



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77145 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/135
A61K 9/16
A61K 9/50

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ПРОЛОНГОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ, ЩО МІСТИТЬ ВЕНЛАФАКСИН

1

(21) 2000063197
(22) 03.11.1998
(24) 15.11.2006
(86) PCT/US98/23338, 03.11.1998
(31) 08/964,328
(32) 05.11.1997
(33) US
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.
(72) Шерман Дебора Марі, US, Кларк Джон Кліфтон, US, Лемер Джон Ульрік, US, Уайт Стефан А., US
(73) УАЙТ, US
(56) EP A1 0797991 01.10.97
WO A 94/27589 08.12.94
WO A 97/37640 16.10.97
US A 4138475 06.02.79
(57) 1. Ядро сфероїда, що містить гідрохлорид венлафаксину і мікрокристалічну целюлозу і не містить гідроксипропілметилцелюлози.
2. Ядро сфероїда за п. 1, яке відрізняється тим, що містить близько 30-40 ваг.% гідрохлориду венлафаксину.
3. Ядро сфероїда за п. 1, яке відрізняється тим, що містить близько 6-29 ваг.% гідрохлориду венлафаксину.
4. Ядро сфероїда за п. 1, яке відрізняється тим, що містить 8-25 ваг.% гідрохлориду венлафаксину.
5. Ядро сфероїда за п. 1, яке відрізняється тим, що містить 8-18 ваг.% гідрохлориду венлафаксину.
6. Сфероїд, що містить ядро сфероїда за будь-яким з пунктів 1-5, який має покриття, що містить етилцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу.
7. Сфероїд за п. 6, який відрізняється тим, що покриття містить 80-90% етилцелюлози і 10-20% гідроксипропілметилцелюлози в співвідношенні ваг./ваг.
8. Сфероїд за п. 6, який відрізняється тим, що має покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, що становить близько 2-12% від загальної ваги.
9. Сфероїд за п. 6, який відрізняється тим, що має покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, що становить близько 6-8% від загальної ваги.
10. Сфероїд за п. 6, який відрізняється тим, що має покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипро-

2

пілметилцелюлози, що становить близько 2-8% від загальної ваги.

11. Сфероїд за п. 10, який відрізняється тим, що має покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, що становить близько 3-6% від загальної ваги.

12. Композиція пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість сфероїдів з покриттям за будь-яким з пунктів 6-11.

13. Інкапсульована композиція пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість покритих сфероїдів за будь-яким з пунктів 6-11, що має наступні показники розчинності в очищеній воді при 37°C в USP апараті 1 (кошик) при швидкості обертання 100 об./хв.

Час (годин)	Середня кількість вивільненого гідрохлориду венлафаксину, %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80.

14. Терапевтичний сфероїд, що включає ядро, яке містить близько 30-40% гідрохлориду венлафаксину і близько 60-70% мікрокристалічної целюлози, а також покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, що становить 2-12% від загальної ваги, де всі процентні величини приведені в співвідношенні ваг./ваг., причому вказане ядро не містить гідроксипропілметилцелюлози.

15. Терапевтичний сфероїд за п. 14, який відрізняється тим, що ядро містить близько 35-40% гідрохлориду венлафаксину і близько 60-65% мікрокристалічної целюлози, а покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози становить близько 6-8% від загальної ваги, де всі процентні величини приведені в співвідношенні ваг./ваг.

16. Композиція пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість покритих сфероїдів за п. 14 або 15.

17. Інкапсульована композиція пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість сфероїдів за п. 14 або 15, що має наступні показники розчинності в очищеній воді при 37°C,

(19) UA (11) 77145 (13) C2

при випробуванні в USP апараті 1 (кошик) при швидкості обертання 100 об./хв.

Час (годин)	Середня кількість вивільненого гідрохлориду венлафаксину, %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80.

18. Терапевтичний сфероїд, що включає ядро, яке містить близько 6-29% гідрохлориду венлафаксину і близько 94-71% мікрокристалічної целюлози, а також покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, що становить близько 2-8% від загальної ваги, де всі процентні величини приведені в співвідношенні ваг./ваг., причому вказане ядро не містить гідроксипропілметилцелюлози.

19. Терапевтичний сфероїд за п. 18, який відрізняється тим, що ядро містить близько 8-25% гідрохлориду венлафаксину і близько 92-75% мікрокристалічної целюлози, а покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози становить близько 3-6%, причому всі процентні величини приведені в співвідношенні ваг./ваг.

20. Композиція пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість покритих сфероїдів за п. 18 або 19.

21. Інкапсульована композиція пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість покритих сфероїдів за п. 18 або 19, що має наступні показники розчинності в очищеній воді при 37°C, при випробуванні в USP апараті 1 (кошик) при швидкості обертання 100 об./хв.

