

Лекарственные средства пролонгированного действия традиционно приготавливаются в виде прессованных таблеток с использованием гидрогелевой технологии изготовления таблеток. Для приготовления таких таблетированных лекарственных форм замедленного действия активный ингредиент, как правило, смешивается с простыми эфирами целлюлозы, например, метилцеллюлозой, этилцеллюлозой или гидроксипропилметилцеллюлозой, с другими наполнителями или без них, а полученная смесь подвергается прессованию в таблетки. При приеме таблеток внутрь присутствующие в таблетках эфиры целлюлозы, набухают в результате гидратации, вызванной присутствующей в пищеварительном аппарате влагой, ограничивая, тем самым, выделение активного ингредиента в окружающую среду. По мере того, как эфиры целлюлозы постепенно выщелачиваются влагой, вода глубже проникает в гелевую матрицу, и активный ингредиент медленно растворяется и диффундирует сквозь гель, обеспечивая возможность его поглощения организмом. Примером такой лекарственной формы замедленного действия может служить болеутоляющее/противовоспалительное лекарственное средство этодолак (Iodine®), раскрытое в патенте США № 4 966 768.

В тех случаях, когда производство таблеток не осуществимо, общепринятым способом в фармакологической промышленности является приготовление лекарственных средств путем их включения в желатиновые капсулы, что обеспечивает придание им свойств пролонгированного или замедленного действия. При использовании такого способа капсулированные лекарственные формы пролонгированного действия могут быть приготовлены путем смешивания лекарства с одним или более связующими агентами с получением однородной смеси, которая затем увлажняется водой или растворителем, например, этанолом, в результате чего получается пластическая масса, подвергаемая экструдированию с получением содержащей лекарство матрицы в виде цилиндров небольшого диаметра, как правило, 1мм, нарезаемых затем на отрезки подходящей длины, преобразуемые в сфероиды с использованием стандартного оборудования для сфероидизации. Затем с целью замедления разжижения сфероиды после просушки могут быть снабжены пленочным покрытием. Желатиновые капсулы заполняются снабженными пленочным покрытием сфероидами в количестве, необходимом для достижения требуемого терапевтического эффекта. Для обеспечения требуемых показателей скорости действия и уровня содержания лекарства в крови в одной желатиновой капсуле могут быть объединены сфероиды, высвобождающие лекарство с различной скоростью. В патенте США № 4138475 раскрыта фармацевтическая композиция замедленного действия, содержащая твердую желатиновую капсулу, наполненную снабженными пленочным покрытием сфероидами, изготовленными из пропанола в смеси с микрокристаллической целлюлозой, причем пленочное покрытие выполнено из этилцеллюлозы при возможном сочетании с гидроксипропилметилцеллюлозой и/или пластификатором.

Важным лекарством в арсенале нейрофармакологических средств при лечении депрессии является венлафаксин, т.е. 1-{2-(диметиламино)-1-(4-метоксифенил)этил}циклогексанол. Венлафаксин и его кислые соли раскрыты в патенте США № 4535186. В настоящее время гидрохлорид венлафаксина в виде прессованных таблеток вводится взрослым в дозах, колеблющихся в пределах от 75 до 350 мг в день, при отдельной дозировке порядка двух или трех раз в день. С учетом терапевтической дозировки таблеток гидрохлорида венлафаксина быстрое растворение приводит к быстрому повышению уровня содержания активного соединения в плазме крови сразу же после приема, после чего по мере вывода или метаболизма активного соединения в течение нескольких часов уровни его содержания в плазме крови снижаются, достигая субтерапевтических по прошествии примерно двенадцати часов после введения, что, таким образом, требует введения дополнительной дозы лекарства. При многократной дневной схеме приема лекарственного средства наиболее часто встречающимся побочным эффектом является тошнота, которой подвержено около 45% пациентов, принимающих гидрохлорид венлафаксина. У примерно 17% пациентов случается также рвота.

#### Краткое описание изобретения

В соответствии с настоящим изобретением предложено включенное в желатиновую оболочку лекарственное средство пролонгированного действия (ПД), содержащее в качестве активного лекарственного компонента гидрохлорид венлафаксина, которое обеспечивает терапевтический уровень содержания лекарственного средства в сыворотке крови в течение двадцати четырех часов при одноразовом приеме.

