



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86787** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 31/137
A61P 25/22 (2009.01)
A61P 25/24 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАБЛЕТКА З ПОКРИТТЯМ, ЩО МІСТИТЬ ВЕНЛАФАКСИН АБО ЙОГО СОЛІ І МАЄ КОНТРОЛЬОВАНЕ ВИВІЛЬНЕННЯ

1

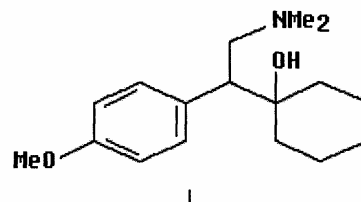
(21) а200607404
(22) 03.12.2004
(24) 25.05.2009
(86) РСТ/CZ2004/000083, 03.12.2004
(31) PV2003-3294
(32) 03.12.2003
(33) CZ
(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.
(72) ВЛАДОВИЦОВА БЄАТА, ЛЕГОЦКИ МІКУЛАС,
КОРМАНОВА ВЄРА, ГУБІНОВА ВЄРА
(73) ЗЕНТІВА А.С.
(56) US A 2003/059466 27.03.2003
WO A 03/082805 09.10.2003
WO A 03/055475 10.07.2003
(57) 1. Таблетка з покриттям, що містить венлафаксин, яка має контрольоване вивільнення, яка **відрізняється** тим, що містить в ядрі венлафаксин або його сіль з неорганічною або карбоною кислотою, в кількості від 20 до 60 ваг.%, і гідрофільний полімер, в кількості від 30 до 70 ваг.%, виходячи з маси ядра, і від 1 до 3 ваг.% погановодопроникного або водонепроникного полімеру в її покритті.
2. Таблетка з покриттям за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що її загальна маса не перевищує 500мг.
3. Таблетка з покриттям за пунктом 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що вона містить в ядрі естер целюлози як гідрофільний полімер.

2

4. Таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-3, яка **відрізняється** тим, що вона містить в покритті акриловий полімер як погановодопроникний полімер.
5. Таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-4, яка **відрізняється** тим, що вона містить 75 мг активної речовини, виходячи з венлафаксину, від 100 до 200мг Methocel K 100M Premium EP в ядрі і від 3 до 10мг Eudragit L 30 D-55 в покритті.
6. Таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-4, яка **відрізняється** тим, що вона містить 150мг активної речовини, виходячи з венлафаксину, від 150 до 300мг Methocel K 100M Premium EP в ядрі і від 3 до 10мг Eudragit L 30 D в покритті.
7. Спосіб одержання таблетки за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що суміш венлафаксину і гідрофільного полімеру змішують в гомогенізаторі, з необов'язковим наступним додаванням колоїдного діоксиду кремнію разом із стеаратом магнію, після гомогенізування суміш брикетують, після цього розміри частинок матеріалу таблетки коригують і матеріал пресують в таблетки, на таблетки наносять покриття, використовуючи суспензію погановодопроникного полімеру, необов'язково, разом з тальком і ацетилтриетилцитратом.

Представлений винахід стосується таблетки з покриттям, що містить венлафаксин, і має контрольоване вивільнення, в якій поєднана затримана дія ядра і покриття таблетки.

Венлафаксин, хімічна назва - 1-[2-(диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)етил]-циклогексанол, формули I



Був вперше описаний в патенті US 4,535,186.
Рецептури на основі венлафаксину використовую-

(19) **UA** (11) **86787** (13) **C2**

ються при лікуванні депресії і станів тривоги.

Венлафаксин із звичайно використовуваної лікарської форми дуже швидко вивільнюється в кров і максимальні концентрації в плазмі крові досягаються через 2-4 години після введення; необхідно вводити лікарський засіб кожні 6-8 годин (EP 797 991). Навіть при такому частому введенні, неможливо підтримувати постійний рівень лікарського засобу у плазмі крові; завжди спостерігаються максимуми і мінімуми концентрації. З цієї причини, спеціальної уваги заслуговує створення такої лікарської форми, що буде дозволяти вводити лікарський засіб один раз на день.

