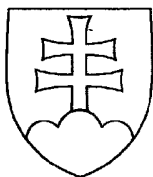


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **301-97**
(22) Dátum podania: **07.03.1997**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/014 006**
(32) Dátum priority: **25.03.1996**
(33) Krajina priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia: **08.10.1997**
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **09.04.2001**
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

281 530

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61K 9/50
A 61K 9/52
A 61K 31/135

(73) Majiteľ patentu: **AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, Madison, NJ, US;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Sherman Deborah M., Plattsburgh, NY, US;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov vynálezu: **Opuzdrená formulácia s predĺženým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu**

(57) Anotácia:
Opuzdrená formulácia s 24-hodinovým predĺženým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu pozostáva z tvrdej želatínovej kapsuly, obsahuje terapeuticky účinné množstvo sféroidov zložených z hydrochloridu venlafaxínu, mikrokryštalickej celulózy a hydroxypropylmetylcelulózy potiahnutej etylcelulózou a hydroxypropylmetylcelulózou. Poskytuje lepšiu kontrolu hladiny hydrochloridu venlafaxínu v krvnej plazme ako bežná tabletová formulácia, ktorá musí byť podávaná dvakrát alebo viackrát denne.

Oblasť techniky

Vynález sa týka formulácií s predĺženým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu.

Doterajší stav techniky

Formulácie s predĺženým uvoľňovaním liečiva sa obvykle vyrábajú ako lisované tablety hydrogélovou tabletovou technológiou. Pri výrobe týchto dávkovacích foriem podporujúcich uvoľňovanie liečiva z tabliet tvoria aktívnu prísadu obvykle étery celulózy ako metylcelulóza, etylcelulóza alebo hydroxypropylmetylcelulóza, či už s pomocnými látkami alebo bez pomocných látok. Výsledná zmes je lisovaná do tabliet. Keď sú tablety podávané orálne, étery celulózy, nachádzajúce sa v tabletách, napučiavajú pôsobením vlhkosti v tráviacom trakte a tým obmedzia prístup vlhkosti k aktívnym prísadám. Étery celulózy sa pôsobením vlhkosti pomaly rozpúšťajú, voda stále hlbšie preniká do gélovej matrice a aktívne prísady sa pomaly rozpúšťajú a splyývajú s gélom, čím ho robia prístupným na vstrebávanie telom. Príklad takejto dávkovacej formy s predĺženým uvoľňovaním liečiva je analgetické, protizápalové liečivo etodolac (Lodine®), uvedené v US patente 4,966,768.

Kde výroba tabliet nie je možná, je vo farmaceutickom priemysle obvyklé vyrábať zapuzdrené liečivá, ktoré poskytujú rozširujúce alebo podporujúce uvoľňovacie vlastnosti. V tejto situácii kapsulové dávkovacie formy s predĺženým uvoľňovaním môžu byť formulované zmiešaním liečiva s jedným alebo viacerými spojivovými činidlami, čím vytvoria rovnomernú zmes. Po navlhčení vodou alebo rozpúšťadlom, napríklad etanolom, sa vytvorí vytlačiacia plastická hmota, z ktorej sú cez malý priemer, obvykle 1 mm, vytlačované valčeky liečiva/matrice, ktoré sú potom rezané na vhodnú dĺžku a pretvárané na sféroidy, používajúce obvyklé vybavenie na sféronizovanie. Po vysušení môžu byť sféroidy potiahnuté filmom, aby sa oddialilo rozpustenie. Želatinové kapsuly sú plnené takým množstvom potiahnutých sféroidov, ktoré je potrebné na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku. Sféroidy uvoľňujúce liečivo v rozličnom množstve môžu byť v želatínových kapsulách rôzne skombinované, aby sa dosiahlo uvoľňovanie požadovaných množstiev a hladiny v krvi. US patent 4,138,475 opisuje farmaceutickú zložku podporujúcu uvoľňovanie liečiva, ktorá pozostáva z tvrdej želatínovej kapsuly naplnenej potiahnutými sféroidmi zloženými z propanolu v zmesi s mikrokryštalickou celulózu. Film, ktorým sú sféroidy potiahnuté, je zložený z etylcelulózy, niekedy s hydroxypropylmetylcelulózu a/alebo plastifikátorom.