Путем приема венлафаксиновой формы, предложенной в соответствии с настоящим изобретением, реализуется способ получения сглаженной кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме крови от временного профиля, что, таким образом, обеспечивает возможность более жесткого контроля за терапевтическим диапазоном уровней содержания лекарства в плазме крови, чем это достижимо при многократной дневной дозировке. Другими словами, в соответствии с настоящим изобретением предложен способ устранения резких пиков и впадин (подъемов и спадов) в уровнях содержания лекарственного средства в плазме крови, вызываемых многократной дневной схемой приема известных таблеток гидрохлорида венлафаксина непосредственного действия. По существу, повышение уровней содержания гидрохлорида венлафаксина в плазме крови после введения лекарственных составов, предложенных в соответствии с настоящим изобретением, имеет место в течение примерно 5 - 8 часов (оптимально в течение примерно 6 часов), после чего в течение оставшегося от двадцати четырех часов периода времени следует продолжительный, по существу линейный спад, начиная с пикового уровня, благодаря чему в течение всех двадцати четырех часов поддерживается по меньшей мере пороговый терапевтический уровень содержания лекарственного средства. В противоположность этому, известные таблетки гидрохлорида венлафаксина непосредственного действия дают пиковые уровни содержания лекарственного средства в плазме крови в течение 2 - 4 часов. Следовательно, в соответствии с аспектом

настоящего изобретения, относящимся к применению, предложен способ сглаживания множественных пиков и спадов в уровнях содержания лекарственного средства в плазме крови, имеющих место при фармакокинетическом использовании многократной дневной дозировки таблеток гидрохлорида венлафаксина, который включает введение нуждающемуся в лечении гидрохлоридом венлафаксина пациенту однократной дозы в день лекарственной формы гидрохлорида венлафаксина пролонгированного действия.

Использование однократных доз лекарственных форм гидрохлорида венлафаксина, предложенных в соответствии с настоящим изобретением, позволяет, в результате аккомодации организма, позволяет уменьшить количество случаев тошноты и рвоты у пациентов, которые имеют место при многократной дневной схеме приема. Клинические испытания гидрохлорида венлафаксина ПД показали, что вероятность появления тошноты в ходе испытаний была значительно снижена по прошествии уже первой недели. В течение двух циклов восьминедельных и одного цикла двенадцатинедельных клинических испытаний было установлено, что венлафаксин ПД, с точки зрения статистики, имеет значительное преимущество над известными таблетками гидрохлорида венлафаксина. Таким образом, в соответствии с аспектом настоящего изобретения, относящимся к применению, предложен способ снижения числа случаев тошноты и рвоты, имеющих место после приема гидрохлорида венлафаксина, который включает дозированное введение нуждающемуся в лечении гидрохлоридом венлафаксина пациенту лекарственной формы гидрохлорида венлафаксина пролонгированного действия в терапевтически эффективном количестве один раз в день.

Подробное описание изобретения

Гидрохлорид 1{2-(диметиламино)-1-(4-метоксифенил)-этил}циклогексанола представляет собой полиморфное вещество. Из выделенных и охарактеризованных на настоящий момент форм форма I считается кинетическим продуктом кристаллизации, который может быть превращен в форму II путем нагревания в кристаллизационном растворителе. Формы I и II не различаются по их температуре плавления, однако проявляют некоторые различия в их инфракрасных спектрах и рентгеновских дифракционных картинах. В лекарственных средствах, предложенных в соответствии с настоящим изобретением, может быть использована любая из полиморфных форм, например, форма I или форма II.