Час (годин)	Середня кількість вивільненого гідрохлориду венлафаксину, %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80.

22. Спосіб приготування ядра сфероїда за будь-яким з пунктів 1-5, що полягає в екструзуванні суміші гідрохлориду венлафаксину і мікрокристалічної целюлози з подальшим наданням одержаній суміші сферичної форми.

23. Спосіб за п. 22, який відрізняється тим, що включає додаткову стадію нанесення на ядра сфероїдів покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози.

24. Спосіб виробництва ядер сфероїдів, що містять гідрохлорид венлафаксину, який полягає в формуванні ядер сфероїдів з композиції, що містить гідрохлорид венлафаксину і мікрокристалічну целюлозу, причому така композиція не містить гідроксипропілметилцелюлози.

25. Спосіб за п. 24, який відрізняється тим, що додатково включає стадію формування сфероїдів шляхом нанесення на ядра сфероїдів покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози.

26. Спосіб за п. 24 або 25, який відрізняється тим, що ядра сфероїдів формують шляхом екструзування суміші гідрохлориду венлафаксину і мікрокристалічної целюлози і надання одержаній суміші сферичної форми.

Лікарські композиції пролонгованого вивільнення звичайно виготовляють у вигляді пресованих таблеток по технології таблетування гідрогелю. Звичайно, для одержання таких таблетованих лікарських дозованих форм пролонгованого вивільнення активний інгредієнт змішують з такими простими ефірами целюлози, як метилцелюлоза, етилцелюлоза або гідроксипропілметилцелюлоза в присутності інших наповнювачів, або без них, після чого одержану суміш пресують в таблетки. У тому випадку, коли такі таблетки призначені для перорального введення, целюлозний ефір, що міститься в таблетках, набухає внаслідок гідратації під дією вологого середовища травної системи, внаслідок чого обмежується вплив вологи на активний інгредієнт. По мірі вилугування целюлозного ефіру під дією вологи, вода все більш глибоко проникає в гельову матрицю, внаслідок чого активний інгредієнт повільно розчиняється і дифундує через гель, стаючи доступним для абсорбції організмом. Приклад такої таблетованої лікарської форми пролонгованого вивільнення анальгезуючого/протизапального лікарського засобу етодолак (Lodine®) приведений в патенті США 4966768. У патенті США 4389393 розкриваються терапевтичні, пресовані тверді стандартні лікарські форми пролонгованого вивільнення на основі

активного інгредієнта і носія, що включає високомолекулярну гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу і/або інший простий ефір целюлози.

У тому випадку, коли виробництво таблеток нездійсненне, в лікарській промисловості прийнято готувати інкапсульовані лікарські композиції, що володіють властивостями пролонгованого або відкладеного вивільнення. У цьому випадку, капсульовані лікарські форми пролонгованого вивільнення можуть готуватися шляхом змішування лікарського засобу з одним або більше зв'язуючими агентами з утворенням однорідної суміші, яку потім зволожують водою або таким розчинником, як етанол, з утворенням екструдованої пластичної маси, з якої екструдують циліндри малого діаметра, звичайно 1мм, з суміші ліки/матриця, після чого їх ріжуть на шматки відповідної довжини і трансформують у сфероїди з використанням стандартного обладнання для надання сферичної форми. Після сушки, такі сфероїди можуть покриватися плівкою для уповільнення розчинення. Желатинові капсули заповнюють сфероїдами з плівковим покриттям в кількості, необхідній для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Сфероїди, що вивільняють ліки з різними швидкостями, можуть бути вміщені в єдину желатинову капсулу для за-

безпечення бажаних швидкостей вивільнення лікарського засобу і рівнів його вмісту в крові. У патенті США 4138475 описується фармацевтична композиція пролонгованої дії, що складається з твердої желатинової капсули, заповненої сфероїдами з плівковим покриттям, що містять пропанолаол в суміші з мікрокристалічною целюлозою, плівкове покриття яких складається з етилцелюлози, необов'язково, з гідроксипропілметилцелюлозою і/або пластифікатором.

Венлафаксин, 1-[2-(диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)етил]циклогексанол, є важливими ліками з арсеналу нейрофармакологічних засобів, що застосовуються для лікування депресії. Венлафаксин і його солі приєднання кислот описані в патенті США 4535186. У цей час гідрохлорид венлафаксину у вигляді пресованих таблеток застосовується для лікування дорослого з інтервалом дозування 75-350 мг/день, шляхом прийому роздільного дозування два або три рази на день. При терапевтичному дозуванні таблеток гідрохлориду венлафаксину, швидке розчинення приводить до швидкого збільшення вмісту активної сполуки в плазмі крові відразу після прийому лікарського засобу, з подальшим зменшенням рівнів вмісту в плазмі крові протягом декількох годин, по мірі того, як активна речовина виводиться з організму або метаболізує, аж до досягнення субтерапевтичних рівнів вмісту в плазмі через дванадцять годин після застосування, внаслідок чого потрібний додатковий прийом ліків. При схемі лікування, що включає багаторазовий прийом лікарського засобу протягом дня, найчастіше побічною дією, що зустрічається є нудота, яка виявляється, приблизно, у 45% пацієнтів, що проходять лікування гідрохлоридом венлафаксину. Приблизно у 17% пацієнтів трапляється блювота.

