



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 676**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04770652 .8**

86 Fecha de presentación : **14.05.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1633330**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Formulación osmomicrosellada de liberación prolongada.**

30 Prioridad: **05.06.2003 IN MU05042002**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.12.2007**

73 Titular/es: **Alembic Limited**  
**Alembic Road**  
**Vadodara, Gujarat 390003, IN**

72 Inventor/es: **Bhattacharya, Sampad;**  
**Gummudavelli, Sridhar y**  
**Joshi, Mayank**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 286 676 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Formulación osmomicrosellada de liberación prolongada.

**5 Campo del invento**

El invento se relaciona con un sistema de administración de liberación prolongada para productos farmacéuticos tales como el antidepresivo de novedosa estructura venlafaxina hidrocloreto, activo en su forma farmacéutica de liberación prolongada durante 24 horas. La formulación incorpora una fase de particulado sólido interior que contiene la venlafaxina hidrocloreto y uno o más polímeros hidrófobos, diluyentes, osmógenos y polímeros aglutinantes; una fase de capa exterior sólida continua que incorpora uno o más polímeros hidrófilos, comprimida para formar comprimidos, y un recubrimiento funcional que reviste el comprimido suministrado como opción.

La formulación permite una forma farmacéutica de liberación prolongada durante 24 horas de partículas de venlafaxina osmomicrosellada y matriz hidrófila, a fin de controlar los niveles en el plasma mejor que con los comprimidos de formulación convencional administrados dos o más veces al día, y con una incidencia comparativamente menor de náuseas y vómitos.

El invento también aporta el proceso de preparación del sistema de liberación prolongada osmomicrosellada y el uso de dicho sistema para tratar trastornos sufridos por seres humanos, tal como el tratamiento de la depresión.

**Antecedentes del invento**

La Venlafaxina Hidrocloreto, 1-[2-(dimetilamino)-1-4-metoxifenil]etil]ciclohexanol hidrocloreto, es un fármaco importante dentro del arsenal neurofarmacoterapéutico empleado para el tratamiento de la depresión. La venlafaxina y las sales de adición ácidas de la misma se describen en la Patente de los EE.UU. 4,535,186. La venlafaxina hidrocloreto se administra en forma de comprimido, en dosis que van de 75 a 350 mg/día, divididas en dos o tres veces al día. Con el régimen de varias dosificaciones diarias, el efecto colateral más común son las náuseas, experimentadas por alrededor del cuarenta y cinco por ciento de los pacientes tratados con venlafaxina hidrocloreto. También se observan vómitos en aproximadamente un diecisiete por ciento de los pacientes. Del problema se trata en la patente europea 0797 991A1 y las patentes de los EE.UU. 6274171, 6403120 y 6419958, que revelan una composición farmacéutica de liberación prolongada, a administrar una vez al día (American Home Products, Sherman *et al.*; EFFEXOR XR™), consistente en cápsulas de gelatina dura rellenas con esferoides recubiertos de película que contienen una cantidad de venlafaxina hidrocloreto de eficacia terapéutica, celulosa microcristalina y, como opción, hidroxipropilmetilcelulosa extruida y esferonizada, con los esferoides resultantes recubiertos con una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. La venlafaxina ha sido formulada para obtener una forma farmacéutica de liberación controlada y la capacidad, con una sola dosis, de alcanzar un nivel terapéutico en el suero sanguíneo durante un período de veinticuatro horas. A través de este método, puede lograrse un control más preciso del intervalo terapéutico en el plasma, y también se evita la dosificación múltiple. Asimismo se evitan los picos y caídas fuertes de los niveles del fármaco en el plasma sanguíneo.

Con las formas de dosis de liberación convencionales de Venlafaxina Hidrocloreto (comprimidos), los niveles pico en el plasma sanguíneo se dieron al cabo de 2-4 horas, en comparación con las formas de de dosis de liberación prolongada, con las que los niveles de venlafaxina hidrocloreto subieron tras la administración durante cinco a ocho horas (promedio de 6 horas), para luego bajar siguiendo una reducción prolongada y substancialmente lineal desde el nivel pico en el plasma durante el resto del período, manteniéndose el nivel terapéutico del fármaco durante todo el período de veinticuatro horas. Esta forma farmacéutica, comprobada *in vitro* con agua a 37°C, 100 rpm y un cesto, tiene las siguientes especificaciones de dilución:

	Tiempo (horas)	Media (% disuelto del fármaco)
55	2	<30
	4	30-55
	8	55-80
	12	65-90
60	24	>80

De hecho, el arte reconoce la dificultad de producir comprimidos de liberación prolongada mediante la tecnología de hidrogel, dado que los comprimidos eran físicamente inestables (mala compresión o problemas de descascarillado) o se disolvían con demasiada rapidez en los estudios de disolución.

WO 03/041692 revela un enfoque alternativo para preparar esferoides de venlafaxina de liberación prolongada. La venlafaxina hidrocloreto recubre un núcleo inerte *non pareil*, el cual a su vez está recubierto con una capa de polímero inerte, y después, con una capa polimérica que permite la liberación controlada.

5 WO 01/51041 describe una formulación que consiste en un comprimido y una membrana semipermeable que rodea el comprimido núcleo. El núcleo incorpora venlafaxina y un agente osmótico. En la membrana semipermeable que rodea el núcleo se ha perforado un paso, bien de forma mecánica o por láser. El comprimido basado en el sistema de liberación del fármaco osmótico recubierto está a su vez recubierto con una capa exterior que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de agente antipsicótico.

10 WO/47491 describe una novedosa composición de liberación controlada, y el sistema ha sido designado como *intelliGITransporters*<sup>TM</sup>. La composición puede formularse como comprimido o supositorio y, como opción, recubrirse con un polímero aniónico para el efecto entérico. La mencionada capa se propone para evitar el efecto explosivo inicial y aportar características de aclaración al tracto gastrointestinal (TGI), en especial en presencia de alimentos. Antes del recubrimiento, el núcleo del comprimido se prepara mezclando una combinación de dos polímeros con características de humectación opuestas, con un ángulo de contacto de agua theta, de modo que el coseno de theta esté entre +0,9848 y -0,9848. Si bien la venlafaxina forma parte de una exhaustiva lista de fármacos a los que puede aplicarse la tecnología propuesta, no aparece en ninguno de los ejemplos.