Venlafaxín, 1-(2-(dimetylamino)-1-(4-metoxifenyl)-etyl)cyklohexanol, je dôležité liečivo v neurofarmakológii používané na liečbu depresie. Venlafaxín a jeho soli sú bližšie opísané v US patente 4,535,186. Hydrochlorid venlafaxínu je v súčasnosti podávaný dospelým vo forme lisovaných tabliet v dávkach od 75 do 350 mg/deň, v rozdelených dávkach na 2- alebo 3-krát za deň. V terapeutickom dávkovaní tabliet hydrochloridu venlafaxínu rýchle rozpustenie má za následok zvýšenie hladiny aktívnej zmesi v krvnej plazme krátko po podaní, po ktorom počas niekoľkých hodín sa v dôsledku premeny alebo vylúčenia aktívnej zlúčeniny jej hodnoty v krvnej plazme znižujú až na podterapeutickú úroveň v plazme, ktorá nastane asi 12 hodín po podaní, a preto sa požaduje ďalšia dávka liečiva. Pri režime dvoch dávok denne je najbežnejším vedľajším účinkom nevoľnosť, ktorá sa prejavila u 45 % pacientov počas liečenia

hydrochloridom venlafaxínu. U 17% pacientov sa objavilo zvracanie.

Podstata vynálezu

Podľa tohto vynálezu kapsula s predĺženým uvoľňovaním, obsahujúca hydrochlorid venlafaxínu ako aktívnu liečivú zložku, zabezpečuje liečebnú hladinu v krvnej plazme na viac ako 24 hodín podaním jednej dávky.

Podávaním venlafaxínovej formulácie podľa tohto vynálezu je zabezpečený spôsob získania rovnomernej koncentrácie obsahu liečiva v časovom profile a tým dosiahnutie užšieho terapeutického rozsahu kontroly, ako môže byť dosiahnutá viacerými dávkami za deň. Inými slovami, tento vynález poskytuje spôsob na odstránenie výkyvov v hladinách liečiva v krvnej plazme, ktoré boli vyvolané viacerými dávkami tabliet hydrochloridu venlafaxínu s bežným okamžitým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu za deň. V podstate po podaní formulácie s predĺženým uvoľňovaním podľa tohto vynálezu hladiny hydrochloridu venlafaxínu v plazme rastú počas 5 až 8 hodín (optimálne okolo 6 hodín) a potom začnú klesať pretiahnutou v podstate lineárnou krivkou z najvyšších hodnôt hladiny v krvnej plazme po zvyšok 24-hodinového intervalu, udržiavajúc prinajmenšom prah terapeutickú hladinu liečiva počas celého 24-hodinového intervalu. Oproti tomu podávaním tabliet s bežným okamžitým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu sa najvyššie hodnoty (vrcholy) v krvnej plazme dosiahnu za 2 až 4 hodiny. Týmto tento vynález poskytuje spôsob zmiernenia výkyvov hladiny liečiva v krvnej plazme, ktoré sú výsledkom farmakokinetického využitia viacerých dávok s hydrochloridom venlafaxínu za deň, ktoré zahŕňajú podávanie formulácie s predĺženým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu raz za deň pacientom, ktorí potrebujú liečbu hydrochloridom venlafaxínu.

