



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006129034/15, 27.10.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.10.2004

(30) Конвенционный приоритет:
04.02.2004 IN 117/MUM/2004
13.09.2004 IN 980/MUM/2004

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2008

(45) Опубликовано: 10.12.2008 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 9922724 A2, 14.05.1999. ЧУЕШОВ В.И., Чернов М.Ю. и др. Промышленная технология лекарств. Учебник в 2-х томах. Том 2./ Под ред. В.И. Чуешова. - Х.: Основа, 1999
Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design. Edited By Michel E. Aulton; Churchill Livingstone, Second Edition 2002, pp.404-408, 403-404, 455-456.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
04.09.2006

(86) Заявка РСТ:
IN 2004/000340 (27.10.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/074895 (18.08.2005)

Адрес для переписки:
123242, Москва, Кудринская пл., 1, а/я 35,
"Михайлюк, Сороколат и партнеры-патентные
поверенные", пат.пов. Е.Л.Носыревой, рег.№ 886

(72) Автор(ы):
БХАТТАЧАРЬЯ Сампад (IN),
КШИРСАГАР Раджеш (IN),
ДЖОШИ Маянк (IN),
ПАНДИТА Сандип (IN)

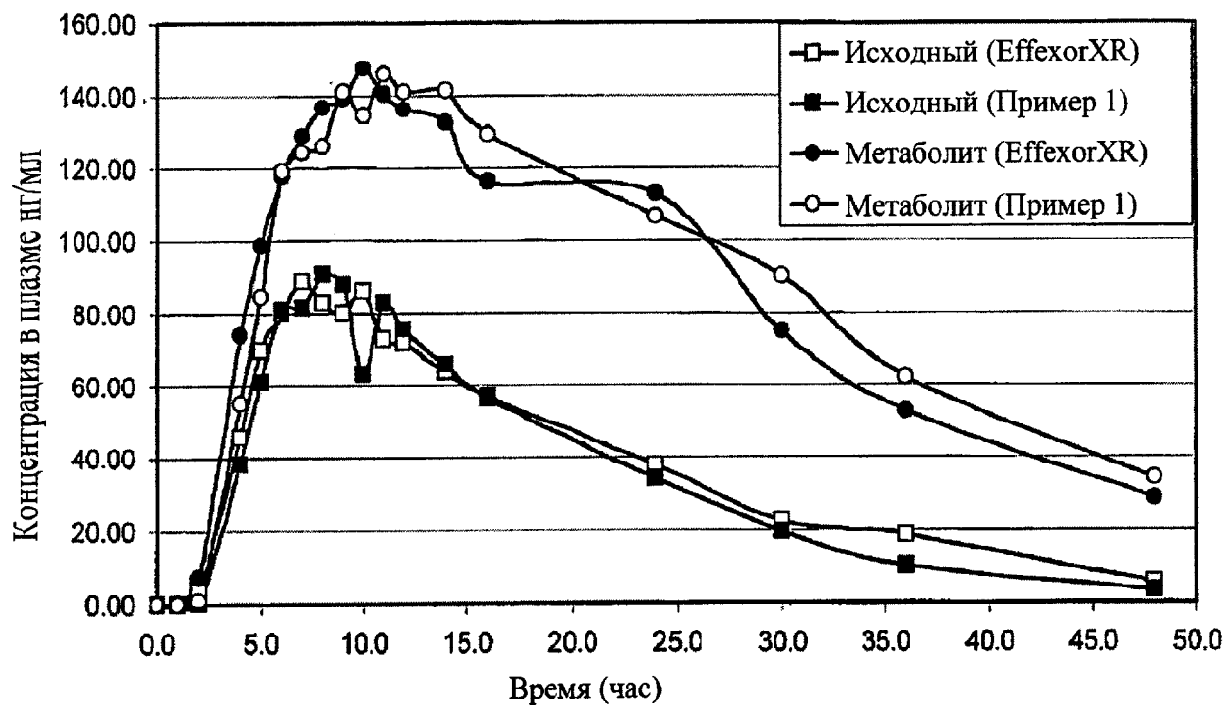
(73) Патентообладатель(и):
АЛЕМБИК ЛИМИТЕД (IN)

(54) ФОРМА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВЕНЛАФАКСИНА ГИДРОХЛОРИДА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области лекарственных средств, в частности к капсуле с мини-таблетками с пролонгированным высвобождением, при этом мини-таблетки имеют ядро и внешнюю оболочку, которая составляет 2-15% общего веса мини-таблеток, ядро указанных мини-таблеток включает гидрохлорид венлафаксина, микрокристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон, а указанная оболочка

включает полимер, нерастворимый в воде, и полимер, растворимый в воде. Кроме того, изобретение относится к способу получения указанной лекарственной формы. Технический результат заключается в обеспечении уровней концентрации в плазме крови выше минимальной терапевтической концентрации в течение длительного периода времени. 2 н. и 8 з.п. ф-лы, 1 ил., 1 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/58 (2006.01)**A61K 31/135** (2006.01)**A61J 3/07** (2006.01)**A61P 25/24** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006129034/15, 27.10.2004**(24) Effective date for property rights: **27.10.2004**