20 Más recientemente, WO 03/055475 muestra una composición para la administración una vez al día que utiliza tecnología de hidrogel. Describe un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica sólida de liberación controlada que comprende los pasos de disolución de venlafaxina y polivinilpirrolidona en un disolvente acuoso, aplicando la solución resultante a un polímero hidrófilo de baja viscosidad, mezclando homogéneamente el granulado obtenido con un polímero hidrófilo de alta viscosidad y comprimiendo el granulado para obtener un núcleo, que es luego recubierto con una capa polimérica compuesta de un polímero altamente permeable al agua, y un polímero con baja permeabilidad al agua.

## Resumen del invento

30 Según el presente invento, se ha hallado una manera novedosa de formular un fármaco con alta solubilidad en agua tal como venlafaxina hidrocloreto. En resumen: se emplea un sistema cuya fase interior es un núcleo osmótico que comprende una cantidad de principio activo con eficacia terapéutica y por lo menos un agente osmótico, una membrana que rodea al núcleo, y la fase exterior compuesta por una matriz polimérica hidrófila; la mezcla se comprime para formar un comprimido, al que posteriormente se aplica una cubierta funcional. Se afirma que la combinación del núcleo hidrófobo osmomicrosellado y la matriz polimérica hidrófila exterior, con la opción de una capa funcional, permite un control y una modulación eficientes del patrón de liberación de venlafaxina hidrocloreto.

40 Para los fármacos con elevada solubilidad en agua tales como la venlafaxina hidrocloreto, uno de los enfoques descritos en la patente europea EP0797991 y las patentes de los EE.UU. 6274171, 6403120, y 6419958 es formular esferoides de polímeros hidrófobos tales como etilcelulosa. No obstante, el proceso de preparación de esferoides es tedioso en comparación con la fabricación de comprimidos con matriz. En la realización preferida del presente invento, el núcleo se prepara mediante el proceso de granulación de la mezcla de fármaco, osmógeno, diluyente y aglutinante con una solución/dispersión de polímero hidrófobo permeable e hinchable y, de requerirse, la granulación va seguida del recubrimiento de los gránulos con el mencionado polímero hidrófobo. El recubrimiento de los gránulos se hace mediante un proceso conocido entre las personas normalmente versadas en el mencionado arte. Los gránulos resultantes pueden tamizarse y retamizarse para eliminar todo aglomerado producido durante los pasos de recubrimiento. En la realización preferida, el recubrimiento también puede hacerse mediante la regranulación repetitiva del granulado, seguida de masa secada. La fase interna de núcleo osmótico formada se mezcla a continuación con la fase externa de polímero(s) hidrófilo(s), lubricantes y deslizantes. Este sistema se comprime para formar comprimidos, a los cuales se aplica una capa funcional. El proceso de preparación de los comprimidos osmomicrosellados, a diferencia de la fabricación de esferoides, es muy simple y factible, y utiliza equipos comunes. Además, la inclusión en un sistema de más de un mecanismo para controlar el índice de liberación permite mayor control y modulación de los patrones de liberación para lograr el perfil de liberación deseado del fármaco y, a través de él, los niveles hemáticos deseados.

50 Algunos de los polímeros empleados en la preparación de esferoides y en el sistema osmomicrosellado son idénticos, siendo la diferencia principal el momento en el que el núcleo del presente invento y el esferoide descrito en las patentes previas son expuestos al ambiente gastrointestinal. Los esferoides se liberan de inmediato en el sistema tras la disolución de la capa de gelatina, mientras que la exposición del núcleo osmótico en el presente invento está prolongada y regulada por la hidratación de la matriz hidrófila exterior. La exposición diferencial del núcleo durante un período de tiempo hace que sea necesario menos polímero hidrófobo en el núcleo, y el nivel deseado puede lograrse convenientemente mediante un proceso tan sencillo como el de granulación. De modo similar, la presencia de un recubrimiento de polímero hidrófobo sobre el fármaco en la preparación del núcleo permite un nivel reducido de polímero hidrófilo en la matriz externa del comprimido formado. Como opción, la capa funcional externa permite alcanzar la fase de retardo en el perfil de liberación del fármaco.

**Aplicación óptima del invento**

Una composición preferida para el comprimido comprende:

- 5 (I) Un núcleo hidrófobo compuesto de ingrediente activo (venlafaxina hidrocloreto), cloruro sódico, celulosa microcristalina, ácido oleico, triglicérido de cadena mediana, Povidona K 90 D y etilcelulosa.
- (II) Una fase hidrófila continua consistente en hidroxipropilmetilcelulosa, talco y estearato magnésico.
- 10 (III) Como opción, una capa funcional sobre los comprimidos consistente en copolímero de amonio metacrilato, trietilcitrate, dióxido de titanio, y color.

**Breve descripción de los gráficos**

15 La Fig. 1 es una graficación de los perfiles de liberación del fármaco Venlafaxina Hidrocloreto, obtenida a partir de cuatro composiciones diferentes del fármaco en matrices con USP I, 1000 rpm y a 37°C.

20 La Fig. 2 es una graficación del perfil de la concentración plasmática de Venlafaxina Hidrocloreto en voluntarios humanos sanos.

La Fig. 3 es una graficación del perfil de la concentración plasmática de 0-desmetil Venlafaxina Hidrocloreto en voluntarios humanos sanos.

**Descripción detallada del invento**

25 Venlafaxina hidrocloreto 1-[2-(dimetilamino)-1-4-metoxifenil]etil]ciclohexanol hidrocloreto es polimórfica. Se puede usar cualquiera de las formas polimórficas en las formulaciones del presente invento. El invento permite la administración de venlafaxina en sus formas de sales de base libre, ácido libre, racémicas, ópticamente puras, diastereoméricas, y/o farmacéuticamente aceptables. En el sentido aquí empleado, las “sales farmacéuticamente aceptables” son los derivados de los compuestos revelados en los cuales el compuesto farmacéutico está modificado por la formación de ácido o sales básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no exclusivamente, las sales ácidas minerales no-tóxicas, u orgánicas o inorgánicas de venlafaxina. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos tales como el clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y afines; también las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y afines.

40 El término “alta solubilidad en agua” o términos similares para la caracterización de un fármaco, medicamento o producto farmacéutico a usar en la formulación del invento se refiere a una solubilidad en agua de por lo menos 50 mg/ml, preferentemente al menos unos 100 mg/ml o más, y aún mejor, de más de 150 mg/ml.