Používanie formulácií hydrochloridu venlafaxínu podľa tohto vynálezu, ktoré sa podávajú raz za deň, znižuje, po prispôbení, výskyt nevoľnosti a zvracania, ktoré sú následkom podávania viacerých dávok za deň. Pri klinických skúškach hydrochloridu venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním (ER) sa pravdepodobnosť vzniku nevoľnosti v priebehu klinických skúšok z veľkej časti znížila po prvom týždni. Venlafaxín s predĺženým uvoľňovaním ukázal štatisticky významné zlepšenie oproti bežným tabletám s hydrochloridom venlafaxínu počas dvoch osemtyždňových a jednej dvanásťtyždňovej klinickej skúšky. Takto tento vynález poskytuje spôsob zníženia hladiny výskytu nevoľnosti a výskytu zvracania spôsobeného podávaním viacerých dávok hydrochloridu venlafaxínu denne pacientom, ktorí toto liečenie hydrochloridom venlafaxínu potrebujú podávaním formulácie hydrochloridu venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sa podávajú raz za deň v terapeuticky efektívnom množstve.

Hydrochlorid 1-[2-(dimetylamino)-1-(4-metoxifenyl)-etyl]cyklohexanolu je polymorfná látka. Z izolovaných a opísaných foriem doteraz forma I je považovaná za kinetický produkt kryštalizácie a zahriatím v kryštalizačnom rozpúšťadle môže byť premenená na formu II. Formy I a II sa nelíšia svojimi teplotami topenia, ale majú rozdiely v infračervenom spektre a röntgenových záznamoch. Hoci ktorá z polymorfných foriem, ako napríklad forma I a forma II, môžu byť použité vo formuláciách podľa tohto vynálezu.

Formulácie s predĺženým uvoľňovaním podľa tohto vynálezu pozostávajú z hydrochloridu 1-[2-(dimetylamino)-

-1-(4-metoxifenyl)etyl]cyklohexanolu v zmesi s kryštalickou celulózu a hydroxypropylmetylcelulózu. Vo forme guľôčok alebo sféroidov, formulácia obsahujúca liečivo je potiahnutá zmesou etylcelulózy a hydroxypropylmetylcelulózy, aby sa dosiahla požadovaná úroveň pokrytia, vo všeobecnosti od asi 2 do asi 12 % hmotn. výsledného produktu alebo výhodnejšie od asi 5 do asi 10 % hmotn. najvýhodnejšie v rozmedzí od asi 6 do asi 8 % hmotn. Presnejšie, sféroidové formulácie s predĺženým uvoľňovaním podľa tohto vynálezu obsahujú od asi 30 do asi 40 % hmotn. hydrochloridu venlafaxínu, od asi 50 do asi 70 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy NF, od asi 0,25 do asi 1 % hmotn. hydroxypropylmetylcelulózy USP a od asi 5 do asi 10 % hmotn. povlaku. Sféroidové formulácie obsahujú okolo 35 % hydrochloridu venlafaxínu, približne 55 až 60 % kryštalickej celulózy NF (Avicel® PH101), okolo 1/2 % hydroxypropylmetylcelulózy 2208 USP (K3, Dow, s viskozitou $3 \cdot 10^{-3}$ Pas (3 cP) pri 2 % vodnom roztoku, obsah metoxínu je 19 až 24 % a obsah hydroxypropoxy je 4 až 13 %) a od asi 6 do 8 % povrchového filmu. Povrchový film je zložený z 80 až 90 % hmotn. etylcelulózy NF a 10 až 20 % hmotn. hydroxypropylmetylcelulózy (2910), USP v % hmotn. Výhodne obsah etoxínu v etylcelulóze je 44 až 51 % a viskozita $5 \cdot 10^{-2}$ Pas (50 cP) pri 5 % vodnom roztoku a hydroxypropylmetylcelulóza je USP 2910 s viskozitou $6 \cdot 10^{-3}$ Pas (6 cP) pri 2 % vodnom roztoku, kde obsah metoxínu je 28 až 30 % a obsah hydroxypropoxy je 7 až 12 %. Tu použitá etylcelulóza je Aqualon HG 2834.