(30) Priority:
04.02.2004 IN 117/MUM/2004
13.09.2004 IN 980/MUM/2004

(43) Application published: **10.03.2008**(45) Date of publication: **10.12.2008 Bull. 34**(85) Commencement of national phase: **04.09.2006**

(86) PCT application:
IN 2004/000340 (27.10.2004)

(87) PCT publication:
WO 2005/074895 (18.08.2005)

Mail address:
123242, Moskva, Kudrinskaja pl., 1, a/ja 35,
"Mikhajljuk, Sorokolat i partnery-patentnye
poverennye", pat.pov. E.L.Nosyrevoj, reg.№ 886

(72) Inventor(s):

BKhATTACHARJA Sampad (IN),
KShIRSAGAR Radzhesh (IN),
DZhOShi Majank (IN),
PANDITA Sandip (IN)

(73) Proprietor(s):

ALEMBIK LIMITED (IN)(54) **FORM OF PROLONGED VENLAFAXINE HYDROCHLORIDE LIBERATION**

(57) Abstract:

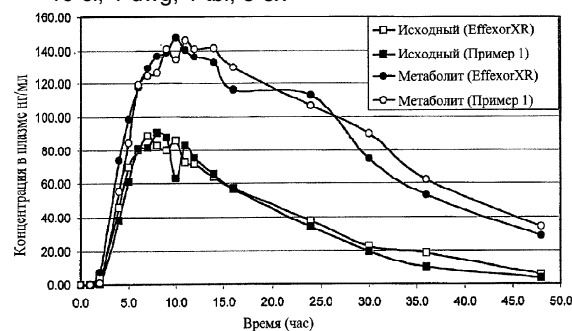
FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: minitabets have a kernel and an external cover which makes 2-15% of gross weight of minitabets, the kernel of the specified minitabets, includes a venlafaxine hydrochloride, microcrystalline cellulose and a polyvinylpyrrolidone, and the specified cover includes polymer, insoluble in water, and a polymer, soluble in water.

EFFECT: provision of levels of concentration in a blood plasma above the minimum therapeutic

concentration during the long period of time.

10 cl, 1 dwg, 1 tbl, 5 ex



Область изобретения

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции пролонгированной формы высвобождения, включающей твердую желатиновую капсулу, содержащую терапевтически эффективное количество мини-таблеток, где каждая мини-таблетка

5 включает гидрохлорид венлафаксина, микрокристаллическую целлюлозу, связующий компонент и необязательно традиционные наполнители.

Предпосылки и уровень техники

Применение гидрофобных полимеров для получения фармацевтической композиции пролонгированного или регулируемого высвобождения известны в данной области. Для

10 пролонгирования высвобождения твердая дозированная форма мини-таблеток включает лекарственное средство, покрытое гидрофобным полимером и пористым формировочным агентом. Как только твердая дозированная форма вступает в контакт с окружающей средой, образуются поры и лекарственное средство диффузирует через эти поры. Регулирование скорости высвобождения помогает терапии, вырабатывая постоянные

15 уровни активного ингредиента в плазме крови и уменьшая частоту введения, таким образом, способствует соблюдению пациентом режима дозирования. Данное изобретение предусматривает фармацевтическую композицию капсулы пролонгированного высвобождения, которая содержит мини-таблетки гидрохлорида венлафаксина, приемлемой для одноразового ежедневного введения субъектам.

Изобретение относится к фармацевтической форме пролонгированного высвобождения для одноразового ежедневного введения, в частности к фармацевтической форме регулируемого высвобождения гидрохлорида венлафаксина.

Из уровня техники известно несколько систем доставки лекарственного средства пролонгированного высвобождения, адаптированных для доставки гидрохлорида

25 венлафаксина.

Патент США №4535186 описывает класс гидроксициклоалканфенетиламинов, которые применяются как антидепрессанты, и представляет соединение, известное в настоящее время как гидрохлорид венлафаксина, как одно из приемлемых разновидностей.

Химическое название венлафаксина - (R/S)-1-[2-(диметиламин)-1-(4-метоксифенил)этил]-циклогексанол. В настоящее время гидрохлорид венлафаксина

30 вводится взрослым как традиционные таблетки немедленного высвобождения или как капсулы высвобождения мультичастиц в течение 24 часов. Гидрохлорид венлафаксина одобрен для продажи в различных странах, включая Соединенные Штаты Америки, под зарегистрированным патентованным названием EFFEXOR.RTM. (Wyeth Ayerst). Он

35 доступен как традиционная таблетка немедленного высвобождения и как капсула пролонгированного высвобождения под зарегистрированным патентованным названием EFFEXOR.RTM. (Wyeth Ayerst) и EFFEXOR XRRTM. (Wyeth Ayerst) соответственно.

Гидрохлорид венлафаксина хорошо растворим в воде. Известно, что очень сложно разработать фармацевтическую форму с очень небольшой скоростью растворения легко

40 растворимого лекарственного средства.