45 El sistema de liberación controlada del invento incluye la fase de particulado sólido interior y la fase continua sólida exterior en una relación de peso en la gama que oscila entre 0,3 : 1 y 10 : 1, preferentemente de entre 0,5 : 1 y 4 : 1. La fase de particulado sólido interior contiene fármaco en una cantidad que está dentro de la gama que oscila entre un 5% y un 75% por peso, preferentemente de entre un 7% y un 65% por peso; un polímero hidrófobo en una cantidad dentro de la gama que oscila entre un 0,5% y un 65% por peso, preferentemente de entre un 2% y un 45% por peso; un osmógeno en la gama que oscila entre un 0,01% y un 25% por peso, preferentemente entre un 0,05% y un 10% por peso; un aglutinante para aportar fuerza/dureza a la partícula en la gama que oscila entre un 0,1% y un 10% por peso, preferentemente de entre un 0,5% y un 8% por peso; y puede contener diluyente(s) farmacéutico(s) en una cantidad que oscila entre un 0% y un 90% por peso, preferentemente entre un 20% y un 80% por peso. Estos porcentajes se basan en el peso de la fase de particulado sólido interior.

55 La fase de particulado sólido interior cuenta con un tamaño de partícula medio que oscila entre 0,01 micrómetros y 2 mm, preferentemente entre 50 micrómetros y 0,5 mm.

60 La fase continua exterior puede contener uno o más polímeros hidrófilos en la gama que oscila entre un 3% y un 60% por peso, preferentemente entre un 10% y un 55% por peso. Además, la fase continua exterior en las diversas formulaciones del invento puede, como opción, incluir uno o más rellenos o excipientes en una cantidad que oscila entre un 1% y un 70% por peso y, más preferentemente, entre un 10% y un 40% por peso, basándose estos porcentajes en el peso de la forma farmacéutica sin recubrir. La forma farmacéutica sin recubrir también contiene en la fase continua exterior el nivel recomendado de deslizantes, lubricantes, aglutinantes secos y antiadherentes.

65 La dosis del invento está recubierta de la forma comúnmente empleada en el arte a fin de proporcionar la propiedad funcional deseada. El recubrimiento puede comprender entre un 2 y un 20% por peso, preferentemente entre un 2,5 y un 10% por peso del núcleo del comprimido no recubierto.

## ES 2 286 676 T3

El(los) polímero(s) hidrófobo(s) insolubles en los líquidos del tracto gastrointestinal que pueden emplearse en la fase de particulado sólido interior son, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, etil celulosa, metil celulosa, copolímero de amino metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico, copolímero de éster etílico de ácido acrílico de ácido metacrílico, copolímero neutral de ésteres de ácido metacrílico, copolímero de ésteres de dimetil aminoetil metacrilato - ácido metacrílico, acetato celulósico, copolímeros de vinilmetiléter/anhídrido maleico. El polímero hidrófobo es adecuado para usar como solución no acuosa, suspensión acuosa, emulsión acuosa o solución de disolvente orgánico con contenido de agua. También se encuentran comercialmente disponibles como, por ejemplo, Eudragit L 30D, Eudragit E 30D, Aquacoat ECD-30, Surelease E-7, Eudragit RS 30D, Eudragit NE 30D, Eudragit RL 30D, etc.

Los ejemplos de osmógenos incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos tales como sales, bases, ácidos, agentes quelantes, cloruro sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro potásico, sulfato sódico, bicarbonato de calcio, sulfato sódico, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sucrosa, alfa-d-lactosa monohidrato, glucosa, sorbitol, combinaciones de éstos y otros materiales equivalentes bien conocidos en el arte.

Del modo aquí empleado, los términos "diluyentes" y "filtros" se refieren a sustancias usadas como excipientes para crear el volumen deseado, las propiedades de flujo y las características de compresión requeridas para la preparación del comprimido. Tales compuestos incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, sucrosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol, almidón y otros materiales conocidos entre las personas normalmente versadas en el arte.

El(los) aglutinante(s) esencialmente empleado(s) para aportar fuerza/dureza, que puede(n) emplearse durante la fase de particulado sólido interior, incluye(n), a modo de ejemplo, pero no exclusivamente, poli(acrilamida), poli-N-vinilamida, poli-N-vinilacetamida, polivinilpirrolidona, almidón, lactosa, almidón de maíz modificado, azúcares, goma de acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, tragacanto, gelatina, glucosa líquida, metil celulosa, almidón pregelatinizado, polietilenglicol, goma guar, polisacárido, bentonitas, azúcares invertidos, colágeno, albúmina, poli-propilenglicol, copolímero de polioxietileno - polipropileno, éster de polietileno, éster de sorbitán polietileno, óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa, combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos entre las personas normalmente versadas en el arte. Las importantes características de las hidroxipropilmetilcelulosas incluyen una baja viscosidad, preferentemente inferior a 10 Cps, y, más preferentemente, de entre 2 y 5 Cps. Otros equivalentes de las hidroxipropilmetilcelulosas 2208 y 2910 USP con las mismas características fisicoquímicas que estos productos patentados pueden usarse como sustitución para la formulación.

El(los) polímero(s) hidrófilo(s) en la fase continua exterior incluye(n), como ejemplo pero no exclusivamente, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, carbómero (Carbopol<sup>TM</sup>), carboximetilcelulosa de sodio, goma de xantano, goma guar, goma de algarroba, polivinilacetato, polivinilalcohol e hidroxipropilmetilcelulosa.

La capa de cubierta funcional, que se aplica como opción sobre la fase sólida exterior que contiene en su interior las partículas de la fase sólida interior, puede incluir uno o más formadores de película, tales como polímero neutral de ésteres de ácido metacrílico, etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímeros de polivinilalcohol - anhídrido maleico, polímeros de beta-pineno, ésteres de glicerilo de resinas de madera y afines. Tanto las formulaciones de los comprimidos núcleo como las de los recubrimientos pueden contener lacas colorantes de aluminio para dar color. Incluso puede emplearse la dispersión comercialmente disponible de formadores de película, a saber, Opadry, Eudragit L 30D, Eudragit E30D, Aquacoat ECD-30, Surelease E-7, Eudragit RS 30D, Eudragit NE 30D, Eudragit RL 30D, etc. para proveer una capa funcional.

