



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 313 059**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04765928 .9**  
96 Fecha de presentación : **12.10.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1677776**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Formulaciones de comprimido de liberación prolongada de venlafaxina.**

30 Prioridad: **13.10.2003 EP 03256439**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2009**

73 Titular/es: **Wyeth**  
**Five Giralda Farms**  
**Madison, New Jersey 07940, US**

72 Inventor/es: **Rowley, Michael;**  
**Potts, Angela y**  
**Sims, Edward**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

**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

Formulaciones de comprimido de liberación prolongada de venlafaxina.

La presente invención se refiere a formulaciones de comprimido de venlafaxina de liberación prolongada para su utilización farmacéutica o veterinaria, más particularmente a formulaciones de comprimido de liberación prolongada o lenta que contienen venlafaxina y a las formas enantioméricas (R o S) de venlafaxina, a los procedimientos para preparar dichas formulaciones y a su utilización.

#### 10 Antecedentes de la invención

La venlafaxina, 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]-ciclo-hexanol, es un fármaco importante en el arsenal neurofarmacológico utilizado para el tratamiento de la depresión y de trastornos generales de ansiedad. La venlafaxina y las sales de adición de ácido de la misma se dan a conocer en la patente US nº 4.535.186. La venlafaxina como sal de hidrocloreuro se administra por vía oral actualmente a adultos en forma de comprimido tomado dos o tres veces al día en el intervalo de 75 a 350 mg/día. El documento EP 0639374 da a conocer la utilización de venlafaxina en el tratamiento de la obesidad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico en fase lútea tardía, trastorno de falta de atención, síndrome de Gilles de la Tourette, bulimia nerviosa, trastorno de ansiedad generalizada o síndrome de Shy Drager. El documento EP-A-654264 da a conocer la utilización de venlafaxina en el tratamiento de la incontinencia. La patente US nº 5.506.270 (Upton *et al.*) reivindica la utilización de venlafaxina en el procedimiento de tratamiento de la amenorrea hipotalámica en mujeres no deprimidas. La patente US nº 5.530.013 (Husbands *et al.*) reivindica la utilización de la venlafaxina para mejorar el conocimiento.

Debe apreciarse que los enantiómeros pueden separarse unos de otros mediante técnicas de resolución convencionales conocidas en la materia. Un ejemplo de dichas técnicas de resolución es la descrita por Yardley *et al.* para la resolución de 1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol en *J. Med. Chem.*, 1990, vol. 33, nº 10, en la página 2904.

La configuración absoluta del enantiómero (+) de venlafaxina se estableció como S por un análisis de rayos X de un solo cristal de la sal hidrobromuro y la técnica de dispersión anómala (Yardley *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2899).

Las patentes US nº 5.788.986 (Dodman) y nº 5.554.383 (Dodman) dan a conocer y reivindican la utilización veterinaria de los inhibidores de reabsorción de serotonina incluyendo ( $\pm$ )-, R- o S-venlafaxina en la modificación del comportamiento de perros.

En la dosificación terapéutica con hidrocloreuro de venlafaxina los comprimidos de liberación inmediata, produce la disolución rápida en incremento rápido en las concentraciones en el plasma sanguíneo del compuesto activo poco después de la administración seguida de una disminución en las concentraciones en el plasma sanguíneo durante varias horas ya que el compuesto activo se elimina o metaboliza, hasta que las concentraciones subterapéuticas en el plasma se aproximan tras aproximadamente doce horas después de la administración, requiriendo de este modo dosificación adicional con el fármaco. Con el régimen plural de dosificación diaria, el efecto secundario más frecuente son las náuseas, experimentado por aproximadamente el cuarenta y cinco por ciento de los pacientes en tratamiento con hidrocloreuro de venlafaxina (véase Entsuhai, R. y Chitra, R. *Psychopharm. Bul.*, vol. 33 (4) 671 1997). Se producen también vómitos en aproximadamente el diecisiete por ciento de los pacientes.

Para mejorar el problema se han desarrollado formulaciones encapsuladas de hidrocloreuro de venlafaxina de liberación lenta; ver el documento EP 0797991 A1 publicado el 1 de octubre de 1997 que da a conocer formulaciones encapsuladas de liberación lenta de venlafaxina en las que se utilizaron celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa en la preparación práctica de esferoides que contienen venlafaxina. El documento EP 0797991 A1 explica que resultaba completamente inesperado que una formulación de liberación prolongada que contiene hidrocloreuro de venlafaxina pudiera obtenerse porque el hidrocloreuro de venlafaxina demostró ser sumamente soluble en agua.

El documento EP 0797991 A1 explica además que se prepararon numerosas formulaciones de esferoides utilizando diferentes calidades de celulosa microcristalina y de hidroxipropilmetilcelulosa, diferentes relaciones de hidrocloreuro de venlafaxina y cargas, diferentes aglutinantes tales como povidona, metilcelulosa, agua y polietilenglicol de diferentes intervalos de peso molecular con objeto de encontrar una formulación que proporcionase una mezcla de granulación adecuada que podría extrusionarse de manera apropiada. En el procedimiento de extrusión, se produjo una composición que secó el extruido en tal cantidad que fue difícil convertir los cilindros extruidos en esferoides. El documento EP 0797991 A1 explica a continuación además que la adición de hidroxipropilmetilcelulosa 2208 a la mezcla de hidrocloreuro de venlafaxina-celulosa microcristalina realiza la producción de esferoides prácticos.