Лекарственные средства пролонгированного действия, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, состоят из гидрохлорида 1{2-(диметиламино)-1-(4-метоксифенил)этил}циклогексанола в смеси с микрокристаллической целлюлозой и гидроксипропилметилцеллюлозой. Изготовленный в виде гранул или сфероидов состав, содержащий лекарственное средство, снабжается покрытием из смеси этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы, массовая доля которого для достижения требуемой степени покрытия составляет, как правило, от примерно 2 до 12% от массы конечного продукта, а более предпочтительно от примерно 5 до 10%, причем наилучшие результаты достигаются при примерно 6 - 8%. Более конкретно, сфероидные лекарственные средства пролонгированного действия, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, содержат по массе примерно 30 - 40% гидрохлорида венлафаксина, примерно 50 - 70% микрокристаллической целлюлозы (добавление к фармакопее США), примерно 0,25 - 1% гидроксипропилметилцеллюлозы (фармакопее США) и примерно 5 - 10% пленочного покрытия. Предпочтительно эти сфероидные лекарственные средства содержат по массе примерно 35% гидрохлорида венлафаксина, примерно 55 - 60% микрокристаллической целлюлозы (добавление к фармакопее США) (Avice® PH101), примерно 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы фармацевтической чистоты 2208 согласно фармакопее США /K3, Доу, вязкость которой для 2% - ных водных растворов составляет 3 сП (30 мПа\*с) и в которой содержание метоксильной составляющей составляет 19 - 24%, а гидроксипропоксильной составляющей - 4 - 13% и примерно 6 - 8% пленочного покрытия.

Пленочное покрытие содержит по массе 80-90% этилцеллюлозы (добавление к фармакопее США) и 10 - 20% гидроксипропилметилцеллюлозы (фармацевтической чистоты 2910 согласно фармакопее США). Предпочтительно этюксильная составляющая в этилцеллюлозе составляет 44 - 51%, а вязкость этилцеллюлозы для 5% - ного водного раствора составляет 50 сП (500 мПа\*с), вязкость же гидроксипропилметилцеллюлозы в 2%-ном водном растворе составляет 6 сП (60 мПа\*с), а содержание в ней метоксильной составляющей и гидроксипропоксильной составляющей составляет соответственно 28 - 30% и 7 - 12%. Применяемой в данном случае этилцеллюлозой является высокосортная Aqualon HG 2834.

В предложенном лекарственном средстве без изменения изобретательского замысла могут быть использованы и другие аналоги гидроксипропилметилцеллюлозы 2208 и 2910 (фармакопее США) и этилцеллюлозы (добавление к фармакопее США), имеющие такие же химические и физические характеристики, как и у упомянутых выше патентованных продуктов.

Явилось полной неожиданностью, что можно было получить лекарственное средство пролонгированного действия, содержащее гидрохлорид венлафаксина, так как было установлено, что гидрохлорид венлафаксина является чрезвычайно водорастворимым. Многочисленные попытки изготовить таблетки пролонгированного действия с использованием гидрогелевой технологии таблетирования оказались безуспешными, поскольку прессованные таблетки либо были физически нестойкими (плохая прессуемость или проблемы нанесения покрытия), либо слишком быстро растворялись при испытаниях на растворимость. Таблетки, приготовленные в виде гидрогелевых лекарственных средств замедленного действия, как правило показывали 40 - 50%-ное растворение через 2 часа, 60 - 70%-ное растворение через 4 часа и 85 - 100%-ное растворение через 8 часов.

С целью нахождения состава, который мог бы обеспечить получение подходящей смеси для грануляции, которая могла бы впоследствии быть подвергнута надлежащему экструдированию, были приготовлены многочисленные сфероидные составы с использованием различных классов чистоты

микрокристаллической целлюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы, были использованы различные соотношения между гидрохлоридом венлафаксина и наполнителем, различные связующие, например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, вода и полиэтиленгликоль, с различными диапазонами молекулярной массы. При осуществлении процесса экструдирования имело место теплообразование, что приводило к высушиванию экструдата, и было затруднительным придавать экструдированным цилиндрам форму сфероидов. Добавление гидроксипропилметилцеллюлозы 2208 к смеси гидрохлорида венлафаксина и микрокристаллической целлюлозы сделало изготовление сфероидов осуществимым практически.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют решение заявителем проблемы приготовления составов, содержащих лекарственные средства пролонгированного действия, предложенные в соответствии с настоящим изобретением.