В патенті EP 797 991 (рядок 11, стор. 3), описуються гранулат у вигляді сфероїдів або часточок, в якому активна речовина змішана з мікрокристалічною целюлозою (МКЦ) і гідроксипропілметилцелюлозою (ГПМЦ), якій надана форма сфероїдів, і надалі покрита шаром суміші етилцелюлози і ГПМЦ. Сфероїди мають наступний склад: 30-40% венлафаксину; 50-70% МКЦ, 0,25-1% ГПМЦ; покриття складає від 5 до 10% ваги. Далі у згаданому патенті вказується, що спроби розробки звичайних таблеток з контрольованим вивільненням, тобто таблеток, що містять гель-утворююче похідне целюлози, закінчились невдачею. Вони були або фізично нестабільними (тобто, вони не мали достатньої стискаємості або мали проблеми з нанесенням покриття) або не мали однорідності вивільнення протягом 24 годин, тому вони не могли призначатись один раз на день (вивільнення усієї таблетки в межах 8 годин є типовим для цього класу рішень). Тільки рішення з використанням сфероїдних часточок лікарської форми мають, згідно із згаданим патентом, бажаний однорідний профіль вивільнення протягом 24 годин.

В наступній таблиці приведені значення вивільнення активного начала лікарської форми згідно з EP 797 991:

г	Вивільнення, %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80

Однак, одержання сфероїдних часточок є технологічно необхідним і потребує спеціального обладнання. Ось чому повторюються спроби досягти контрольованого вивільнення з таблетки.

Одне з можливих рішення цієї проблеми описується в заявці WO 03055475. В принципі, контрольоване вивільнення досягається використанням двох різних типів гідрофільних полімерів в ядрі таблетки, один з яких є високов'язким, в той час як інший має низьку в'язкість, і двох різних полімерів покриття таблетки, один з яких є висоководопроникним і інший є зовсім або майже водонепроникним. Серед важливих рис винаходу слід згадати присутність в ядрі полівінілпіролідону, який, як припускають, попереджає зворотну кристалізацію венлафаксину під час вивільнення.

Типова рецептура згідно із згаданою заявкою є складовою наступної таблетки:

Перелік	мг
Ядро	
Венлафаксину гідрохлорид	169,7
В перерахунку на основу	150
Полівінілпіролідон K30	150
Methocel F50P	450
Methocel K100MP	70
Лудіпрес	173
Тальк	5
Mg стеарат	2
Покриття	
ГПМЦ Фармакоут 606	22,695
ГПМЦ фталат	9,726
Триетил цитрат	2,598
Оксид заліза	0,788
Діоксид титану	2,373
Тальк	0,324

Виготовляють шляхом розчинення венлафаксину гідрохлориду і полівінілпіролідону в етанолі і розпилення розчину на Methocel F50P, який представляє собою низьков'язкий гідрофільний полімер, в грануляторі з псевдозріждженим шаром. Одержаний гранулат сушать і змішують з Methocel K100MP (високов'язкий полімер), з Лудіпрес (лактоза і полівінілпіролідон) і стеаратом магнію. Суміш пресують. На таблетку одержану таким чином наносять покриття використовуючи суспензію речовин призначених для покриття в суміші етанолу і води.

Значення розчинення одержаної таким чином таблетки, за час порівняний з капсулами згідно з EP 797 991, приведені в наступній таблиці

г	Вивільнення, %
2	22
4	39,6
8	60,7
12	74,9
24	95,5

Видно, що одержані таким чином таблетки, мають профіль розчинення ідентичний з профілем описаних раніше сфероїдів капсул.

Однак, недоліком все ще є відносна складність способу одержання такої таблетки, високий вміст компонентів в таблетці і, останнє, але не найменше, розмір таблетки (вага приблизно 1г), який може бути складним для ковтання, особливо для пацієнтів похилого віку.