Патент США № 6274171 и родственный ему европейский патент 0797991 раскрывают капсулированные формы пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина. Описана одноразовая ежедневная капсулированная дозированная форма

45 пролонгированного высвобождения, которая обеспечивает выравнивание содержания лекарственного средства в плазме и снижает неблагоприятные побочные эффекты. Капсулированная дозированная форма предполагает включение сферических частиц гидрохлорида венлафаксина, микрокристаллической целлюлозы и

гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC). Эти сферические частицы покрыты смесью этилцеллюлозы и HPMC. Желательный профиль кровяной плазмы может быть получен

50 благодаря соответствующему количеству оболочки.

Патент США №6274171 и европейский патент 0797991 также заявляют, что формирование дозированной формы пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина осложнялось, в частности, высокой растворимостью в воде соли

гидрохлорида. Фактически эти патенты показывают, что "многие попытки получить таблетки с пролонгированным высвобождением при помощи технологии гидрогеля оказались бесплодными, потому что прессованные таблетки были или физически нестойкими (недостаточная спрессованность или проблемы с покрытием) или растворялись
слишком быстро при исследовании растворения". В отличие от капсулированных форм пролонгированного высвобождения, описанных в этих патентах, гидрогелевая таблетка пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина отвечает типичному представлению профиля растворения, где 40-50% высвобождаются в течение 2 часов, 60-70% высвобождаются в течение 4 часов и 85-100% высвобождаются в течение 8 часов.

WO 99/22724 также раскрывает капсулированные дозированные формы пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина. Эти формы отличаются от заявленных в патенте США №6274171 и европейском патенте 0797991, в котором сферическая частица в основном не содержит НРМС.

Хотя была получена капсула пролонгированного высвобождения венлафаксина, будет выгодно разработать менее сложную дозированную форму, которая, тем не менее, обеспечивает пролонгированное высвобождение венлафаксина.

WO 94/27589 и WO 01/37815 описывают осмотические дозированные формы, содержащие гидрохлорид венлафаксина.

Патент США 20030190354 раскрывает композицию пролонгированного высвобождения, включающую в качестве активного соединения гидрохлорида венлафаксин в дозированной форме матричной таблетки, в которой гидрохлорид венлафаксина смешан с комбинацией гидрофильных и гидрофобных компонентов, формирующих матрицу. Матричные компоненты представляют собой приемлемую комбинацию высоких и низких уровней вязкости гидроксилпропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, глицерил бегената и метилцеллюлозы. Для изготовления таблеток использовали два способа грануляции: первым был стандартный способ с одним этапом грануляции, в котором все наполнители смешали вместе с активным, затем гранулировали влажным способом с Kollidon SR, сушили, измельчали и прессовали в таблетки овальной формы с бороздой. Второй способ грануляции проходил в два этапа, первый - это влажная грануляция активного материала, который смешали с гидрофобными компонентами, выбранными из Ethocel или Compritol. Позже измельченный гранулят смешали с гидрофильными компонентами, метилцеллюлозами и смазывающими компонентами, syloid 244 и стеаратом магния.

WO 03/55475 предлагает контролируемую форму высвобождения венлафаксина. Фармацевтическая форма данного изобретения включает, например, ядро, содержащее активное лекарственное средство, которое может быть полезным в аморфной форме, поливинилпирролидон, комбинацию двух гидрофильных полимеров, имеющих различную вязкость, и необязательно другие традиционно используемые ингредиенты для твердых дозированных форм. Ядро покрыто полимерной оболочкой, включающей комбинацию двух полимеров, имеющих различную водопроницаемость. Необязательно могут быть добавлены пластификатор и другие традиционно используемые ингредиенты для пленочного покрытия. Комбинация носителей, то есть растворимого в воде полимера поливинилпирролидона и маловязкого гидрофильного полимера, имеет двойной эффект и преимущество, которое стабилизирует аморфную форму активного ингредиента и одновременно изменяет высвобождение аморфного активного ингредиента таким способом, что она является длительной, повторяемой и независимой от аморфной или полиморфной формы активного ингредиента, величины ее частиц и удельной площади поверхности.

WO 03/53402 и родственный ему патент США 2004133982 раскрывают дозированные формы непрерывного высвобождения нулевого порядка. Твердую дозированную форму, включающую матричное ядро, содержащее внутригранулярную этилцеллюлозу и растворимый в воде активный агент, гранулировали и прессовали вместе с экстрагранулярной этилцеллюлозой и пленочным покрытием, включающим гидрофобный полимер, где пленочное покрытие полностью покрывает матричное ядро. Это изобретение

также касается способа получения таблетки непрерывного высвобождения нулевого порядка, содержащей водорастворимый активный агент, включая этапы: (а) приготовление первой смеси, включающей активный агент и внутригранулярную этилцеллюлозу; (b) гранулирование первой смеси, чтобы получить гранулированный продукт; (с)

- 5 приготовление второй смеси, включающей экстрагранулярную этилцеллюлозу; (d) приготовление третьей смеси, включающей гранулированный продукт и вторую смесь.