Ostatné rovnocenné náhrady hydroxypropylmetylcelulózy 2208 a 2910 a etylcelulózy NH s rovnakými a chemickými znakmi ako uvedené vlastné produkty môžu byť nahradené vo formulácii bez toho, aby to zmenilo myšlienkovú koncepciu.

Nečakalo sa, že by sa dala získať formulácia s predĺženým uvoľňovaním obsahujúca hydrochlorid venlafaxínu, pretože je dokázané, že hydrochlorid venlafaxínu je vysoko vodorozpustný. Početné pokusy vyrobiť tablety s predĺženým uvoľňovaním hydrogélovou technológiou boli neúspešné, lebo stlačené tablety boli buď fyzikálne nestabilné (zlá stlačiteľnosť) alebo problém kapsulovateľnosti) alebo sa pri skúškach rozpustnosti príliš rýchlo rozpúšťali. Obvykle tablety pripravené ako hydrogélové formulácie s podporeným uvoľňovaním sa za 2 hodiny rozpustili zo 40 až 50 %, za 4 hodiny zo 60 až 70 % a za 8 hodín z 85 až 100 %.

Použitím rôznych stupňov mikrokryštalickej celulózy a hydroxypropylmetylcelulózy, rôznych pomerov hydrochloridu venlafaxínu a plniva, rôznych spojív ako polyvinylpyrrolidón, metylcelulóza, voda a polyetylén glykol rôznych rozsahov mólových hmotností boli pripravené početné sféroidové formulácie, v snahe nájsť formuláciu, ktorá by poskytovala vhodnú granulovú zmes, ktorá je dobre extrudovateľná. Pri extrudácii sa objavilo nahriatie, ktoré vysušilo extrudát do takej miery, že bolo ťažké zmeniť extrudované valčeky na sféroidy. Nasledujúce príklady ilustrujú riešenie problému prípravy formulácií s predĺženým uvoľňovaním liečiva podľa tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Kapsuly s predĺženým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu

Zmes zo 44,8 hmotnostných dielov (88,4 % voľného základu) hydrochloridu venlafaxínu, 74,6 hmotnostných

dielov mikrokryštalickej celulózy, NF a 0,60 hmotnostných dielov hydroxypropylmetylcelulózy 2208, USP, je zmiešaná so 41,0 hmotnostnými dielmi vody. Plastická hmota materiálu je extrudovaná, sféronizovaná a sušená, čím poskytuje nepotiahnuté sféroidy obsahujúce liečivo.

Bolo zmiešaných 38,25 hmotnostných dielov etylcelulózy, NF, HG2834 a 6,75 hmotnostných dielov hydroxypropylmetylcelulózy 2910, USP objemovo 1 : 1 so zmesou metylénchloridu a tým sa vytvoril roztok materiálu na povrchový film.

Do fluidného lôžka nepotiahnutých sféroidov sa na 1 hmotnostný diel nepotiahnutých sféroidov pridá 0,667 hmotnostných dielov poťahovacieho roztoku, čím sa dosiahne predĺžené uvoľňovanie, podiel povrchového filmu v potiahnutých sféroidoch je 3 %.

Sféroidy sú preosiate, aby sa ponechali potiahnuté sféroidy s priemerom častíc od 0,85 mm do 1,76 mm. Tieto vybrané potiahnuté sféroidy sú zvyčajne plnené do tvrdých želatínových kapsúl.

Príklad 2

Postup je rovnaký ako v príklade 1 s tým, že na 1 diel nepotiahnutých sféroidov sa pridá 1,11 hmotnostných dielov poťahovacieho roztoku, čím sa dosiahne 5 % podiel pokrytia.

Príklad 3

Postup je rovnaký ako v príklade 1 s tým že na 1 diel nepotiahnutých sféroidov sa pridá 1,33 hmotnostných dielov poťahovacieho roztoku, čím sa dosiahne 6 % podiel pokrytia.