#### Пример 1

Капсулы гидрохлорида венлафаксина пролонгированного действия

Смесь из 44,8 частей (88,4%-ное свободное основание) гидрохлорида венлафаксина, 74,6 частей микрокристаллической целлюлозы (добавление к фармакопее США) и 0,60 частей гидроксипропилметилцеллюлозы 2208 (фармакопее США) подвергаются перемешиванию с добавлением 41,0 частей воды. Полученная пластическая масса материала подвергается экструдированию, сфероидизации и просушиванию с целью получения непокрытых сфероидов, содержащих лекарственное вещество.

38,25 частей этилцеллюлозы HG2834 (добавление к фармакопее США) и 6,75 частей гидроксипропилметилцеллюлозы 2910 (фармакопее США) подвергаются перемешиванию в смеси метилхлориде и безводного метанола при соотношении последних 1:1 до тех пор, пока не будет готов раствор материала для пленочного покрытия.

На псевдооживленный слой непокрытых сфероидов наносится раствор покрытия из расчета 0,667 частей раствора на одну часть непокрытых сфероидов с целью получения сфероидов с пленочным покрытием, степень которого составляет 3%.

Полученные сфероиды просеиваются с целью сохранения снабженных покрытием

сфероидов размером от 0,85 до 1,76мм, имеющим практическое значение. Отобранные сфероиды, снабженные пленочным покрытием, наполняются в твердые желатиновые капсулы известным способом.

#### Пример 2

То же, что и в примере 1, за исключением того, что с целью получения степени покрытия, равной 5%, на одну часть непокрытых сфероидов наносится 1,11 частей раствора пленочного покрытия.

#### Пример 3

То же, что и в примере 1, за исключением того, что с целью получения степени покрытия, равной 6%, на одну часть непокрытых сфероидов наносится 1,33 частей раствора пленочного покрытия.

#### Пример 4

То же, что и в примере 1, за исключением того, что с целью получения степени покрытия, равной 7%, на одну часть непокрытых сфероидов наносится 1,55 частей раствора пленочного покрытия.

Проверка приемлемости степени покрытия производится на основе анализа скорости растворения готовых снабженных покрытием сфероидов перед их заключением в желатиновые капсулы. При последующей процедуре растворения используется согласно фармакопее США прибор 1 (корзина), вращающаяся со скоростью 100об./мин в очищенной воде при 37°C. Соответствие со скоростью растворения, приведенной в таблице 1, обеспечивает наличие терапевтических уровней содержания в крови лекарственного компонента капсул пролонгированного действия, предложенных в соответствии с настоящим изобретением, в течение двадцати четырех часов. В тех случаях, когда заданная партия снабженных покрытием сфероидов высвобождает лекарство слишком медленно, чтобы соответствовать требуемой скорости растворения, к этой партии может быть добавлена порция непокрытых сфероидов или сфероидов с низкой степенью покрытия с целью обеспечения, после тщательного перемешивания, ударной дозы для быстрого повышения уровней содержания лекарства в крови. Партия сфероидов, снабженных покрытием, которые высвобождают лекарство слишком быстро, может быть снабжена дополнительным пленочным покрытием с целью получения требуемого профиля растворения.

Партии сфероидов гидрохлорида венлафаксина, снабженных покрытием, скорость растворения которых соответствует указанной в таблице 1, заполняются в желатиновые капсулы в количестве, необходимом для обеспечения требуемого уровня унифицированной дозы. Применяемая в настоящее время таблетка непосредственного действия (НД), соответствующая стандартной унифицированной дозе, обеспечивает количества гидрохлорида венлафаксина, эквивалентные 25мг, 37,5мг, 50мг, 75мг и 100мг венлафаксина. Капсулы, предложенные в соответствии с настоящим изобретением, заполняются с возможностью обеспечения количества гидрохлорида венлафаксина, эквивалентного применяемым в настоящее время в таблетированной форме, а также до примерно 150мг гидрохлорида венлафаксина.

