Dis.* 2010, 1 (2010).
15. Mulani H. T., Patel B., Shah N. J.: *J. Pharm. Sci. Res.* 3, 1233 (2011).
16. Roberts M., Cespi M., Ford J. L., Dyas A. M., Downing J., Martini L. G., Crowley P. J.: *Int. J. Pharm.* 332, 31 (2007).
17. Fan X., Shi S., He J., Deng J., Ji J.: *Dissolution Technol.* 28, 24 (2021).
18. Chwieduk J. C., Curran M. P.: *CNS Drugs* 24, 327 (2010).
19. Vraníková B., Franc A., Gajdziok J., Vetchý D.: *Chem. Listy* 110, 126 (2016).
20. Anand O., Yu L. X., Conner D. P., Davit B. M.: *AAPS PharmSciTech.* 3, 328 (2011).
21. Bühler V.: *Polyvinylpyrrolidone Excipients for the Pharmaceutical Industry*. BASF SE, Ludwigshafen 2008.
22. Pragathi N. A., Parthiban S., Vikneswari A., Senthil-Kumar G. P., Tamizmani T.: *Int. J. Res. Pharm. Nano Sci.* 42, 50 (2015).

**K. Chomaničová<sup>a</sup>, Š. Husár<sup>a,b</sup>, M. Sýkorová<sup>a</sup>, K. Birošíková<sup>a</sup>, and B. Vladovičová<sup>b</sup>** (<sup>a</sup>*Department of Pharmaceutical Chemistry, Comenius University, Bratislava*, <sup>b</sup>*Saneca Pharmaceuticals a.s., Hlohovec, Slovakia*): **Development of Pramipexole Prolonged-release Matrix Tablets**

The present work deals with the development of a prolonged release matrix tablet of the readily soluble drug pramipexole. The new excipient Kollidon SR (a mixture of 80% polyvinyl acetate and 20% polyvinylpyrrolidone) and hypromellose K15M were used as polymers to control drug release from selected prototypes. Various polymer concentrations were tested to achieve a stable and pH independent release of pramipexole of 0.26 mg over 24 hours; samples were prepared by wet granulation and compression of matrix tablets. Drug release was monitored in dissolution media with pH values from 1.2 to 6.8 and compared with a reference product based on a hydrophilic matrix with a combination of three different polymers. The required release profile of the low-dose drug formulation was achieved using 60.0% (w/w) of Kollidon SR in all dissolution media and the selected formulation F2 demonstrated a sufficient alcohol resistance up to the ethanol concentration of 40% (v/v).

**Keywords:** pramipexol, prolonged release, Parkinson's disease, matrix tablets