WO 04/12699 и родственный ему патент США 20040096501 предлагают использование двойной замедленной технологии для эффективного управления скоростью высвобождения модифицированного высвобождаемого активного ингредиента, используя
10 небольшое количество агентов, управляющих высвобождением. Таким образом, эта двойная замедленная технология существенно уменьшает размер дозированной формы, которая является удобной для глотания. Дозированная форма включает: а) микроматричные частицы, содержащие высоко растворимый активный ингредиент и один или более гидрофобных агентов, управляющих высвобождением, b) покрытие
15 микроматричных частиц одним или более гидрофобными агентами, управляющими высвобождением.

Препарат пролонгированного высвобождения лекарственных средств удобно вводить из-за их сниженной частоты дозировки. Частоту можно снизить поддержанием постоянной концентрации лекарственного средства в плазме в течение длительного периода, чтобы
20 обеспечить пролонгированный эффект активного ингредиента.

Цели изобретения

Целью данного изобретения является обеспечение пролонгированного высвобождения активного ингредиента из фармацевтической композиции, у которой уровни концентрации в плазме крови выше минимальной терапевтической концентрации в течение длительного
25 периода времени.

Другой целью данного изобретения является обеспечение пролонгированного высвобождения фармацевтической композиции для однократной ежедневной дозированной формы.

Еще одной целью данного изобретения является обеспечение фармацевтической
30 композиции пролонгированного высвобождения, которая высвобождает активный ингредиент в требуемом виде.

Следующей целью данного изобретения является создание формы традиционным способом, чтобы снизить технологическое время.

Другая цель данного изобретения заключается в разработке формы пролонгированного
35 высвобождения гидрохлорида венлафаксина, которая является биоэквивалентной к Effexor XR, традиционным способом, включающим прессование и покрытие.

Краткое описание изобретения

Данное изобретение касается фармацевтической формы пролонгированного высвобождения, включающей гидрохлорид венлафаксина, разбавитель, растворимый в
40 воде компонент и нерастворимый в воде полимер, и другие фармацевтически приемлемые наполнители.

Компоненты выбраны таким способом, чтобы получить пролонгированное высвобождение гидрохлорида венлафаксина в требуемом виде.

Изобретение касается композиции пролонгированного высвобождения в форме мини-
45 таблеток, которые включены в твердые желатиновые капсулы, содержащие терапевтически эффективное количество мини-таблеток, содержащих гидрохлорид венлафаксина, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон и необязательно традиционные наполнители, кроме того, покрытие мини-таблеток, включающее этилцеллюлозу и plasdane S-630 сополивидон (ISP (международный стандартизованный профиль) технологии).
50 Таблетки по данному изобретению показывают определенные профили растворения, особенно с венлафаксином HCl.

Предпочтительно данное изобретение касается формы пролонгированного высвобождения, которая включает приблизительно от 40% до приблизительно 80% по весу

гидрохлорида венлафаксина; приблизительно от 25% до приблизительно 45% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно от 0,5% до приблизительно 10% поливинилпирролидона общего веса композиции. Покрытие мини-таблетки включает приблизительно от 2 до 15% общего веса композиции. Композиция покрытия включает

5 приблизительно от 50% до приблизительно 95% этилцеллюлозы и приблизительно от 3% до приблизительно 50% plasdane S-630 сополивида (ISP технологии) общего веса покрывающего слоя.

Более предпочтительно данное изобретение касается формы пролонгированного высвобождения, которая включает приблизительно от 48% до приблизительно 68% по весу

10 гидрохлорида венлафаксина; приблизительно от 26% до приблизительно 38% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно от 2% до приблизительно 9% поливинилпирролидона общего веса композиции. Покрытие мини-таблетки включает приблизительно от 4 до 14% общего веса композиции. Покрытие мини-таблетки включает приблизительно от 65% до приблизительно 95% этилцеллюлозы и приблизительно от 5%

15 до приблизительно 40% plasdane S-630 сополивида общего веса покрывающего слоя.

Еще более предпочтительно данное изобретение касается формы пролонгированного высвобождения, которая включает приблизительно от 57% до приблизительно 62% по весу гидрохлорида венлафаксина; приблизительно от 27% до приблизительно 32% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно от 2,5% до приблизительно 5,5%

20 поливинилпирролидона общего веса композиции. Покрытие мини-таблетки включает приблизительно от 6 до 12% общего веса композиции. Покрытие мини-таблетки включает приблизительно от 70% до приблизительно 80% этилцеллюлозы и от приблизительно 20% до приблизительно 30% plasdane S-630 сополивида общего веса покрывающего слоя.

Форма пролонгированного высвобождения по данному изобретению изготавливается прессованием, сопровождаемым функциональным способом покрытия, упомянутый способ

25 включает такие этапы:

- i. смешивание гидрохлорида венлафаксина и разбавителя;
- ii. гранулирование смешанной смеси в водном или неводном растворе связывающего вещества и сушку ее;
- 30 iii. смазывание высушенных гранул и прессование в таблетки соответствующей формы (3-6 мм в диаметре);
- iv. покрытие таблеток водной или неводной дисперсией нерастворимого в воде и растворимого в воде полимера;

- v. заполнение капсул соответствующего размера покрытыми мини-таблетками,

35 полученными на этапе (IV).