Príklad 4

Postup je rovnaký ako v príklade 1 s tým, že na 1 diel nepotiahnutých sféroidov sa pridá 1,55 hmotnostných dielov poťahovacieho roztoku, čím sa dosiahne 7 % podiel pokrytia.

Skúška prijateľnosti podielu pokrytia je určená analýzou rýchlosti rozpustnosti hotových potiahnutých sféroidov ešte pred enkapsuláciou. Následná rozpúšťacia procedúra používa USP prístroj 1 (kôš) pri 100 otáčkach za minútu v čistenej vode pri teplote 37 °C. V súlade s uvedenou rýchlosťou rozpúšťania uvedená v tabuľke 1 poskytuje 24-hodinové terapeutické hladiny liečebnej zložky s predĺženým uvoľňovaním podľa tohto vynálezu vo forme kapsúl. V prípade, že daná dávka potiahnutých sféroidov uvoľňuje liečivo príliš pomaly, v porovnaní s požadovanou rýchlosťou rozpúšťania v tabuľke, určité množstvo nepotiahnutých sféroidov alebo sféroidov s nízkym podielom pokrytia môže byť pridané do dávky. Dávka potiahnutých sféroidov, z ktorej sa liečivo uvoľňuje príliš rýchlo, môže byť dodatočne potiahnutá, aby sa dosiahla požadovaná rýchlosť rozpúšťania.

Tabuľka 1

Prijateľné rýchlosti rozpúšťania potiahnutých sféroidov
Čas (hodiny) Priemerné % uvoľneného venlafaxínu HCL

2	30
4	30-55
8	55-80
12	65-90
24	80

Dávky potiahnutých sféroidov obsahujúcich hydrochlorid venlafaxínu, v ktorých je rýchlosť rozpúšťania sféroidov

v súlade s tabuľkou 1, sú plnené do tvrdých želatínových kapsúl v takom množstve, ktoré zabezpečí požadovanú hladinu po podaní jednej dávky. V súčasnosti používané štandardné tablety s okamžitým uvoľňovaním (IR) v jednej dávke poskytujú množstvá hydrochloridu venlafaxínu rovnocenné 25 mg, 37,5 mg, 50 mg, 75 mg a 100 mg venlafaxínu. Kapsuly podľa tohto vynálezu sú plnené, aby poskytovali rovnaké množstvo hydrochloridu venlafaxínu ako sa v súčasnosti používa vo forme tabliet a zároveň do asi 150 mg Pharmacopoeia (USP), používajúc prístroj 1 pri 100 otáčkach a 0,9 l vody. Prefiltrovaná vzorka rozpúšťacieho média je odoberaná v stanovených časoch. Absorbancia čistého roztoku je určená od 240 do 450 nm oproti rozpúšťaciemu médiu. Šesť tvrdých želatínových kapsúl je naplnených teoretickým množstvom sféroidov s hydrochloridom venlafaxínu a je zameraná rozpustnosť. Štandardné vzorky pozostávajú zo štandardných roztokov hydrochloridu venlafaxínu a roztoku želatínovej kapsuly. Percento uvoľneného venlafaxínu sa dá zistiť z nasledujúcej rovnice

$$\% \text{ uvoľneného venlafaxínu} = \frac{(As)(Wr)(S)(V1)(0,888)(100)}{(Ar)(V2)(C)}$$

kde As je absorbancia vzorky, Wr je hmotnosť porovnávacej vzorky, mg; S je dĺžka porovnávacej vzorky, v dm; V1 je objem rozpúšťacieho média použitého na rozpustenie dávky, ml; 0,884 je percento voľného základu, Ar je absorbancia porovnávanej vzorky, V2 je objem roztoku porovnávacej vzorky, ml; a C je kapsula podľa vynálezu v mg.