У Європейському патенті EP 0797991 A1 розкриваються інкапсульовані композиції венлафаксину пролонгованої дії, в яких гідроксипропілметилцелюлозу використовують при одержанні венлафаксин-вмісних сфероїдів практичного призначення. У EP 0797991 A1 зазначається, що одержання рецептури тривалої дії на основі гідрохлориду венлафаксину виявилось абсолютно несподіваним, оскільки доведено, що гідрохлорид венлафаксину надзвичайно розчинний у воді. Більш того численні спроби одержання таблеток пролонгованого вивільнення за гідрогельною технологією виявилися безплідними в зв'язку з тим, що пресовані таблетки були фізично нестабільними (погана пресованість або проблеми при нанесенні покриття) або дуже швидко розчинялися при дослідженні. Звичайно, таблетки, приготовані у вигляді гідрогельних рецептур пролонгованої дії, розчинялися на 40-50% за 2 години, на 60-70% за 4 години і на 85-100% за 8 годин.

У патенті EP 0797991 A1 також зазначається, що було приготовано велике число сфероїдних рецептур з використанням різних сортів мікрокристалічної целюлози і гідроксипропілметилцелюлози, різних кількостей гідрохлориду венлафаксину і наповнювача, різних зв'язуючих, наприклад, полівінілпіролідону, метилцелюлози, води і поліетиле-нгліколя різної молекулярної ваги з тим, щоб знайти рецептуру, що забезпечує одержання

гранульованої суміші, придатної для належного екструдвання. У процесі екструзії відбувається накопичення тепла, яке настільки висушує екструдат, що перетворення екструдованих циліндрів в сфероїди стає ускладненим. Далі в патенті EP 0797991 також зазначається, що додавання гідроксипропілметилцелюлози 2208 до суміші венлафаксин гідрохлориду з мікрокристалічною целюлозою дозволяє реалізувати одержання сфероїдів на практиці.

Винахід, розкритий в даній заявці, являє собою удосконалення інкапсульованої лікарської форми венлафаксину з пролонгованим вивільненням, описаної в EP 0797991 A1. На теперішній час встановлено, що в рівній мірі застосовні сфероїди пролонгованої дії, що містять венлафаксин, можуть бути одержані без застосування гідроксипропілметилцелюлози, як це описано в EP 0797991 A1, особливо це стосується сфероїдів, що містять менші кількості венлафаксину, ніж кількості спеціально описані в EP 0797991 A1. Відсутність гідроксипропілметилцелюлози в сфероїдах дозволяє спростити процес їх виробництва, особливо це стосується процесу виробництва сфероїдів в комерційному масштабі.

У відповідності до даного винаходу, забезпечуються інкапсульовані композиції більш пролонгованого вивільнення (ER), що містять гідрохлорид венлафаксину як активного лікарського компонента, які при застосуванні як разової дози забезпечують терапевтичний рівень вмісту активного компонента в сироватці крові протягом двадцяти чотирьох годинного періоду.

Внаслідок застосування венлафаксинової композиції даного винаходу забезпечується спосіб одержання згладженого профілю залежності концентрації ліків в плазмі крові від часу, внаслідок чого здійснюється більш жорсткий контроль терапевтичного інтервалу вмісту в плазмі, ніж у випадку застосування багаторазового денного дозування. Іншими словами, даний винахід передбачає спосіб усунення різких підйомів і спадів (гори і долини) рівнів вмісту ліків в плазмі крові, індукованих багаторазовим денним дозуванням традиційних таблеток гідрохлориду венлафаксину негайного вивільнення. По суті, після застосування композицій пролонгованого вивільнення даного винаходу, рівні вмісту гідрохлориду венлафаксину в плазмі підвищуються в період часу між приблизно п'ятою і восьмою годинами (оптимально, приблизно, через шість годин) і потім починають падати тривало і, практично лінійно знижуючись від максимального рівня вмісту в плазмі протягом часу, що залишився з 24-годинного періоду, при цьому підтримується, принаймні, пороговий терапевтичний рівень вмісту ліків протягом усього двадцяти чотирьох годинного періоду часу. На відміну від цього, традиційні таблетки гідрохлориду венлафаксину негайного вивільнення створюють максимальні рівні вмісту ліків в плазмі крові за 2-4 години. Отже, згідно з одним з аспектів даного винаходу забезпечується спосіб регулювання підйомів і спадів рівнів вмісту в плазмі крові, супроводжуваних застосуванням таблеток гідрохлориду венлафаксину у вигляді багаторазового денного дозування, який включає введення пацієнту, потребує лікування гідрохлоридом

венлафаксину, один раз на день композиції гідрохлориду венлафаксину пролонгованого вивільнення.