Фармацевтически приемлемую капсулу заполняли 12, 6, 3 мини-таблетками, чтобы получить содержание венлафаксина 150 мг, 75 мг и 37,5 мг соответственно.

Детальное описание изобретения

В варианте осуществления данного изобретения твердая желатиновая капсула

40 содержит покрытые пленкой мини-таблетки. Эти мини-таблетки содержали активный ингредиент, связующий компонент и компонент, растворимый в воде, и необязательно традиционные наполнители. Эти мини-таблетки покрыты комбинацией растворимого в воде и нерастворимого в воде полимера.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению содержит венлафаксин

45 гидрохлорид как активный компонент. Венлафаксин гидрохлорид может присутствовать в количестве от приблизительно 40% до приблизительно 80%, предпочтительно от приблизительно 48% до приблизительно 68% по весу, более предпочтительно от приблизительно 57% до приблизительно 62% общего веса композиции пролонгированного высвобождения.

Кроме того, венлафаксина гидрохлорид может присутствовать в количестве от 12,5 до 400 мг на капсулу.

По варианту осуществления данного изобретения мини-таблетка содержит микрокристаллическую целлюлозу как разбавитель. Микрокристаллическая целлюлоза

может присутствовать в количестве приблизительно от 25% до приблизительно 45%, предпочтительно от приблизительно 26% до приблизительно 38% по весу, более предпочтительно от приблизительно 27% до приблизительно 32% общего веса композиции пролонгированного высвобождения.

5 По варианту осуществления данного изобретения мини-таблетка содержит поливинилпирролидон как связующий компонент. Поливинилпирролидон может присутствовать в количестве приблизительно от 0,5% до приблизительно 10%, предпочтительно от приблизительно 2% до приблизительно 9% по весу, более предпочтительно от приблизительно 2,5% до приблизительно 5,5% общего веса
10 композиции пролонгированного высвобождения.

В дополнение к описанным выше ингредиентам мини-таблетка содержит стеарат магния/стеариновую кислоту фармацевтического качества в качестве вещества, способствующего скольжению, тальк как антиадгезив и коллоидный диоксид кремния как
15 смазочный материал. Предпочтительно стеарат магния/стеариновая кислота, тальк и коллоидный диоксид кремния присутствуют в количествах от 1 до 6% по весу, по отдельности или в комбинации.

По варианту осуществления данного изобретения покрытие мини-таблетки включает нерастворимый в воде полимер и растворимый в воде полимер. Нерастворимый в воде полимер выбран из группы, состоящей из простого эфира целлюлозы, такого как
20 этилцеллюлоза, сложного эфира целлюлозы, такого как ацетилцеллюлоза, метакриловых производных, поставляемых Rohm Pharma под торговым названием "Eudragit.RTM." RL, RS и NE, и т.д. В предпочтительном варианте осуществления нерастворимый в воде полимер - этилцеллюлоза - присутствует в количестве от приблизительно 50% до приблизительно 95% по весу функционального содержания покрытия композиции пролонгированного
25 высвобождения.

По варианту осуществления данного изобретения покрытие мини-таблетки также содержит растворимый в воде полимер. Растворимый в воде полимер выбран из группы, включающей Plasdane S-630 сополивидона (ISP технологии), гидратированную коллоидную окись кремния, сахарозу, маннитол или какое-либо другое вещество, способное выполнять
30 ту же роль. В предпочтительном варианте осуществления растворимым в воде полимером является Plasdane S-630 сополивидон (ISP технологии), который присутствует в количестве от приблизительно 3% до приблизительно 50% по весу функционального содержания покрытия композиции пролонгированного высвобождения.

Этилцеллюлоза, этиловый эфир целлюлозы, является длинноцепным полимером b-ангидроглюкозных единиц, соединенных вместе ацетальными связями. Это не имеющий
35 вкуса, сыпучий, белый - светло-коричневый порошок. Представляет собой устойчивый, немного гигроскопичный материал. Он практически нерастворим в глицерине, пропиленгликоле и воде. Этилцеллюлоза, которая содержит менее чем 46,5% этоксильных групп, легко растворима в хлороформе, метилацетате и тетрагидрофуране и в смесях ароматических углеводородов с этиловым спиртом (95%). Этилцеллюлоза, которая
40 содержит не менее чем 46,5% этоксильных групп, легко растворима в хлороформе, этаноле (95%), этилацетате, метаноле и толуоле. Они химически устойчивы к щелочам, обе разбавляются и концентрируются солевыми растворами, хотя они более чувствительны к кислотным материалам, чем сложные эфиры целлюлозы. Полимеры этилцеллюлозы
45 проявляют хорошую стабильность в пределах диапазона pH 3-11, так что они могут использоваться как с кислотными, так и со щелочными ингредиентами.