Tabuľka 2 ukazuje hladinu venlafaxínu v závislosti od času pre jednu 75 mg bežnú tabletu s okamžitým uvoľňovaním (IR) podávanú každých 12 hodín, dve 75 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním podávané súčasne každých 24 hodín a jednu 150 mg kapsulu s predĺženým uvoľňovaním podávanú každých 24 hodín človeku mužského pohlavia. Už dostávali hydrochlorid venlafaxínu podľa dávkovacieho protokolu, preto hladina v krvnej plazme v čase 0, keď bola dávka podaná, nie je 0.

Tabuľka 2

Hladina venlafaxínu v plazme v závislosti od času, bežné tablety (bez predĺženého uvoľňovania) oproti kapsulám s predĺženým uvoľňovaním (ER)

Čas (hodiny)	75 mg (IR) tablety (12)	2 x 75 mg (ER) kapsuly (24)	1 x 150 mg (ER) kapsuly (24)
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	144,4
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

Z tabuľky 2 je zrejmé, že hladiny v plazme po podaní dvoch 75 mg kapsúl hydrochloridu venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním alebo jednej 150 mg kapsuly hydrochloridu venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním majú veľmi podobné hodnoty. Údaje tiež ukazujú, že hladina v plazme po 24 hodinách pri hociktorom z režimov s predĺženým u-

voľňovaním je veľmi podobná hladine dosiahnutej dvoma 75 mg tabletami hydrochloridu venlafaxínu s okamžitým uvoľňovaním v 12-hodinových intervaloch.

Hladiny venlafaxínu v plazme získané podaním formulácie s predĺženým uvoľňovaním nerastú do krajných hodnôt, ako pri podávaní zvyčajných tabliet s okamžitým uvoľňovaním každých 12 hodín. Najvyššia hladina venlafaxínu pri predĺženom uvoľňovaní, niečo pod 150 ng/ml, je dosiahnutá v priebehu 8 hodín, plus alebo minus 2 hodiny, založenej na tejto špecifickej dávke, keď sa podáva pacientom, ktorí sú v súčasnosti liečení hydrochloridom venlafaxínu (IR). Najvyššia hladina venlafaxínu v plazme, niečo nad 200 ng/ml, ktorá sa dosiahne podaním (IR) je dosiahnutá v priebehu 2 hodín a následne rýchlo klesá.

Tabuľka 3 ukazuje hladiny venlafaxínu v krvnej plazme osôb mužského pohlavia, pričom počiatočné hladiny v plazme boli nulové. Najvyššia koncentrácia venlafaxínu v krvnej plazme je dosiahnutá v priebehu asi 6 hodín po podaní dávky kapsúl hydrochloridu venlafaxínu s predĺženým uvoľňovaním v spomenutom množstve. Osoby, ktoré dostávali jednu 50 mg tabletu s okamžitým uvoľňovaním mali najvyššiu hladinu už v priebehu asi 4 hodín. Na porovnanie, hladiny venlafaxínu v plazme u osôb dostávajúcich bežne formulovanú tabletu môžu byť trojnásobné.

Tabuľka 3

Hladiny v krvnej plazme

Čas (hodiny)	1x 50 mg IR tableta	2 x 75 mg ER kapsula	1x 150 mg ER kapsula
0	0	0	0
1	47,08	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	1,3	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

Hladiny venlafaxínu v krvnej plazme boli zmerané podľa nasledovného postupu. Vzorky krvi od skúmaných osôb boli zhromažďované v heparinovaných vákuových krvných konzervách, ktoré boli niekoľkokrát jemne obracané. V čo najkratšom čase boli konzervy 15 minút odstredované pri 2500 otáčkach za minútu. Plazma bola pipetou prenesená do skúmaviek z plastickej látky a skladovaná pri -20 °C, kým nebola vykonaná analýza.