Застосування композицій гідрохлориду венлафаксину даного винаходу, що вводяться один раз на день, зменшує за рахунок звикання стан нудоти і позиви до блювоти, які характерні для застосування багаторазового добового дозування. У клінічних випробуваннях гідрохлориду венлафаксину пролонгованого вивільнення було встановлено, що імовірність розвитку стану нудоти в ході дослідження суттєво знижується після першого тижня. Венлафаксин пролонгованого вивільнення виявив статистично значуще поліпшення в порівнянні з традиційними таблетками гідрохлориду венлафаксину в ході двох клінічних випробувань тривалістю у вісім тижнів і одного 12-тижневого випробування. Таким чином, згідно з цим аспектом даного винаходу, що стосується застосування, передбачається спосіб зменшення нудоти і позивів до блювоти, характерної для застосування гідрохлориду венлафаксину, який полягає в прийомі пацієнтом, потребуючим лікування гідрохлоридом венлафаксину, композиції гідрохлориду венлафаксину пролонгованого вивільнення, яку застосовують один раз на день в терапевтично ефективній кількості.

Гідрохлорид 1-[2-(диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)етил]циклогексанолу, тобто гідрохлорид венлафаксину, є поліморфною речовиною. Серед форм, виділених і охарактеризованих до теперішнього часу, форма I розглядається, як кінетичний продукт кристалізації, який може бути перетворений в форму II в ході нагрівання в кристалізаційному розчиннику. Форми I і II не розрізняються за температурами плавлення, але мають деякі відмінності в спектрах інфрачервоного випромінювання і рентгенограмах. Будь-які з поліморфних форм, таких як форма I або форма II, можуть використовуватися в композиціях даного винаходу. Мікрокристалічна целюлоза, що є компонентом ядер сфероїдів даного винаходу, може являти собою будь-яку мікрокристалічну целюлозу NF фармацевтичного сорту, наприклад, Avicel® PH101.

Згідно з одним з своїх аспектів, даний винахід передбачає поліпшене ядро сфероїдів пролонгованого вивільнення, що складаються з гідрохлориду венлафаксину і мікрокристалічної целюлози, яке, переважно, практично не містить гідроксипропілметилцелюлозу. Згідно з одним з варіантів втілення цього аспекту винаходу, ядро сфероїду містить близько 30-40ваг.% гідрохлориду венлафаксину і, переважно, близько 35-40ваг.% гідрохлориду венлафаксину. Ще в одному варіанті втілення цього аспекту, ядро сфероїду містить від близько 6 до близько 29%, переважно, близько 8-25%, і, більш переважно, близько 8-18ваг.% гідрохлориду венлафаксину.

Згідно з іншим аспектом винаходу, ядро сфероїду має покриття, що включає етилцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Таке покриття, переважно, містить 80-90% етилцелюлози і 10-20% гідроксипропілметилцелюлози в розрахунку вага на вагу. Згідно з варіантом втілення, в якому ядро сфероїду містить близько 30-40ваг.% гідрохлориду

венлафаксину, таке покриття, переважно, становить близько 2-12% і, більш переважно, близько 6-8ваг.% від загальної ваги покритого сфероїда. Згідно з варіантом втілення, в якому ядро сфероїду містить близько 6-29ваг.% гідрохлориду венлафаксину, покриття, переважно, становить 2-8%, і більш переважно, 3-6ваг.% від загальної ваги покритого сфероїда.

Згідно з ще одним аспектом, даний винахід забезпечує композицію пролонгованого вивільнення, що включає терапевтично ефективну кількість таких покритих сфероїдів, що містять гідрохлорид венлафаксину і мікрокристалічну целюлозу. Крім цього, винахід передбачає інкапсульовані композиції пролонгованого вивільнення, що містять терапевтично ефективну кількість таких покритих сфероїдів, з наступним профілем розчинення в очищеній воді при 37°C в USP апараті 1 (кошик) при швидкості обертання 100об/хв:

Таблиця А

Час(год.)	Середня кількість вивільненого гідрохлориду венлафаксину, %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80

Згідно з переважним варіантом втілення передбачається терапевтичний сфероїд, що включає ядро, яке містить близько 30-40% гідрохлориду венлафаксину і близько 60-70% мікрокристалічної целюлози і покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, що становить близько 2-12% від загальної ваги, причому всі процентні співвідношення приведені в розрахунку ваг./ваг., а вказане ядро, переважно, практично не містить гідроксипропілметилцелюлози. Згідно з таким варіантом втілення винаходу переважно, щоб ядро містило близько 35-40% гідрохлориду венлафаксину і близько 60-65% мікрокристалічної целюлози, а покриття становило близько 6-8% від загальної ваги. Згідно з таким переважним варіантом втілення, винахід також передбачає композицію пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість таких сфероїдів з покриттям, а також інкапсульовану композицію пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість таких покритих сфероїдів, що мають характеристики розчинення, приведені в таблиці А.