Вязкость этилцеллюлозы измеряется обычно при 25°C с использованием 5% в/о раствора этилцеллюлозы, в смеси растворителей 80% толуола и 20% этилового спирта (в/в). Различные марки этилцеллюлозы - этилцеллюлоза стандарта 4 премиум,
50 этилцеллюлоза стандарта 7 FP премиум, этилцеллюлоза стандарта 7 премиум, этилцеллюлоза стандарта 10 FP премиум, этилцеллюлоза стандарта 10 P премиум, этилцеллюлоза стандарта 20 P премиум, этилцеллюлоза стандарта 45 P премиум, этилцеллюлоза стандарта 100 FP премиум, этилцеллюлоза 100 P - имеют вязкость в

диапазоне 3-5,5 сП, 6-8 сП, 9-11 сП, 18-22 сП, 41-49 сП, 90 -110 сП, соответственно. Вязкость раствора этилцеллюлозы увеличивается с увеличением концентрации этилцеллюлозы. Вязкость таких растворов почти полностью зависит от содержания спирта и не зависит от толуола. Кроме того, доступны нефармацевтические марки этилцеллюлозы, которые отличаются по содержанию этоксильных групп и степени полимеризации. Этилцеллюлоза получена обработкой очищенной целлюлозы щелочным раствором с последующим этапированием щелочной целлюлозы хлорэтаном.

Plasdone S-630 сополивидон (ISP технологии) - это синтетический водорастворимый сополимер, состоящий из N-винил-2-пирролидона и винилацетата в случайном соотношении 60:40. Plasdone S-630 copolyvidonum имеет низкую гигроскопичность. При RH (относительная влажность) 50% вес Plasdone S-630 сополивидона увеличивается менее чем на 10% и легко отдает полученную влагу. Он является наполнителем выбора для чувствительных к влаге лекарственных средств.

Значение К для Plasdone S-630 сополивидона составляет 25,4-34,2. Значение К рассчитывают по кинематической вязкости 1% водного раствора и, следовательно, связывают со средней молекулярной массой полимера.

Plasdone S-630 сополивидон - высоко эффективная пленка, формирующая адгезив. Он используется, прежде всего, как связующий компонент таблетки, хотя уникальные свойства делают его полезным в форме и покрытии ряда фармацевтических дозированных форм.

Plasdone S-630 сополивидон растворим во многих растворителях и может использоваться в неводной грануляции или покрытиях. Он поставляется как сыпучий, высушенный распылением порошок, для обеспечения максимальной эффективности обработки. Сушка распылением дает сферические частицы с хорошо управляемым гранулометрическим составом. Морфология частицы ответственна за превосходные порошковые реологические свойства, которые способствуют смешиванию с другими наполнителями.

Согласно способу изготовления композиции по данному изобретению венлафаксин гидрохлорид смешали с микрокристаллической целлюлозой и гранулировали используя раствор связующего компонента. Эти гранулы затем спрессовали в мини-таблетки. Полученные мини-таблетки затем покрыли полимером пролонгированного высвобождения.

По варианту осуществления данного изобретения функциональное покрытие приготовлено растворением этилцеллюлозы и plasdone S-630 сополивидона в растворителе, таком как этиловый спирт. Полученный раствор распыляется на ядра мини-таблеток, используя покрывающую кювету или перфорированную турбину или аппарат псевдооживленного слоя.

По варианту осуществления данного изобретения весовое соотношение функциональное покрытие/таблетка составляет, например, от 0,02 до 0,15, предпочтительно от 0,04 до 0,14, более предпочтительно от 0,06 до 0,12.

Размер мини-таблетки находится в диапазоне 3-6 мм в диаметре.

Предпочтительно венлафаксина гидрохлорид и разбавитель просеивают сквозь экран с приемлемым номером, просеянную массу смешивают, используя миксер с высоким усилием сдвига, смешанную массу гранулировали с водным или неводным раствором связующего компонента, гранулированную массу сушили пока влажность не достигла менее чем 4% в/в, а высушенную массу пропустили через экран с приемлемым номером, эти гранулы смазали смазочными материалами, веществами, способствующими скольжению, антиадгезивами. Смазанные гранулы спрессовали в мини-таблетки соответствующего размера (3-6 мм в диаметре). Далее мини-таблетки покрывали покрытием из растворимого в воде и нерастворимого в воде полимера. Этими покрытыми пленкой мини-таблетками заполняли твердую желатиновую капсулу.

Данное изобретение проиллюстрировано следующими примерами.

Примеры

Общая процедура приготовления капсулы пролонгированного высвобождения,

содержащей мини-таблетки

Венлафаксина гидрохлорид и микрокристаллическую целлюлозу просеяли сквозь экран с приемлемым номером, просеянную массу смешали на миксере с высоким усилием сдвига, а смешанную массу гранулировали с водным раствором поливинилпирролидона, гранулированную массу сушили до содержания влаги менее чем 4% в/в, высушенную массу пропустили сквозь экран с приемлемым номером и эти гранулы смазали стеаратом магния, коллоидным диоксидом кремния и тальком, а смазанные гранулы спрессовали в мини-таблетки.

Эти мини-таблетки покрыты водной или неводной дисперсией функциональных покрытий растворимого в воде и нерастворимого в воде полимера. Диаметр покрытой пленкой мини-таблетки находится в диапазоне 3-6 мм. Затем этими мини-таблетками заполнили твердую желатиновую капсулу.