Do 1 ml každej vzorky plazmy v skúmavke z plastickej látky bolo pridaných 150 mikrolitrov štandardného zásobného roztoku (150 mikrolitrov/ml). Do každej skúmavky bol tiež pridaný nasýtený roztok boridu sodného (0,72 ml). Po pridaní 5 ml etyléru do každej skúmavky boli tieto zatáckované a počas 10 minút pretrepávané vysokou rýchlosťou. Skúmavky boli 5 minút centrifugované pri 3000 otáčkach za minútu. Vrstva vody bola zmrazená suchým ľadom a organická vrstva bola prenesená do čistej skúmavky so skrutkovým uzáverom. 0,3 ml 0,01 M HCl bolo pridaných do každej skúmavky a 10 minút sa skúmavky pretrepávali pri vysokej rýchlosti. Vrstva vody bola zmrazená a organická vrstva bola vybratá a odložená. Do každej skúmavky

bolo pridaných 50 mikrolitrov mobilnej fázy (23 : 77 acetonitril : 0,1 M monobázického fosforečnanu amónneho ako pufru, pH 4,4) za miešania a 50-mikrolitrové vzorky boli vstrekané na Supelco Supelcoil LC-8-DB, 5 cm x 4,6 mm, 5-mikrometrový stĺpec zariadenia vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie s Waters Lambda Max 481 detektorom alebo ekvivalentom s 229 nm. Roztoky hydrochloridu venlafaxínu s rôznymi koncentraciami boli použité ako štandardné roztoky.

Teda požadovaná rýchlosť rozpúšťania dávkovej formy s nepretržitým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu sa nedala dosiahnuť technológiou hydrogélových tabliet, ale bola dosiahnutá potažovanými sféroidnými kompozíciami podľa tohto vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Opuzdrená formulácia s predĺženým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pozostáva z tvrdej želatínovej kapsuly obsahujúcej terapeuticky účinné množstvo sféroidov zložených z hydrochloridu venlafaxínu, mikrokryštalickej celulózy a hydroxypropylmetylcelulózy potiahnutej etylcelulózou a hydroxypropylmetylcelulózou.

2. Formulácia s predĺženým uvoľňovaním podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že sféroidy sú zložené z 37,3 % hmotn. hydrochloridu venlafaxínu, s 0,5 % hmotn. hydroxypropylmetylcelulózy 2208 a 62,17 % hmotn. mikrokryštalickej celulózy.

3. Formulácia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že povrchový film je zložený z etylcelulózy, ktorá tvorí 4,81 % celkovej hmotnosti formulácie, a hydroxypropylmetylcelulózy, ktorá tvorí 0,85 % celkovej hmotnosti formulácie.

4. Formulácia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že povrchový film je zložený z etylcelulózy, ktorá tvorí 4,04 % celkovej hmotnosti formulácie, a hydroxypropylmetylcelulózy, ktorá tvorí 0,714 % celkovej hmotnosti formulácie.

5. Formulácia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že povrchový film je zložený z etylcelulózy, ktorá tvorí 2,48 % celkovej hmotnosti formulácie, a hydroxypropylmetylcelulózy, ktorá tvorí 0,437 % celkovej hmotnosti formulácie.

6. Formulácia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že povrchový film je zložený z etylcelulózy, ktorá tvorí 85 % celkovej hmotnosti formulácie s obsahom etoxyskupín 44,0 až 51,0 %, a hydroxypropylmetylcelulózy, ktorá tvorí 15 % celkovej hmotnosti formulácie s obsahom metoxyskupín 28,0 až 30,0 % a hydroxypropoxyskupín 7,0 až 12,0 %.

7. Formulácia s predĺženým uvoľňovaním hydrochloridu venlafaxínu na podanie raz denne podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje sféroidy zložené z 37,3 % venlafaxínu, 62,17 % mikrokryštalickej celulózy a 0,5 % hydroxypropylmetylcelulózy typu 2208, potiahnuté zmesou zloženou z 85 % etylcelulózy typu HG 2834 a 15 % hydroxypropylmetylcelulózy typu 2910 dôležitej na získanie potiahnutých sféroidov s takým profilom rozpúšťania, ktorým sa získa požadovaná rýchlosť uvoľňovania počas 24 hodín.

Koniec dokumentu