Los formadores de película, tanto para la fase de particulado interior como para la fase continua exterior, pueden aplicarse con un sistema de disolvente que contenga uno o más disolventes, agua incluida, solución de hidróxido amónico, solución de hidróxido sódico, solución de ácido clorhídrico; alcoholes tales como alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico; cetonas tales como acetona, o etilmetilcetona; hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno, dicloroetano, y 1,1,1-tricloroetano.

También pueden incluirse en la forma farmacéutica plastificantes para modificar las propiedades y características de los polímeros utilizados en las cubiertas de la fase de particulado interior y/o en la cubierta del comprimido. Los plastificantes de utilidad para el invento pueden incluir, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, pequeñas moléculas orgánicas, poliols de bajo peso molecular con hidróxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, glicoléteres, poli(propilenglicol), polímeros de bloque múltiple, polímeros de bloque único, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Estos plastificantes también pueden incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli(etilenglicol), éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, etilglicolato, dibutylsebacato, acetiltributilcitrato, trietilcitrato, acetiltriethylcitrato, tributylcitrato y glicolato de alilo. También se contempla, dentro del ámbito del invento, el uso de una combinación de plastificantes en la presente formulación.

## ES 2 286 676 T3

5 La forma farmacéutica del invento también puede incluir aceites, por ejemplo, aceites fijos tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva; aceites grasos tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de aceites ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos, triglicéridos de cadena mediana, y glicéridos de ácidos grasos acetilados.

La forma farmacéutica del invento también puede incorporar un antiadherente, deslizante, lubricante, opacante, colorante, agentes de brillo, agente acidificante, agente alcalizante, antioxidante, agente tampón y agente tensioactivo.

10 Los antiadherentes pueden incluir, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, behenato de glicerilo, polietilenglicoles, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y otros materiales conocidos por las personas normalmente versadas en el arte.

15 Los deslizantes incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hidrogel de silicio y otros materiales conocidos por las personas normalmente versadas en el arte.

20 Los lubricantes incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc y otros materiales conocidos por las personas normalmente versadas en el arte.

25 Los opacantes pueden usarse solos o en combinación con un colorante. Estos compuestos incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, dióxido de titanio y otros materiales conocidos por las personas normalmente versadas en el arte.

30 Los colorantes incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Amarillo N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Naranja N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo, y óxido férrico, rojo, otros tintes F.D & C., y colorantes naturales tales como extracto de hollejo de uva, polvo rojo de remolacha, betacaroteno, anato, carmín, cúrcuma, pimentón y otros materiales conocidos por las personas normalmente versadas en el arte. La cantidad de agente colorante empleado puede variar según se desee.

Los agentes de brillo incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, cera carnauba y cera blanca y otros materiales conocidos por las personas normalmente versadas en el arte.

35 Los agentes acidificantes incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, ácido acético, aminoácido, ácido cítrico, ácido fumárico y otros ácidos alfa-hidroxidos, tales como ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido nítrico y otros conocidos por las personas normalmente versadas en el arte.

40 Los agentes alcalinizantes incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, solución de amoníaco, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina y otros conocidos por las personas normalmente versadas en el arte.

45 Los antioxidantes incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, ácido ascórbico, palmitato ascorbílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosfórico, monotioglicerol, propilgalato, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato formaldehído sódico, metabisulfito sódico y otros materiales conocidos por las personas normalmente versadas en el arte.

50 Los agentes tamponadores incluyen, a modo de ejemplo pero no exclusivamente, metafosfato potásico, fosfato potásico, acetato sódico monobásico, y citrato sódico anhidro y dihidrato, y otros conocidos por las personas normalmente versadas en el arte.

55 La presente forma farmacéutica también puede emplear uno o más agentes tensioactivos bien conocidos para mejorar la humectación del núcleo o las capas del comprimido. Pueden usarse jabones y detergentes sintéticos como tensioactivos y como vehículos para composiciones detergentes. Los jabones adecuados incluyen metal alcalino de ácido graso, amonio y sales de trietanolamina. Los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, alquilo, olefina, éter y sulfatos monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos como, por ejemplo, aminóxidos grasos, alcanolamidas de ácido graso y copolímeros de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) en bloque; detergentes anfotéricos como, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario 2-alquilimidazolina y mezclas de ellos.

60 Los siguientes ejemplos no deben considerarse exhaustivos, sino una mera ilustración de apenas algunas de las muchas realizaciones contempladas por el presente invento. Los métodos aquí descritos pueden seguirse para preparar dispositivos osmomicrosellados según el invento.

65 Los Ejemplos 1 a 4 ilustran la secuencia de desarrollo para llegar a la mencionada forma farmacéutica de liberación prolongada. La composición de los Ejemplos 1 a 4 se detalla en la Tabla 1.

## ES 2 286 676 T3

### Ejemplo 1

Mezclar venlafaxina hidrocloreuro y celulosa microcristalina en un granulador-mezclador rápido durante 15,0 minutos. Preparar el líquido aglutinante disolviendo, por agitación, polivinilpirrolidona en la cantidad requerida de agua. Granular la masa y mezclar durante 10,0 minutos. Secar los gránulos obtenidos en un secador de lecho fluido y clasificarlos por tamaño a través de un molino Multi Mill. Lubricar los gránulos tamizados con hidroxipropilmetilcelulosa, talco y estearato de magnesio en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para obtener los comprimidos.

### 10 Ejemplo 2

Mezclar venlafaxina hidrocloreuro, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona en una mezcladora cónica durante 20,0 minutos. Granular la mezcla con una dispersión acuosa de etilcelulosa con contenido de ácido oleico y triglicérido de cadena mediana en una solución de hidróxido amónico (Surelease E-7). Secar los gránulos y clasificarlos por tamaño a través de un molino Multi Mill. Lubricar los gránulos tamizados con hidroxipropilmetilcelulosa, talco y estearato de magnesio en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para obtener los comprimidos.

### 20 Ejemplo 3

Mezclar venlafaxina hidrocloreuro, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona en una mezcladora cónica durante 20,0 minutos. Granular la mezcla con una dispersión acuosa de cloruro de sodio en un procesador de lecho fluido. Continuar la granulación con una dispersión acuosa de etilcelulosa con contenido de ácido oleico y triglicérido de cadena mediana en una solución de hidróxido amónico (Surelease E-7). Secar los gránulos y clasificarlos por tamaño a través de un molino Multi Mill. Lubricar los gránulos tamizados con hidroxipropilmetilcelulosa, talco y estearato de magnesio en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para obtener los comprimidos.