Згідно з ще одним переважним варіантом втілення передбачається терапевтичний сфероїд, що включає ядро, яке містить близько 6-29% гідрохлориду венлафаксину і близько 94-71% мікрокристалічної целюлози і покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, що становить близько 2-8% від загальної ваги, причому всі співвідношення дані у вираженні ваг./ваг., а вказане ядро переважно практично не містить гідроксипропілметилцелюлози. Згідно з цим варіантом втілення переважно, щоб ядро містило близько 8-25%, і більш переважно, близько 8-18% гідрохлориду венлафаксину і близько 82-75% і,

більш переважно, близько 82-92% мікрокристалічної целюлози, і щоб покриття становило, переважно, близько 6-8%, і, більш переважно, близько 3-6 ваг.% від загальної ваги покритого сфероїду. Згідно з цим переважним варіантом втілення даний винахід також передбачає композицію пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість таких сфероїдів з покриттям, а також інкапсульовану композицію пролонгованого вивільнення, що містить терапевтично ефективну кількість таких сфероїдів з покриттям, що мають характеристики розчинення, приведені в таблиці А.

Згідно з іншим аспектом, даний винахід забезпечує спосіб одержання описаних вище ядер сфероїдів, що полягає в екструдванні суміші гідрохлориду венлафаксину і мікрокристалічної целюлози з подальшим наданням одержаній суміші сферичної форми. У додатковій стадії, на такі ядра сфероїдів наносять покриття з суміші етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози з одержанням покритих сфероїдів пролонгованого вивільнення даного винаходу, переважно, що мають бажані характеристики швидкості вивільнення лікарського засобу. На додатковій стадії, покриті сфероїди сортує шляхом просіювання і відібрані сфероїди використовують для заповнення капсул з одержанням капсул пролонгованого вивільнення даного винаходу.

Плівкове покриття містить 80-90% етилцелюлози, NF і 10-20% гідроксипропілметилцелюлози, USP в співвідношенні ваг./ваг. Переважно, щоб етилцелюлоза мала вміст етоксигруп 44,0-51% і в'язкість 5% водного розчину, що складає 50 сантипуаз, і, переважно, щоб використовувалася гідроксипропілметилцелюлоза сорту USP 2910 з в'язкістю 2% водного розчину, що складає бсп, при вмісті метоксигруп 28-30% і гідроксипропоксигруп 7-12%. Переважно, щоб використовувалася етилцелюлоза сорту Aqualon HG 2834. Гідроксипропілметилцелюлоза 2910 USP і етилцелюлоза NF можуть бути замінені в композиції на інші еквіваленти, що мають ті ж хімічні і фізичні характеристики, що і згадані вище патентовані продукти, без зміни концепції винаходу. (У EP 0797991 A1 вказується, що гідроксипропілметилцелюлози 2208 USP, K3, Dow з в'язкістю 2% водних розчинів порядку 3сп, вмістом метоксигруп 19-24% і вмістом гідроксипропоксигруп порядку 4-13%, переважні для використання в ядрі сфероїда в плані практичної реалізації екструзії сфероїдів).

Крім того, даний винахід забезпечує спосіб виробництва ядер сфероїдів, що містять гідрохлорид венлафаксину, що полягає в формуванні ядер сфероїдів з композиції, що містить гідрохлорид венлафаксину і мікрокристалічну целюлозу, причому така композиція практично не містить гідроксипропілметилцелюлози. Такий спосіб також включає додаткову стадію, що полягає в формуванні сфероїдів шляхом покриття ядер сфероїдів сумішшю етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози. Додаткова стадія включає сортування просіюванням сфероїдів і використання відібраних сфероїдів для заповнення капсул. Переважно, щоб на попередніх стадіях відбувалося формування ядер сфероїдів шляхом екструдуювання

суміші гідрохлориду венлафаксину з мікрокристалічною целюлозою і надання одержаній суміші сферичної форми.

Наведені нижче приклади ілюструють практичну реалізацію даного винаходу без обмеження його обсягу.

Капсули гідрохлориду венлафаксину пролонгованого вивільнення з гідроксипропілметилцелюлозою (HPMC)

Приклад 1

Суміш, що містить 44,8 частин (88,4% вільної основи) гідрохлориду венлафаксину, 74,6 частин мікрокристалічної целюлози NF і 0,60 частини гідроксипропілметилцелюлози 2208, USP, перемішували при додаванні 41,0 частини води. Пластичну масу одержаного матеріалу екструдували, додавали сферичну форму і сушили з одержанням ядер сфероїдів або непокритих сфероїдів, які містять лікарський засіб.