Однак, неочікувано було встановлено, що можна одержати таку таблетку венлафаксину, що забезпечує бажаний профіль вивільнення у поєднанні з простотою одержання і можливістю одержання таблетки з вагою, переважено, менше ніж 0,5г.

Предметом представленого винаходу є таблетка з покриттям, що містить венлафаксин, і має контрольоване вивільнення, які відрізняється тим, що містить в ядрі венлафаксин або його сіль з неорганічною або карбоною кислотою, в кількості від 20 до 60ваг. %, гідрофільний полімер в кількості від 30 до 70ваг. %, виходячи з маси ядра, і від 1 до 3ваг.% погановодопроникного або водонепроникного полімеру в її покритті.

Естер целюлози переважно використовується як гідрофільний полімер; акриловий полімер пере-

важно використовується як погановодопроникний полімер.

Предметом винаходу також є одержання таблеток, що містять венлафаксин або його сіль з неорганічною або карбоною кислотою, які використовуються для лікування тривоги і депресії. Сутність виготовлення таблеток полягає у одержанні матеріалу таблетки шляхом сухого змішування венлафаксину і гідрофільного полімеру, необов'язково, з додаванням колоїдного діоксиду кремнію і стеарату магнію, з наступним таблетуванням і підгонки розміру часточок матеріалу таблетки. Суміш пресують в таблетки. На таблетку одержану таким чином наносять покриття використовуючи водну суспензію речовин призначених для покриття, тобто, погановодопроникного полімеру, необов'язково, разом з тальком і ацетилтриетилцитратом.

Одержання матеріалу таблетки є технологічно простим, обмежуючись тільки технологічними стадіями, що не потребує енергії і часу. Описаний тут спосіб одержання і вибір додаткових речовин згідно з винаходом, також гарантує дуже добру стабільність рецептури і бажані фізичні властивості лікарської форми, також як і необхідний профіль розчинення ідентичний профілю описаних раніше капсул і таблеток, що містять венлафаксин.

Таблетка описана в представленому винаході містить, окрім венлафаксину або його солі з неорганічною або карбоною кислотою, інші допоміжні речовини, які обумовлюють контрольоване вивільнення, тобто гідрофільний полімер, особливо естер целюлози, наприклад, Methocel K100M Premium EP, який входить до складу ядра таблетки, і погановодопроникний полімер, особливо, акриловий полімер, наприклад, Eudragit L 30 D-55, в покритті таблетки. Eudragit L 30 D-55 є 30% водною дисперсією аніонного співполімеру метакрилової кислоти, яка розчиняється при pH 5,5. При pH нижче ніж 5 плівка не розчиняється і вона поступово розчиняється при pH вище 5,5. Матеріал таблетки також містить речовини, що модифікують реологічні властивості матеріалу таблетки і антиадгезивні речовини, які полегшують процес таблетування.

Для одержання бажаного профілі розчинення, в ядрі міститься гідрофільний полімер, наприклад, Methocel K100M Premium EP, а покриття містить погановодопроникний полімер, наприклад, Eudragit L 30 D-55, і їх відсотковий вміст є важливим згідно з цим винаходом.

В наступному втіленні, суміш таблетки містить речовини, що покращують їх реологічні властивості і антиадгезивні речовини. Найбільш корисною речовиною для описаної суміші є колоїдний діоксид кремнію (безводний колоїдний оксид кремнію), переважно в кількості від 0,1 до 10%, найбільш переважно від 1 до 5 ваг. %, і стеарат магнію, переважно в кількості від 0,1 до 10%, найбільш переважно від 0,5 до 4 ваг. %).