### 30 Ejemplo 4

Mezclar venlafaxina hidrocloreuro, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona en una mezcladora cónica durante 20,0 minutos. Granular la mezcla con una dispersión acuosa de cloruro de sodio en un granulador de lecho fluido. Continuar la granulación con una dispersión acuosa de etilcelulosa con contenido de ácido oleico y triglicérido de cadena mediana en una solución de hidróxido de amonio (Surelease E-7). Secar los gránulos y clasificarlos por tamaño a través de un molino Multi Mill. Lubricar los gránulos tamizados con hidroxipropilmetilcelulosa, talco y estearato de magnesio en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para obtener los comprimidos. Recubrir el comprimido con una dispersión acuosa de aminometacrilato copolímero con contenido de trietilcitrate, talco y dióxido de titanio.

La composición de los Ejemplos 5 a 12 se detalla en la Tabla 2, que ilustra las diversas combinaciones, y los procesos, que pueden usarse para preparar la forma farmacéutica reivindicada.

### 45 Ejemplo 5

Mezclar venlafaxina hidrocloreuro, copolividona, lactosa y manitol en un mezclador granulador rápido durante 15,0 minutos. Preparar el líquido de formación de película disolviendo, por agitación, acetato de celulosa y polietilenglicol en la cantidad necesaria de diclorometano: alcohol isopropílico (2:1). Granular la masa con cierta cantidad de líquido formador de película y mezclar durante 30,0 minutos. Secar los gránulos en un secador de lecho fluido. Regranular la masa con el resto del líquido formador de película. Repetir el proceso y secar los gránulos para lograr el recubrimiento de película deseado en los gránulos. Clasificar por tamaño los gránulos utilizando un molino Multi Mill. Lubricar los gránulos tamizados con carbómero, fosfato cálcico dibásico, y behenato de glicerilo en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para formar comprimidos y recubrirlos con una dispersión acuosa recién preparada de Eudragit RS, trietilcitrate, talco, y dióxido de titanio en agua.

### 55 Ejemplo 6

Mezclar venlafaxina hidrocloreuro, lactosa y manitol en una mezcladora cónica. Preparar el líquido de formación de película mediante la dispersión, por agitación, de acetato de celulosa y polietilenglicol en la cantidad necesaria de diclorometano: alcohol isopropílico (2:1).. Granular la masa mezclada con una solución acuosa de copolividona en un granulador de lecho fluido. Regranular la masa con el resto del líquido formador de película. Continuar la granulación con la solución formadora de película en un granulador de lecho fluido. Clasificar por tamaño los gránulos utilizando un molino Multi Mill. Lubricar los gránulos tamizados con carbómero, fosfato de calcio dibásico, y behenato de glicerilo en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para formar comprimidos y recubrirlos con una dispersión recién preparada de Eudragit RS, trietilcitrate, talco, y dióxido de titanio en agua.

## ES 2 286 676 T3

### Ejemplo 7

Mezclar venlafaxina hidrocloreto, lactosa y manitol en una mezcladora cónica durante 8,0 minutos. Granular la masa mezclada con una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E3) en un granulador de lecho fluido. Preparar el líquido de formación de película disolviendo, por agitación, acetato de celulosa y polietilenglicol en la cantidad necesaria de diclorometano: alcohol isopropílico (2:1). Recubrir los gránulos secos con la solución formadora de película en un equipo de lecho fluido Wurster. Clasificar por tamaño los gránulos utilizando un molino Multi Mill. Lubricar los gránulos tamizados con hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato de calcio dibásico, estearato de magnesio y talco en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para formar comprimidos y recubrirlos con una dispersión recién preparada de Eudragit RS, trietilcitrato, talco, y dióxido de titanio en agua.

### Ejemplo 8

Mezclar venlafaxina hidrocloreto, celulosa microcristalina y lactosa en un mezclador granulador rápido durante 20,0 minutos. Granular la masa con una solución acuosa de cloruro sódico. Secar los gránulos en un secador de lecho fluido. Recubrir los gránulos secos en un equipo de lecho fluido Wurster con la dispersión acuosa de etilcelulosa con ácido oleico y triglicéridos de cadena mediana en una solución acuosa de hidróxido amónico (Surelease E 7). Clasificar por tamaño los gránulos utilizando un molino Multi Mill. Lubricar los gránulos tamizados con hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero 934 P, estearato magnésico y talco en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para formar comprimidos y recubrirlos con una dispersión recién preparada de Eudragit RL, Trietil citrato, Talco, y dióxido de Titanio en agua.

### Ejemplo 9

Mezclar venlafaxina hidrocloreto y manitol en un mezclador granulador rápido durante 5,0 minutos. Granular la masa con una solución acuosa de povidona. Secar los gránulos en un secador de lecho fluido. Preparar el líquido de formación de película mediante la dispersión, por agitación, de acetato de celulosa y polietilenglicol en la cantidad necesaria de diclorometano: alcohol isopropílico (2:1). Recubrir los gránulos secos con la solución formadora de película en un equipo de lecho fluido Wurster. Lubricar los gránulos recubiertos con hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato cálcico dibásico, estearato magnésico y talco en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para formar comprimidos y recubrirlos con una dispersión recién preparada de Eudragit RL, Eudragit RS, trietilcitrato, talco, y dióxido de titanio en agua.

### Ejemplo 10

Mezclar venlafaxina hidrocloreto, cloruro sódico y celulosa microcristalina en un mezclador granulador rápido durante 5,0 minutos. Granular la masa con una solución acuosa de povidona. Secar los gránulos en un secador de lecho fluido. Preparar el líquido de formación de película mediante la dispersión, por agitación, de acetato de celulosa y polietilenglicol en la cantidad necesaria de diclorometano: alcohol isopropílico (2:1). Recubrir los gránulos secos con la solución formadora de película en un equipo de lecho fluido Wurster. Lubricar los gránulos recubiertos con hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato de calcio dibásico y behenato de glicerilo en una mezcladora cónica. Comprimir esta mezcla para formar comprimidos y recubrirlos con una dispersión recién preparada de Eudragit RL, Eudragit RS, trietilcitrato, talco, y dióxido de titanio en agua.