Фармацевтически приемлемую капсулу заполняли 12, 6, 3 мини-таблетками, чтобы получить содержание венлафаксина гидрохлорида по 150 мг, 75 мг и 37,5 мг соответственно.

Метод растворения

Во всех примерах капсула, содержащая таблетки, была проверена на растворение венлафаксина гидрохлорида в 900 мл воды, в качестве растворяющей среды, при 37°C и в сите с 40 отверстиями на один дюйм (USP (Фармокопия США) тип 1), вращающемся при 100 об/мин.

В следующих примерах композиция и ее профили растворения приведены в табличной форме.

Пример 1

Композиция

Ингредиент	Вес (мг/таблетка)
Венлафаксина HCl	14,27
Микрокристаллическая целлюлоза	7,13
Повидон	1,10
Этиловый спирт	д.к. (достаточное количество)
Тальк	0,25
Коллоидный диоксид кремния	0,25
Стеарат магния	0,50
Этилцеллюлоза	1,22
Сополивидон	0,37
Этиловый спирт	д.к.
Суммарный вес	25,09

Профиль растворения

Время (часы)	Процент высвобожденного венлафаксина HCl
1	0
2	13
4	38
8	62
12	75
24	92

ПРИМЕР 2

Композиция

Ингредиент	Вес (мг/таблетка)
Венлафаксина HCl	14,27
Микрокристаллическая целлюлоза	7,13
Повидон	1,10
Очищенная вода	д.к.
Тальк	0,25
Коллоидный диоксид кремния	0,25
Стеарат магния	0,50
Этилцеллюлоза	1,59
Сополивидон	0,48

Этиловый спирт	д.к.
Суммарный вес	25,57

Профиль растворения

Время (часы)	Процент высвобожденного венлафаксина HCl
1	0,2
2	7,7
4	23,2
8	46,2
12	60
24	81,9

ПРИМЕР 3 Композиция

Ингредиент	Вес (мг/таблетка)
Велафаксина HCl	14,27
Микрокристаллическая целлюлоза	7,13
Повидон	1,10
Очищенная вода	д.к.
Тальк	0,25
Коллоидный диоксид кремния	0,25
Стеарат магния	0,50
Этилцеллюлоза	1,08
Сополивидон	0,32
Этиловый спирт	д.к.
Суммарный вес	24,9

Профиль растворения

Время (часы)	Процент высвобожденного венлафаксина HCl
1	6,2
2	22,7
4	48,8
8	77,5
12	92,2
24	102,7

ПРИМЕР 4 Композиция

Ингредиент	Вес (мг/таблетка)
Велафаксина HCl	14,27
Микрокристаллическая целлюлоза	7,13
Повидон	1,10
Очищенная вода	д.к.
Тальк	0,25
Коллоидный диоксид кремния	0,25
Стеарат магния	0,50
Эуградит RS 30D	3,15
Тальк	0,16
Триэтилцитрат	0,19
Чистая вода	д.к.
Суммарный вес	27,00

Профиль растворения

Время (часы)	Процент высвобожденного венлафаксина HCl
1	8
2	9
4	12
8	85
12	104
24	---

Кроме того, когда композицию по данному изобретению экструдировали, привели в

форму сферических частиц и высушили для формирования сферических частиц вместо мини-таблеток, как предусмотрено в данном изобретении, профиль растворения стал более высоким, что не подходит для одноразового ежедневного введения, как показано в следующем примере.

ПРИМЕР 5

Композиция:

№	Ингредиент	Количество/Капсула (150 мг)
	ЯДРО	
1	Венлафаксина HCl	171,24
2	Микрокристаллическая целлюлоза	85,56
3	Повидон	13,20
4	Вода	д.к.
	ОБОЛОЧКА	270,00
8	Этилцеллюлоза	19,500
9	Сополивидон	5,86
10	Этиловый спирт	д.к.
	СУММАРНЫЙ ВЕС	295,36

Однородно смешанную смесь гидрохлорида венлафаксина (171,24 г) и микрокристаллической целлюлозы (85,56 г) гранулировали до влажной пасты с раствором повидона (13,2 г) в воде. Пластическую массу экструдировали, привели в форму сферических частиц и высушили для получения неокрашенных сферических частиц. Цилиндрические экструды композиции были очень клейкие и хрупкие с переменной длиной экструдированных цилиндров, которые превращались в сфероиды неодинаковой формы в течение сферонизации. Экструдам придали форму сфероидных частиц. Образованные сферические частицы были неодинаковой формы и чрезмерно клейкие по природе, что привело к образованию агрегатов. Агрегаты удалили просеиванием после сушки сферических частиц. Затем сферические частицы покрыли в установке для нанесения покрытия кипящего слоя бустерного типа раствором 19,5 г этилцеллюлозы и 5,86 г сополивидона в этиловом спирте. Хрупкая природа сферических частиц привела к формированию большого количества мелких частиц на покрытии. Наблюдалось образование связанных агрегатов нескольких частиц во время покрывания. Покрытые пленкой сферические частицы просеяли, чтобы удалить эти агрегаты, а затем ими заполнили фармацевтически приемлемые капсулы.