Здійснювали перемішування 38,25 частин етилцелюлози, NF, HG2834 і 6,75 частин гідроксипропілметилцелюлози 2910, USP в суміші хлористого метилену і безводного метанолу в співвідношенні 1:1 об/об до утворення розчину матеріалу плівкового покриття.

Псевдозріджений шар ядер сфероїдів (непокритих сфероїдів) обробляли 0,667 частинами покриваючого розчину з розрахунку на одну частину ядер сфероїдів, внаслідок чого одержували покриті плівкою сфероїди пролонгованого вивільнення, що мають 3%-ий рівень покриття.

Одержані сфероїди сортували шляхом просіювання з метою відбору покритих сфероїдів з діаметром 0,85-1,76мм. Загальноприйнятим способом, такими відібраними сфероїдами з плівковим покриттям заповнювали тверді желатинові капсули.

Приклад 2

Повторювали методику, описану в прикладі 1, за винятком того, що використали 1,11 частин розчину плівкового покриття з розрахунку на одну частину ядер сфероїдів (непокритих сфероїдів) внаслідок чого одержували 5%-ий рівень покриття.

Приклад 3

Повторювали методику, описану в прикладі 1, за винятком того, що використали 1,33 частин розчину плівкового покриття з розрахунку на 1 частину ядер сфероїдів (непокритих сфероїдів) внаслідок чого одержували 6%-ий рівень покриття.

Приклад 4

Повторювали методику, описану в прикладі 1 за винятком того, що використали 1,55 частин розчину плівкового покриття з розрахунку на 1 частину непокритих сфероїдів внаслідок чого одержували 7%-ий рівень покриття.

Фахівцями в даній області техніки повинно бути зрозуміло, що даний винахід може бути реалізований на практиці з використанням традиційних екструдерів декількох типів. Однак, екструдери з вузлом подачі самотоком шнекового типу і випускним вузлом з циліндричною шестернею (наприклад, Hutt Pellitizer моделі № GCS-200/80) або з вузлом подачі самотоком і радіальним ґратчастим вивантаженням (наприклад, Nica Extruder моделі №E140) є більш переважними ніж екструдери з подачею самотоком і циліндричним розвантажу-

вальним блоком (наприклад, Alexanderwerk моделі №CI/10071605).

Капсули пролонгованого вивільнення на основі гідрохлориду венлафаксину без НРМС

Приклад 5

Готували сфероїди даного винаходу, що містять 8,25% (ваг./ваг.) гідрохлориду венлафаксину, причому залишок (91,75%ваг./ваг.) являв собою мікрокристалічну целюлозу, що мають покриття в кількості 3-5% (ваг./ваг.), переважно, 4%, від загальної ваги. Такими сфероїдами, що містять 8,25% гідрохлориду венлафаксину і такими, що мають 4% покриття, заповнювали білі непрозорі оболонки №2 до цільової ваги заповнення в 236мг.

Приклад 6

Готували інші сфероїди даного винаходу, що містять 16,5% (ваг./ваг.) гідрохлориду венлафаксину, причому залишок (83,5%ваг./ваг.) являв собою мікрокристалічну целюлозу, що мають покриття в кількості 4-6% (ваг./ваг.), переважно, 5%, від загальної ваги. Такими сфероїдами, що містять 16,5% гідрохлориду венлафаксину і такими, що мають 5% покриття, наповнювали білі непрозорі оболонки №2 до цільової ваги заповнення в 122мг.

Стабільність капсул, що містять 16,5% (ваг./ваг.) гідрохлориду венлафаксину (в капсулі з дозою в 18,75мг) без НРМС в ядрі сфероїду, еквівалента стабільності таких капсул з більш високими концентраціями гідрохлориду венлафаксину, що містять НРМС в ядрі сфероїду, яка зберігається протягом до шести місяців. У обох випадках, до кінця шостого місяця концентрація венлафаксину зберігається на рівні 98% або вище від вихідної концентрації і детектується менше одного відсотку домішок. Крім цього, в клінічних випробуваннях на людях, була продемонстрована доза-залежна ефективність капсул, що містять 16,5% (ваг./ваг.) гідрохлориду венлафаксину без НРМС в ядрі сфероїду.

Прийнятність нанесеної кількості покриття визначалася по аналізу швидкості розчинення готових покритих сфероїдів перед інкапсулюванням. Вивчення розчинення проводили в очищеній воді при 37°C, з використанням апарату USP 1 (кошик) при швидкості обертання 100об/хв.