### *Estudios de biodisponibilidad*

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, de dos tratamientos, dos períodos, dos secuencias, de dosis única, cruzado, sobre la biodisponibilidad de los comprimidos de liberación prolongada de Venlafaxina 150 mg (Ejemplo 3) en comparación con la cápsula de liberación prolongada de Venlafaxina 150 mg (Effexor XR<sup>TM</sup>) fabricada por Wyeth-Ayerst, utilizando seis sujetos humanos adultos, varones, sanos, no en ayunas. El perfil de la concentración plasmática de la liberación prolongada de venlafaxina y de su metabolito activo O-desmetil venlafaxina se detalla en la Fig. 2 y la Fig. 3, respectivamente.

## ES 2 286 676 T3

TABLA 1

Sr. Nº	EJEMPLO	Porcentaje p/p			
		1	2	3	4
1	Venlafaxina hidrocloreuro	21,38	21,38	21,38	19,44
2	Celulosa microcristalina	17,75	17,75	16,25	14,77
3	Polivinilpirrolidona	1,66	1,66	1,66	1,51
4	Cloruro sódico	-	-	1,50	1,36
5	Triglicéridos de cadena mediana	-	0,86	0,86	0,78
6	Etilcelulosa	-	13,85	13,85	12,59
7	Ácido oleico	-	1,75	1,75	1,59
8	Hidróxido amónico (28%)	-	Perdido en proceso	Perdido en proceso	Perdido en proceso
9	Agua purificada	Perdida en proceso	Perdida en proceso	Perdida en proceso	Perdida en proceso
10	Hidroxipropilmetilcelulosa	57,71	41,25	41,25	37,50
11	Estearato magnésico	1	1	1	0,91
12	Talco	0,5	0,5	0,5	1,98
13	Copolimero de trimetil amino metacrilato, Tipo A	-	-	-	5,35
14	Trietilcitrato	-	-	-	1,07
15	Dióxido de titanio	-	-	-	1,14

## ES 2 286 676 T3

TABLA 2

Sr. N°	EJEMPLO	Porcentaje p/p				
		5-6	7	8	9	10
1	Venlafaxina hidrocloreuro	39,06	38,46	20,46	21,25	22,70
2	Celulosa microcristalina	-	-	8,00	-	13,3
3	Lactosa	17,47	17,07	10,49	-	-
4	Polivinilpirrolidona	-	-	-	3,13	2,67
5	Copolividona	2,44	-	-	-	-
6	Hidroxipropilmetilcelulosa	-	1,22	-	-	-
7	Cloruro sódico	-	-	0,66	-	4,00
8	Manitol	3,66	1,22	-	1,25	-
9	Triglicéridos de cadena mediana	-	-	0,24	-	-
10	Etilcelulosa	-	-	5,88	-	-
11	Acetato de celulosa	8,38	5,25	-	17,67	8,63
12	Ácido oleico	-	-	0,49	-	-
13	Polietilenglicol	1,46	0,73	-	0,25	1,1
14	Hidróxido amónico (28%)	-	-	Perdido en proceso	-	-
15	Agua Purificada/Alcohol isopropílico/Diclorometano	Perdidos en proceso	Perdidos en proceso	-	Perdidos en proceso	Perdidos en proceso
16	Hidroxipropilmetilcelulosa	-	17,07	29,63	30,88	-
17	Carbómero	12,20	-	4,32	-	23,63
18	Fosfato cálcico dibásico	10,73	11,46	-	12,50	16,90
19	Estearato magnésico	-	1,46	1,95	0,63	-
20	Behenato de glicerilo	1,22	-	-	-	2,00
21	Talco	0,55	1,82	3,75	2,55	0,83
22	Copolímero de trimetil amino metacrilato, Eudragit RL	-	-	1,00	3,00	2,00
23	Copolímero de trimetil amino metacrilato, Eudragit RS	2,00	3,00	-	4,00	1,00
24	Trietilcitrate	0,40	0,60	2,00	1,40	0,60
25	Dióxido de titanio	0,43	0,64	2,13	1,49	0,64