Изучение *in vitro* растворения лекарственного средства проводили на образованных сферических частицах, используя USP I при 37°C и 100 об/мин в 900 мл воды.

Высвобождение лекарственного средства было следующим:

Время (часы)	Процент высвобожденного венлафаксина HCl
1	21
2	84
4	99

Профиль растворения показывает, что приготовленные сферические частицы композиции по данному изобретению имели бы более быстрые характеристики высвобождения лекарственного средства, неприемлемые для одноразового ежедневного введения. Таким образом, данное изобретение осуществимо только для мини-таблеток с диаметром больше чем 3 мм, а не для сферических частиц диаметром менее чем 2 мм.

Биофармацевтика

Рандомизированные, с двойной обработкой, в два периода, в двух последовательностях, при однократной дозе перекрестное изучение биоаккумулирования капсулы Венлафаксина 150 мг с пролонгированным высвобождением (Пример 1) по сравнению с капсулой Венлафаксина гидрохлорида 50 мг пролонгированного высвобождения (Effexor XR™), выпущенного лабораториями Wyeth Ayerst, США, проводили на 12 здоровых взрослых мужчинах в условиях голодания. Средний уровень концентрации лекарственного средства в плазме показан на чертеже, а фармакокинетические параметры приведены в таблице.

Параметр	Единица	Исходный		Метаболит	
		Пример 1	Effexor XR	Пример 1	Effexor XR
C _{max}	нг/мл	101,28	106,183	162,33	166,025
T _{max}	час	7,67	8,500	11,25	12,17
AUC(0→t)	нг, час/мл	1560,62	1669,10	4119,86	3949,95
AUC(0→inf)	нг, час/мл	1635,48	1823,616	4740,36	4494,14

5

Формула изобретения

1. Форма пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина в форме мини-таблеток, которыми заполнена твердая желатиновая капсула, при этом указанные мини-таблетки имеют ядро и внешнюю оболочку, которая составляет 2-15% общего веса мини-таблеток, ядро указанных мини-таблеток включает гидрохлорид венлафаксина, микрокристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон, а указанная оболочка включает полимер, нерастворимый в воде, и полимер, растворимый в воде.

2. Форма пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина по п.1, включающая 40-80% гидрохлорида венлафаксина от веса каждой мини-таблетки, 25-45% микрокристаллической целлюлозы от веса каждой мини-таблетки, 0,5-10% поливинилпирролидона от веса каждой мини-таблетки, при этом указанные мини-таблетки покрыты оболочкой, включающей 2-15% общего веса мини-таблеток, где оболочка включает 50-95% полимера, нерастворимого в воде, и 3-50% полимера, растворимого в воде.

3. Форма пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина по п.2, включающая приблизительно 48-68% гидрохлорида венлафаксина от веса каждой мини-таблетки, приблизительно 26-38% микрокристаллической целлюлозы от веса каждой мини-таблетки и приблизительно 2-9% поливинилпирролидона от веса каждой мини-таблетки; при этом указанные мини-таблетки покрыты оболочкой, включающей 5-14% общего веса мини-таблеток, где оболочка включает 65-95% полимера, нерастворимого в воде, и 5-40% полимера, растворимого в воде.

4. Форма пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина по п.3, включающая приблизительно 57-62% гидрохлорида венлафаксина от веса каждой мини-таблетки, приблизительно 27-32% микрокристаллической целлюлозы от веса каждой мини-таблетки и приблизительно 2,5-5,5% поливинилпирролидона от веса каждой мини-таблетки; при этом указанные мини-таблетки покрыты оболочкой, включающей 6-12% общего веса мини-таблеток, где оболочка включает 70-80% полимера, нерастворимого в воде, и 20-30% полимера, растворимого в воде.

5. Форма пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина по любому из предыдущих пунктов, где используемый полимер, нерастворимый в воде, выбран из этилцеллюлозы и эудрагита.

6. Форма пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина по п.5, где используемый полимер, нерастворимый в воде, представляет собой этилцеллюлозу.

7. Форма пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина по п.1, где используемым растворимым в воде компонентом является сополивидон.

8. Форма пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина по п.1, где диаметр мини-таблетки составляет 3-6 мм.

9. Форма пролонгированного высвобождения гидрохлорида венлафаксина по п.1, которая вводится один раз в день.

10. Способ получения формы пролонгированного высвобождения по п.1, при котором:

(i) смешивают гидрохлорид венлафаксина и разбавитель,

(ii) гранулируют смешанную смесь в водном или неводном растворе связывающего

компонента и сушат ее,

(iii) смазывают высушенные гранулы и прессуют в таблетки,

(iv) покрывают таблетки водной или неводной дисперсией нерастворимого в воде и растворимого в воде компонента,

(v) заполняют капсулы покрытыми мини-таблетками, которые получают на этапе (iv).

Приоритет по пунктам:

04.02.2004 по п.10;

13.09.2004 по пп.1-9.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50