Відповідність з даними по швидкості розчинення, приведеними в таблиці 1, забезпечує двадцять чотирьох годинне збереження в крові терапевтичних рівнів вмісту лікарського компонента капсул пролонгованого вивільнення даного винаходу. У тому випадку, коли партія покритих сфероїдів вивільняє лікарську речовину дуже повільно, для відповідності з бажаними значеннями швидкості розчинення за результатами дослідження, частина непокритих сфероїдів або сфероїдів з меншою кількістю покриття може додаватися до цієї партії з метою забезпечення, після ретельного перемішування, посиленої дози для швидкого підвищення рівня вмісту ліків в крові. Партія покритих сфероїдів, що вивільняє лікарську речовину дуже швидко, може бути піддана нанесенню додаткового плівкового покриття з метою відповідності бажаному профілю розчинення.

Таблиця 1

Прийнятні швидкості розчинення покритих сфероїдів

Час (год)	Середня кількість вивільненого гідрохлориду венлафаксину, %
2	<30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	>80

Партії сфероїдів з покриттям, що містять гідрохлорид венлафаксину, які мають швидкість розчинення, відповідну даним таблиці 1, вміщували в тверді желатинові капсули в таких кількостях, які необхідні для одержання бажаних стандартних доз. Стандартна одинична доза, що використовується в цей час в таблетці негайного вивільнення (IR) містить кількості гідрохлориду венлафаксину, еквівалентну 25мг, 37,5мг, 50мг, 75мг і 100мг венлафаксину. Капсули даного винаходу заповнюють таким чином, щоб забезпечити кількість гідрохлориду венлафаксину, еквівалентну кількості, що використовується в таблетках, що випускаються в цей час, аж до 150мг гідрохлориду венлафаксину.

Розчинність капсул з гідрохлоридом венлафаксину пролонгованого вивільнення (ER) визначали відповідно до вказівок U.S.Pharmacopoeia (USP), з використанням апарату 1, працюючого з швидкістю обертання 100об/хв при 0,9л води. Через певні періоди часу відбирали відфільтровуванні зразки середі розчину. Оптичну густину прозорого розчину визначали в області 240-450 нанометрів (нм) відносно середі розчину. Нульову лінію проводили від 450нм через 400нм і продовжували до 240нм. Оптичну густину при довжині хвилі максимального поглинання (біля 274нм) визначали відносно такої нульової лінії. Шість твердих желатинових капсул заповнювали теоретичною кількістю сфероїдів з гідрохлоридом венлафаксину і проводили вимірювання їх розчинності. Стандартні зразки складалися з стандартних розчинів гідрохлориду венлафаксину і поправочного розчину желатинової капсули.

Процентну кількість вивільненого гідрохлориду венлафаксину визначали з наступного рівняння:

$$\% \text{ вивільненого гідрохлориду венлафаксину} = \frac{A_s \sqrt{V_r} \left(\frac{S}{V_l} \right) (0,888) (100)}{A_r \sqrt{V_2} C}$$

де A_s являє собою оптичну густину зразка, V_r - вага еталона, мг; S - концентрація еталона, у вигляді десяткового дробу; V_l - об'єм середовища розчинника, що використовується для розчинення стандартної дози, мл; 0,888 - процентна кількість вільної основи, A_r - оптична густина стандартного препарату, V_2 - об'єм еталонного розчину, мл; а C - вага капсули в мг.

У приведеній нижче таблиці 2, представлені дані з EP 0797991 A1, що демонструють тимчасову залежність вмісту венлафаксину в плазмі крові

чоловіків для однієї 75мг традиційної таблетки негайного вивільнення (IR), що приймається кожні 12 годин, двох 75мг капсул пролонгованого вивільнення (ER), що приймаються одночасно кожні 24 години, і однієї 150мг капсули вивільнення (ER), що пролонгується, що приймається однократно кожні 24 години. Об'єкти дослідження вже отримували

гідрохлорид венлафаксину згідно з схемою лікування, внаслідок чого рівень вмісту ліків в плазмі крові в нульовий момент, відповідний початку застосування дозування, не рівний нулю. Як капсули пролонгованого вивільнення використовували препарати, описані в EP 1797991 A1, які містили HPMS в сфероїдах.

Таблиця 2

Порівняння залежності вмісту венлафаксину в плазмі крові (нг/мл) від часу для традиційної таблетки (не пролонгованого вивільнення) і капсул пролонгованого вивільнення (ER)

Час, (год.)	75мг таблетка негайного вивільнення (IR) (q 12год)	2 капсули по 75 г пролонгованих вивільнення (ER) (q 24год)	Одна 150мг капсула пролонгованого вивільнення (ER) (q 24год)
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	106,2		
20	83,6	62,7	63,3
24	57,6	56,0	57,3

Результати, представлені в таблиці 2 показують, що рівні вмісту ліків в плазмі крові дуже близькі при застосуванні двох капсул пролонгованого вивільнення (ER) із вмістом гідрохлориду венлафаксину 75мг/капсула і застосуванні однієї капсули пролонгованого вивільнення (ER) із вмістом гідрохлориду венлафаксину 150мг/капсула. Представлені дані також свідчать про те, що рівні вмісту ліків в плазмі крові через 24 години для будь-якого з режимів пролонгованого вивільнення дуже близькі до значення, що досягається у випадку двох 75мг таблеток гідрохлориду венлафаксину негайного вивільнення, що застосовуються з 12-годинним інтервалом.