Матеріал таблетки можна одержати з описаних вище сумішей шляхом сухого змішування. Для модифікування реологічних властивостей матеріалу таблетки, її можна одержати у вигляді брикету і потім коригують розміри часточок матеріалу таблетки шляхом подрібнення. Таблетки одержують з приготовленого таким чином матеріалу таблетки і на них наносять покриття використовуючи, наприклад, Eudragit L 30 D-55, переважно в кількості від 1 до 3 ваг. %.

Тут описується спосіб одержання матеріалу таблетки, ядер і нанесення покриття на таблетки, також як і вибір допоміжних речовин згідно з цим винаходом, що дозволяє одержати матеріал таблетки і тверді лікарські форми з відмінними фізичними параметрами і необхідним профілем розчинення.

Приклади

Приклад 1

Таблетки з затриманим вивільненням, що містять 75мг венлафаксину

Вихідні матеріали	Маса в г
Венлафаксину гідрохлорид	0,0848400
Methocel K100M Premium EP	0,1750000
Стеарат магнію	0,0050000
Колоїдний діоксид кремнію	0,0081600
Загальна маса ядра в г:	0,2730000
Eudragit L 30 D-55 (30% водна дисперсія) (відповідає сухій речовині)	0,0200000 (0,0060000)
Ацетилтриетилцитрат	0,0012000
Тальк	0,0020000
Загальна маса таблетки в г	0,2822000

Опис технології одержання таблетки

1. Змішування I: активну речовину і Methocel K100M Premium EP змішують в гомогенізаторі протягом 15 хвилин.

2. Змішування II: на кінцевій стадії додають колоїдний діоксид кремнію і стеарат магнію і перемішують в гомогенізаторі протягом 15 хвилин.

3. Одержання брикету

4. Розмелювання - коригують розмір частинок матеріалу таблетки

5. Таблетування

6. Нанесення покриття використовуючи водну суспензію Eudragit, тальку і ацетилтриетилцитрату.

Для таблеток з контрольованим вивільненням, важливим є змінюваний профіль розчинення. Профіль розчинення таблеток одержаних з використанням цього способу дуже добре узгоджується з вже зареєстрованими і твердою рецептурою Trevilor з затриманим вивільненням 75мг і 150мг, відповідно, Wyeth-Pharma GmbH. Профіль розчинення вимірювали використовуючи стандартну методику.

Розчинення таблеток з затриманим вивільненням венлафаксину 75мг протягом часу порівняно з капсулами Trevilor показано в наступній таблиці.

Годин	Вивільнення % активної речовини з капсул із затриманим вивільненням Trevilor 75мг	Вивільнення % активної речовини з таблеток із затриманим вивільненням 75мг
2	15	19
4	45	45
8	76	75
12	88	88

Приклад 2		Eudragit L 30 D-55 (30% водна дисперсія) (відповідає сухій речовині)	0,0200000 (0,006000)
Венлафаксин 150мг була одержана за тією ж самою методикою. Таблетки з затриманим вивільненням, що містять 150мг венлафаксину		Ацетилтриетилцитрат	0,0012000
Вихідні матеріали		Тальк	0,0020000
Маса в г		Загальна маса таблетки в г	0,4052000
Венлафаксину гідрохлорид	0,1697000	Розчинення таблеток з затриманим вивільненням венлафаксину 150мг протягом часу порівняно з капсулами Trevilor показано в наступній таблиці.	
Methocel K100M Premium EP	0,2000000		
Стеарат магнію	0,0100000		
Колоїдний діоксид кремнію	0,0163000		
Загальна маса ядра в г:	0,3960000		

Годин	Вивільнення % активної речовини з капсул із затриманим вивільненням Trevilor 150мг	Вивільнення % активної речовини з таблеток із затриманим вивільненням 150мг
2	16	26
4	42	49
8	70	76
12	81	89

Було показано, що таблетки одержані з використанням описаного тут способу мають ідентичні властивості з вже існуючими твердими рецепту-

рами, їх одержання є простим і потребує того ж самого часу, а маса таблеток є меншою ніж 0,5г.