Растворимость капсул гидрохлорида венлафаксина ПД определяется согласно методике, установленной в фармакопее США, с использованием прибора 1, работающего на скорости 100 об./мин с 0,9л воды. В установленные промежутки времени отбираются отфильтрованные пробы растворяющей среды. На 240 - 450нм против растворяющей среды определяется оптическая плотность чистого раствора. Базисная линия вычерчивается, начиная с 450нм, через 400нм и далее вытягивается к 240нм. Оптическая плотность на длине волны максимальной оптической плотности (около 274нм) определяется с учетом этой базисной линии. Шесть твердых желатиновых капсул наполняются теоретическим количеством сфероидов гидрохлорида венлафаксина и измеряются на растворимость. Стандартные образцы состоят из стандартных растворов гидрохлорида венлафаксина плюс корректировочный раствор желатиновых капсул.

Процент высвобождаемого венлафаксина определяется из уравнения:

$$\% \text{ высвобожденного гидрохлорида венлафаксина} = (\text{ОПо})(\text{Мк})(\text{П})(01)(0,888)(100)/(\text{ОПс})(02)(\text{К})$$

где: ОПо - оптическая плотность препарата, используемого в качестве образца; Мк - масса контрольного эталона, мг; П - прочность контрольного эталона, до десятичного знака; 01 - объем среды растворения, используемой для растворения лекарственной формы, мл; 0,888 - процент свободного основания; ОПс - оптическая плотность стандартного препарата; 02 - объем стандартного раствора, мл; К - заявляемая капсула, мг.

Таблица 2 иллюстрирует уровень содержания венлафаксина в плазме крови в зависимости от времени для одной 75-миллиграммовой известной таблетки непосредственного действия (НД), принимаемой каждые 12 часов, двух 75-миллиграммовых капсул пролонгированного действия (ПД), принимаемых одновременно каждые 24 часа, и одной 150-миллиграммовой капсулы пролонгированного действия (ПД), принимаемой однократно каждые 24 часа пациентами мужского пола. Пациенты уже принимали гидрохлорид венлафаксина в соответствии со схемой приема, поэтому уровень содержания лекарственного средства в плазме крови на нулевой отметке времени, когда принимались лекарственные средства, не равен нулю.

В таблице 2 показано, что уровни содержания лекарственного средства в плазме крови при приеме двух 75-миллиграммовых капсул гидрохлорида венлафаксина ПД и одной 150-миллиграммовой капсулы гидрохлорида венлафаксина ПД весьма схожи. Данные свидетельствуют также о том, что уровень содержания лекарственного средства в плазме крови через 24 часа после приема как того, так и другого лекарственного средства пролонгированного действия весьма схож с тем, который достигается двумя 75-миллиграммовыми таблетками гидрохлорида венлафаксина непосредственного действия после приема через 1,2-часовые интервалы.

Кроме того, уровни содержания венлафаксина в плазме крови, достигнутые в результате использования лекарственного средства пролонгированного действия, не повышаются до пиковых значений, имеющих место при использовании известных таблеток непосредственного действия, принимаемых через 12 часов. Пиковый уровень содержания венлафаксина, применяемого в лекарственной форме пролонгированного действия, составляющий где-то несколько ниже 150нг/мл, достигается примерно через 6 часов, плюс или минус 2 часа, основываясь на той же конкретной дозе, которая вводится в настоящее время пациентам, находящимся в процессе лечения гидрохлоридом венлафаксина непосредственного действия. Пиковый уровень содержания венлафаксина в плазме крови, составляющий где-то несколько выше 200нг/мл, сопровождающий введение лекарственного средства непосредственного действия, достигается через два часа после приема и затем быстро снижается.

Таблица 3 иллюстрирует уровни содержания венлафаксина в плазме крови пациентов мужского пола, имеющих нулевой исходный уровень. И здесь пиковая концентрация венлафаксина в плазме крови наблюдается через 6 часов после введения капсул гидрохлорида венлафаксина пролонгированного действия в указанных количествах. Пациенты, получившие 50-миллиграммовую таблетку непосредственного действия, показывали наличие пикового уровня содержания лекарственного средства в плазме крови примерно через 4 часа. В целях сравнения уровни содержания венлафаксина в плазме крови для пациентов, принимающих обычную таблетку, могут быть умножены на три для приблизительного расчета уровней содержания лекарства в плазме крови для единичной дозы в 150мг известного состава.