Крім цього, рівні вмісту венлафаксину в плазмі крові, що забезпечуються застосуванням композиції пролонгованого вивільнення, не збільшуються до максимальних значень, які досягаються при роздільному застосуванні традиційних таблеток негайного вивільнення з 12 годинним інтервалом. Максимальний рівень вмісту венлафаксину при застосуванні композицій пролонгованого вивільнення (ER), трохи нижче за 150нг/мл, досягається приблизно за шість годин, плюс-мінус дві години, з розрахунку на таку конкретну дозу, що застосовується в теперішній час на пацієнтах при лікуванні гідрохлоридом венлафаксину негайного вивіль-

нення (IR). Максимальний рівень вмісту венлафаксину в плазмі крові, трохи вище за 200нг/мл, після застосування композиції негайного вивільнення (IR), досягається через дві години і після цього швидко падає.

Приведена нижче таблиця 3, взята з EP 0797991 A1, демонструє рівні вмісту венлафаксину в плазмі крові чоловіків з нульовим рівнем вмісту ліків в плазмі крові в початковий момент часу. Знову, максимальна концентрація венлафаксину в плазмі крові спостерігається, приблизно, через 6 годин після застосування вказаних кількостей капсул пролонгованого вивільнення з гідрохлоридом венлафаксину. У суб'єктів лікування, що отримували одну 50мг таблетку негайного вивільнення, через 4 години спостерігали максимальний вміст ліків в плазмі крові.

З метою порівняння, потрібно зазначити, що рівень вмісту венлафаксину в плазмі крові пацієнтів після прийому таблеток традиційної композиції, може бути помножений на 3 для апроксимації з очікуваними рівнями вмісту в плазмі після прийому однократної 150мг дози традиційної композиції. Як капсули пролонгованого вивільнення (ER) застосовували капсули, описані в EP 0797991 A1, які містили HPMS (гідроксипропілметилцелюлозу) в сфероїдах.

Таблиця 3

Рівні вмісту ліків в плазмі крові чоловіків, на яких раніше не застосовували венлафаксин

Час, годин	1×50мг таблетка негайного вивільнення (IR)	2×75мг капсули пролонгованого вивільнення (ER)	1×150мг капсул а пролонгованого вивільнення (ER)
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	73,2	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

Рівні вмісту венлафаксину в плазмі крові вимірювали по наступній методиці. Зразки крові об'єктів лікування збирали в гепаринізовані пробірки для аналізу крові, після чого пробірки декілька разів обережно перевертали. Якнайшвидше, пробірки піддавали центрифугуванню, яке здійснювали протягом 15 хвилин з швидкістю 2500об/хв. Плазму крові переносили піпеткою в пластмасові пробірки і зберігали при -20°C до завершення аналізу.

До 1мл кожного зразку плазми в пластмасовій пробірці додавали по 150мкл розчину внутрішнього стандарту (150мкг/мл). У кожную пробірку додавали насичений розчин борату натрію (0,2мл) і вміст інтенсивно перемішували. У кожную пробірку додавали по п'ять мл етилового ефіру, після чого пробірки закривали і струшували з високою швидкістю протягом 10 хвилин. Після цього, пробірки центрифугували з швидкістю 3000об/хв протягом 5 хвилин. Водний шар виморожували на сухому льоді, а органічний шар переносили в чисту пробірку з кришкою, що загвинчується. У кожную пробірку додавали по 0,3мл 0,01н HCl після чого пробірки

струшували з високою швидкістю протягом 10 хвилин. Водний шар виморожували, а органічний шар відділяли і викидали. У кожную пробірку додавали по 50мкл рухомої фази (ацетонітрил: 0,1М одноосновний амонійфосфатний буфер в співвідношенні 23:77, рН 4,4), одержану суміш інтенсивно перемішували і 50мкл зразку вводили в колонку Supelco Supelcoil LC-8-DB, розміром 5см×4,6мм, 5мкл рідинного хроматографа високого тиску, забезпеченого детектором Waters Lambda Max 481 або його еквівалентом, працюючим при довжині хвилі 229нм. Як стандарти використали розчини з різними концентраціями гідрохлориду венлафаксину.

Таким чином, бажана швидкість розчинення стандартної дози гідрохлориду венлафаксину пролонгованого вивільнення, яку неможливо забезпечити з використанням технології одержання таблеток з гідрогелю, відповідно до даного винаходу, була досягнута за допомогою сферодних композицій з додатковим плівковим покриттям.