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación osmomicrosellada de liberación prolongada, compuesta de una fase de particulado microsellado sólido interior, consistente en una cantidad terapéuticamente eficaz de venlafaxina activa o sal de la misma y, por lo menos, un agente osmógeno/osmótico u osmopolímero, un diluyente, un aglutinante y una membrana de polímero hidrófobo para formar el núcleo; una fase continua sólida exterior consistente en un polímero hidrófilo soluble y/o hinchable en agua, comprimido todo ello para formar un comprimido, con la opción de recubrirlo con una cubierta funcional.
- 10 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que la fase de particulado osmomicrosellado interior y la fase continua exterior están en una proporción que oscila entre 0,3 : 1 y 10 : 1, preferentemente entre 0,5 : 1 y 4 : 1.
- 15 3. La formulación de la reivindicación 1, en la que la fase de particulado osmomicrosellado interior contiene un fármaco activo o sal del mismo en una cantidad que oscila entre un 5% y un 75%, preferentemente entre un 7% y un 65% por peso; etil celulosa y/o acetato celulósico en una cantidad que oscila entre un 0,5% y un 65% por peso, preferentemente entre un 2% y un 45% por peso; cloruro sódico y/o manitol que oscila entre un 0,01% y un 25% por peso, preferentemente entre un 0,05% y un 10% por peso; polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa (baja viscosidad) que oscila entre un 0,1% y un 10% por peso, preferentemente entre un 0,5% y un 8% por peso, pudiendo contener celulosa microcristalina y/o lactosa en una cantidad que oscila entre un 0% y un 90% por peso, preferentemente entre un 10% y un 80% por peso, basándose estos porcentajes en el peso de la fase de particulado sólido interior.
- 20 4. La formulación de la reivindicación 1, en la que la fase de particulado sólido interior contiene el polímero hidrófobo en una cantidad que oscila aproximadamente entre un 0,5% y un 65% por peso, preferentemente entre un 2% y un 45% por peso de la fase de particulado sólido interior.
- 25 5. La formulación de la reivindicación 4, en la cual el polímero hidrófobo se utiliza en la forma de solución no acuosa, suspensión acuosa, emulsión acuosa o solución de disolvente orgánico con contenido de agua.
- 30 6. La formulación de la reivindicación 4, en la cual el polímero hidrófobo se selecciona entre: etilcelulosa, metil celulosa, copolímero de amino metacrilato, copolímeros de ácido metacrílico, copolímero de éster etílico de ácido acrílico de ácido metacrílico, copolímero neutro de ésteres de ácido metacrílico, copolímero de ésteres de dimetilaminoetil metacrilato - ácido metacrílico, acetato celulósico, copolímeros de vinilmetiléter/anhídrido maleico.
- 35 7. La formulación de la reivindicación 1, en la que la fase de particulado sólido interior contiene osmógeno en una cantidad que oscila entre un 0,01% y un 25% por peso, preferentemente entre un 0,05% y un 10% por peso de la fase de particulado sólido interior.
- 40 8. La formulación de la reivindicación 7, en la cual los osmógenos incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos tales como sales, bases, ácidos, agentes quelantes, cloruro sódico, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato magnésico, sulfato de litio, cloruro potásico, sulfito sódico, bicarbonato de calcio, sulfato sódico, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sucrosa, alfa-d-lactosa monohidrato, glucosa, sorbitol y los demás materiales similares o equivalentes y combinaciones de los mismos.
- 45 9. La formulación de la reivindicación 1, en la que la fase de particulado sólido interior contiene un aglutinante que oscila entre 0,1% y 10% por peso, preferentemente entre un 0,5% y un 8% por peso de la fase de particulado sólido interior.
- 50 10. La formulación de la reivindicación 9, en la cual el aglutinante se selecciona entre: poli(acrilamida), poli-N-vinilamida, poli-N-vinilacetamida, polivinilpirrolidona, almidón, lactosa, almidón de maíz modificado, azúcares, goma de acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, tragacanto, gelatina, glucosa líquida, metil celulosa, almidón pregelatinizado, polietilenglicol, goma guar, polisacárido, bentonitas, azúcares invertidos, colágeno, albúmina, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno - polipropileno, éster de polietileno, éster de sorbitán polietileno, óxido de polietileno, e hidroxipropilmetilcelulosa y los demás materiales similares o equivalentes o combinaciones de los mismos.
- 55 11. La formulación de la reivindicación 10, en la cual la viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa es una baja viscosidad, preferentemente inferior a 0,01 Pa.s (10 Cps) y más preferentemente entre 0,002 y 0,005 Pa.s (2 a 5 Cps).
- 60 12. La formulación de la reivindicación 1, en la cual la fase de particulado sólido interior contiene diluyente en una cantidad que oscila entre 0 y un 90% por peso o preferentemente entre un 20% y un 80% por peso de la fase de particulado sólido interior.
- 65 13. La formulación de la reivindicación 12 en la cual el diluyente es una sustancia inerte usada como excipiente para crear las propiedades de flujo de masa y las características de compresión requeridas para la preparación de los comprimidos.

## ES 2 286 676 T3

14. La formulación de la reivindicación 12, en la cual el diluyente se selecciona entre: fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, sucrosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol y almidón y materiales afines.
- 5 15. La formulación de la reivindicación 1, en la cual la fase de particulado sólido interior contiene un tamaño de partícula medio que oscila entre 0,01 micrómetros y 2 mm, preferentemente entre 50 micrómetros y 0,5 mm.
- 10 16. La formulación de la reivindicación 1, en la cual la mencionada fase continua sólida exterior contiene polímeros hidrófilos en una cantidad que oscila entre un 3% y un 60% por peso, preferentemente entre un 10% y un 55% por peso del comprimido/forma farmacéutica sin recubrir.
- 15 17. La formulación de la reivindicación 16, en la cual el polímero hidrófilo se selecciona de entre hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, carbómero (Carbopol<sup>TM</sup>), carboximetilcelulosa de sodio, goma de xantano, goma guar, goma de algarroba, polivinilacetato, polivinilalcohol e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 18. La formulación de la reivindicación 16, en la cual la mencionada fase continua sólida exterior incluye uno o más rellenos o excipientes que oscilan entre un 1% y un 70% por peso, más preferentemente entre un 10% y un 40% por peso de la tableta/forma farmacéutica sin recubrir.
- 20 19. La formulación de la reivindicación 16, en la cual la mencionada fase continua sólida exterior incluye el nivel recomendado de deslizantes, lubricantes, aglutinantes secos y antiadherentes.
- 25 20. La formulación de la reivindicación 1, en la cual la cubierta funcional provista como opción oscila entre un 2% y un 20% por peso, preferentemente entre un 2,5% y un 10% por peso del núcleo del comprimido sin recubrir.
- 30 21. La formulación de la reivindicación 20, en la cual la capa de recubrimiento funcional, provista como opción sobre la fase continua sólida exterior que contiene en su interior las partículas de la fase sólida interior, incluye uno o más formadores de película tales como polímero neutro de ésteres de ácido metacrílico, etilcelulosa, acetato de celulosa, copolímeros de alcohol polivinílico - anhídrido maleico, polímeros de beta-pineno, ésteres de glicerol de resinas de madera, y afines.
- 35 22. La formulación de la reivindicación 20, en la cual se añade a la cubierta un agente colorante adecuado.
- 35 23. La formulación de la reivindicación 1, en la cual se incluyen plastificantes para modificar las propiedades de los polímeros empleados en las cubiertas de la fase de particulado interior y/o la cubierta de los comprimidos.
- 40 24. La formulación de la reivindicación 23, en la cual los plastificantes se seleccionan entre: polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, pequeñas moléculas orgánicas, poliols de bajo peso molecular con hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, glicoléteres, poli(propilenglicol), polímeros de bloque múltiple, polímeros de bloque único, poli(etilenglicol) de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina; dichos plastificantes también pueden incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, glicol de estireno, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de poli(etilenglicol), éter monoisopropílico de monopropilenglicol, éter monoetílico de propilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monotetílico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, etilglicolato, dibutilsebacato, acetiltributilcitrato, trietilcitrato, acetiltriethylcitrato, tributilcitrato y glicolato de alilo o una combinación de los mismos.
- 45 25. La formulación de la reivindicación 24, en la cual los aceites empleados se seleccionan entre: aceite de caahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva; aceites grasos tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de aceites ácidos tales como etiloleato, isopropil miristato, glicéridos de ácidos grasos, triglicéridos de cadena mediana, y glicéridos de ácidos grasos acetilados.
- 50 26. La formulación de la reivindicación 1, en la cual el comprimido/la forma farmacéutica incluye antiadherente, deslizante, lubricante, opacante, colorante, agentes de brillo, agente acidificante, agente alcalizante, antioxidante, agente tampón, y agente tensioactivo.
- 55 27. La formulación de la reivindicación 26, en la cual el antiadherente se selecciona entre: estearato magnésico, talco, estearato de calcio, behenato de glicerilo, polietilenglicoles, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y materiales afines.
- 60 28. La formulación de la reivindicación 26, en la cual el deslizante se selecciona entre: almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, hidrogel de silicio y materiales afines.
- 65 29. La formulación de la reivindicación 26, en la cual el lubricante se selecciona entre: estearato de calcio, estearato magnésico, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc y materiales afines.
30. La formulación de la reivindicación 26, en la cual el opacante se usa solo o en combinación con un colorante tal como dióxido de titanio y materiales afines.