Уровни содержания венлафаксина в плазме крови были замерены в соответствии со следующей методикой. Пробы крови пациентов были собраны в гепаризированные вакуумированные сосуды для сбора крови, после чего эти сосуды были несколько раз осторожно перевернуты вверх дном. Затем без промедления сосуды были подвергнуты центрифугированию в течение 15мин при скорости вращения 2500об./мин. Плазма была отобрана пипетками в пластиковые пробирки и оставлена на хранение при - 20°C до тех пор, пока не был завершен анализ.

К 1мл каждого содержащегося в пластиковой пробирке образца плазмы было добавлено 150мкл основного стандартного раствора (150мкг/мл). В каждую пробирку был добавлен насыщенный раствор бората натрия (0,2мл), после чего он был подвергнут перемешиванию. Затем в каждую пробирку было добавлено по 5мл этилового эфира, после чего пробирки были закупорены и подвергнуты интенсивному встряхиванию в течение 10мин. Затем пробирки были подвергнуты центрифугированию в течение 5мин при скорости вращения 3000об. в минуту. Водный слой был заморожен с использованием сухого льда, а органический слой был перемещен в чистую пробирку с завинчивающейся пробкой. В каждую пробирку была добавлена 0,3-миллилитровая порция 0,01н. раствора хлористо-водородной кислоты, после чего они были подвергнуты интенсивному встряхиванию в течение 10мин. Водный слой был заморожен, а органический слой был удален и слит. Затем в каждую пробирку была добавлена 50-микролитровая порция подвижной фазы (23:77 ацетонитрил: буферный раствор одноосновного фосфата аммония с молярной концентрацией 0,1моль/л, pH 4,4), подвергнута перемешиванию, после чего 50-микролитровые образцы полученной смеси были введены в колонку /Supelco Supelcoil LC-8-DB, 5 см x 4,6мм, 5m жидкостного хроматографа высокого давления, оборудованного детектором Waters Lambda Max 481 или аналогом на 229нм. В качестве стандартных растворов использовались растворы гидрохлорида венлафаксина различной концентрации.

Таким образом, благодаря предложенным в соответствии с настоящим изобретением сфероидным композициям, снабженным пленочным покрытием, была достигнута требуемая скорость растворения гидрохлорида венлафаксина в виде лекарственной формы пролонгированного действия, которую невозможно было достигнуть при использовании гидрогелевой технологии таблетирования.

Таблица 1

**Приемлемые скорости растворения сфероидов, снабженных покрытием**

Время, часы	Средний процент высвобождаемого гидрохлорида венлафаксина
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80

Таблица 2

Уровень содержания венлафаксина в плазме крови (нг/мл) в зависимости от времени; известная таблетка (непродолгованного действия) в сопоставлении с капсулой ПД

Время, часы	Таблетка НД 75мг (12 часов)	Капсулы ПД 2 x 75 мг (24 часа)	Капсулы ПД 1 x 150мг (24 часа)
0	62,3	55,0	55,8
0,5	76,3		
1	135,6	53,3	53,2
2	212,1	69,8	70,9
4	162,0	138,6	133,3
6	114,6	149,0	143,5
8	86,7	129,3	129,5
10		118,4	114,4
12	51,9	105,1	105,8
12,5	74,7		
13	127,5		
14	161,3	90,5	91,3
16	134,6	78,2	78,5
18	106,8		
20	83,6	62,7	63,3
24	57,6	56,0	57,3

Таблица 3

Уровни содержания венлафаксина в плазме крови у пациентов мужского пола, имеющих нулевой исходный уровень венлафаксина в плазме крови

Время, часы	Таблетка НД 1x50мг	Капсулы ПД 2x75мг	Капсула ПД 1x150мг
0	0	0	0
1	27,87	1,3	0
1,5	44,12	6,0	2,2
2	54,83	20,6	12,8
4	66,38	77,0	81,0
6	49,36	96,5	94,4
8	30,06	93,3	86,9
10	21,84	73,9	72,8
12	15,91	61,3	61,4
14	13,73	52,9	51,9
16	10,67	47,5	41,1
20	5,52	35,2	34,0
24	3,56	29,3	28,5
28	2,53	23,4	22,9
36	1,44	11,9	13,5
48	0,66	5,8	5,2