## ES 2 286 676 T3

31. La formulación de la reivindicación 26, en la cual el colorante se selecciona entre: FD&C Rojo N° 3, FD&C Rojo N° 20, FD&C Amarillo N° 6, FD&C Azul N° 2, D&C Verde N° 5, D&C Naranja N° 5, D&C Rojo N° 8, caramelo, y óxido férrico, otros tintes F.D & C., y agentes colorantes naturales tales como extracto de hollejo de uva, polvo de remolacha, betacaroteno, anato, carmín, cúrcuma, pimentón y materiales afines.

5

32. La formulación de la reivindicación 26, en la cual el agente de brillo se selecciona de entre cera de carnauba y cera blanca y materiales afines.

33. La formulación de la reivindicación 26, en la cual el agente acidificante se selecciona entre: ácido acético, aminoácido, ácido cítrico, ácido fumárico y otros alfa-hidroxiácidos tales como ácido clorhídrico, ácido ascórbico y ácido nítrico y materiales afines.

10

34. La formulación de la reivindicación 26, en la cual el agente alcalizante se selecciona entre: solución de amoníaco, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina y trolamina y materiales afines.

15

35. La formulación de la reivindicación 26, en la cual los antioxidantes se seleccionan entre: ácido ascórbico, ascorbilpalmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosfórico, monotioglicerol, propilgalato, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico y metabisulfito sódico y materiales afines.

20

36. La formulación de la reivindicación 26, en la cual el agente tampón se selecciona entre: metafosfato potásico, fosfato potásico, acetato sódico monobásico, citrato sódico anhidro y dihidrato y materiales afines.

37. La formulación de la reivindicación 1, en la cual el comprimido/la forma farmacéutica incluye un agente tensioactivo que mejora la humectación del núcleo del comprimido o de las capas de recubrimiento.

25

38. La formulación de la reivindicación 37, en la cual los agentes tensioactivos son jabones y detergentes sintéticos.

39. La formulación de la reivindicación 38, en la cual los jabones incluyen metal alcalino de ácido graso, amonio y sales de trietanolamina.

30

40. La formulación de la reivindicación 38, en la cual los detergentes son detergentes catiónicos como, por ejemplo, haluros de amonio dialquildimetílico, haluros de piridinio alquilo y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, como por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y sulfatos de éter y monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes aniónicos, por ejemplo, aminoóxidos grasos, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) en bloque; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario 2-alquilimidazolina y mezclas de los mismos.

35

41. Un proceso de preparación de una formulación osmomicrosellada de liberación prolongada que comprenda los siguientes pasos:

40

I. La formación de una fase de particulado sólido interior osmomicrosellado mediante la granulación de venlafaxina activa o sales de la misma con uno o más diluyentes para incrementar el volumen, aglutinante para aportar fuerza/dureza al particulado, uno o más osmógenos para generar presión osmótica en la cubierta hidrófoba y el polímero hidrófobo.

45

II. Incorporación de la fase de particulado sólido interior en una fase continua sólida exterior que incluye uno o más polímeros hidrófilos.

50

III. Compresión de la mezcla bifásica para formar un comprimido.

IV. La opción de recubrir el comprimido con una cubierta funcional con contenido polimérico.

42. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 41, en el cual la cubierta interior de partículas osmomicroselladas se obtiene mediante la granulación de la mezcla de fármaco, diluyente, aglutinante y osmógeno con la dispersión del polímero de recubrimiento para formar una matriz de fármaco, diluyente, osmógeno y polímero. De ser necesario, los gránulos son regranulados hasta aplicar el recubrimiento en su totalidad.

55

43. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 41, en el cual la cubierta interior de partículas osmomicroselladas se obtiene mediante la granulación de un fármaco, diluyente y aglutinante con la solución de osmógeno. La granulación continúa con la dispersión de polímero hidrófobo. De ser necesario, los gránulos son regranulados hasta aplicar el recubrimiento en su totalidad.

60

44. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 41, en el cual la cubierta interior de partículas osmomicroselladas se obtiene a través de la granulación de fármaco, diluyente y osmógeno con la solución de aglutinante. La granulación continúa con la dispersión de polímero hidrófobo. De ser necesario, los gránulos son regranulados hasta aplicar el recubrimiento en su totalidad.

65

## ES 2 286 676 T3

- 5 45. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 41, en el cual la cubierta interior de partículas osmomicroselladas se obtiene mediante la granulación parcial de la mezcla de fármaco, diluyente y osmógeno con la dispersión de polímero de recubrimiento para formar una matriz de fármaco, diluyente, osmógeno y polímero. Los gránulos se recubren adicionalmente en un equipo de lecho fluido con la cantidad restante de polímero hidrófobo.
- 10 46. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 41, en el cual la cubierta interior de partículas osmomicroselladas se obtiene mediante la granulación de fármaco, diluyente y aglutinante. Los gránulos se recubren adicionalmente en un equipo de lecho fluido con polímero de recubrimiento hidrófobo.
- 15 47. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 41, en el cual la cubierta interior de partículas osmomicroselladas se obtiene mediante la granulación de fármaco, aglutinante y diluyente utilizando una solución de osmógeno. Los gránulos se recubren adicionalmente en un equipo de lecho fluido con polímero de recubrimiento hidrófobo.
- 20 48. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 41, en el cual la cubierta interior de partículas osmomicroselladas se obtiene mediante la extrusión-esferonización de masa mezclada en húmedo de fármaco, aglutinante, diluyente y osmógeno. Las miniesférulas obtenidas se recubren adicionalmente en un equipo de lecho fluido con el polímero de recubrimiento hidrófobo.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65