El documento WO 99/22724 publicado el 14 de mayo de 1999 da a conocer una formulación de venlafaxina de liberación prolongada encapsulada que comprende esferoides sustancialmente exentos de hidroxipropilmetilcelulosa.

El documento WO 94/27589 publicado el 8 de diciembre de 1994 da a conocer una forma farmacéutica osmótica que suministra un fármaco por acción osmótica durante un periodo prolongado de tiempo. La composición del fármaco compuesto de venlafaxina e hidroxipropilalquilcelulosa se administra por composición de desplazamiento.

Los comprimidos de hidrocloreuro de venlafaxina de liberación inmediata están comercializados por los laboratorios Wyeth-Ayerst con la denominación comercial Effexor®. Una formulación de liberación prolongada de la sal hidrocloreuro de venlafaxina está disponible como Effexor XR para su utilización en seres humanos que está en forma de cápsula (37,5, 75 mg y 150 mg) para dosificación una vez al día, por lo general comprendida en el intervalo de 75 mg/día a 225 mg/día. A partir de los estudios farmacocinéticos la biodisponibilidad de venlafaxina a partir de dichas formulaciones es del orden del 40 al 45% (véase Patat *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.*, 38 256 1998). Además dicha formulación encapsulada resulta de más difícil y larga preparación que los comprimidos de liberación prolongada que requerirían menos maquinaria sofisticada. Los comprimidos tienen la ventaja añadida de que pueden dividirse de modo que la dosis puede ser valorada más exactamente.

Existe la necesidad de una formulación en comprimidos de hidrocloreuro de venlafaxina que proporcione una biodisponibilidad mejorada preferentemente con unas características de liberación prolongada.

Existe la necesidad también de una fórmula de comprimido de liberación prolongada de hidrocloreuro de venlafaxina que sea más fácil de preparar que la formulación de cápsulas rellenas.

Se ha descubierto sorprendentemente que es posible preparar una formulación de comprimido de liberación prolongada que ha demostrado muy alta biodisponibilidad de venlafaxina en los experimentos *in vivo* en animales.

Se ha podido preparar dicho comprimido con propiedades físicas satisfactorias para la preparación a granel y su utilización comercial.

Según la presente invención se proporciona una composición farmacéutica oral de liberación prolongada en forma de comprimido que comprende hidrocloreuro de venlafaxina y un polímero de carboxivinilo.

Más específicamente la presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de comprimido para administración oral que comprende venlafaxina o una sal de venlafaxina muy soluble en agua y un polímero de carboxivinilo, siendo las cantidades de polímero de carboxivinilo tales que para prolongar la liberación del fármaco muy soluble en agua durante un periodo de aproximadamente 8 horas o más de administración, por ejemplo, cuando se prueba mediante procedimientos de disolución como los descritos en la presente memoria utilizando fluidos gastrointestinales simulados.

A menos que el contexto lo indique de otra manera, tal como se utiliza en la presente memoria, la referencia a la venlafaxina debe considerarse que incluye la referencia a formas ópticas de la misma. Asimismo la referencia a “farmacéutica” o “farmacéuticamente”, por ejemplo, tal como se utiliza en el término composiciones o sales farmacéuticamente aceptables, debe considerarse que incluye el equivalente veterinario.

Basándose en los datos del animal las formulaciones en comprimido de la presente invención pueden proporcionar, en una sola dosis al día, la liberación prolongada de venlafaxina de modo que es posible mantener una concentración en el suero sanguíneo terapéutica en estado estacionario hasta un periodo de veinticuatro horas. Particularmente mediante la administración de la formulación de venlafaxina de la presente invención, se proporciona un procedimiento para obtener una concentración estacionaria en el plasma del fármaco para el perfil temporal, proporcionando de este modo un control del intervalo terapéutico del plasma más preciso que puede obtenerse con la dosificación múltiple diaria. Según la presente invención está previsto un procedimiento para eliminar los picos agudos y los valles (máximos y mínimos) en las concentraciones de fármaco en el plasma sanguíneo producidas por la múltiple dosificación diaria con comprimidos de hidrocloreuro de venlafaxina de liberación inmediata convencional. En esencia, las concentraciones en el plasma de hidrocloreuro de venlafaxina aumentan, tras la administración de las formulaciones de liberación prolongada de la presente invención, durante aproximadamente cuatro horas y a continuación comienzan a disminuir mediante una disminución prolongada, sustancialmente lineal de la concentración máxima en el plasma para el restante periodo de veinticuatro horas, manteniendo por lo menos una concentración terapéutica umbral del fármaco durante el periodo completo de veinticuatro horas. En consecuencia, según el aspecto de utilización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para moderar los diversos picos y valles en el plasma sanguíneo atendiendo la utilización farmacocinética de la dosificación del comprimido de liberación rápida diaria múltiple con hidrocloreuro de venlafaxina que comprende administrar a un paciente necesitado del tratamiento el hidrocloreuro de venlafaxina, una formulación de hidrocloreuro de venlafaxina en comprimido de liberación prolongada uno al día y carbopol.

Como resultado del aumento de biodisponibilidad de venlafaxina en las composiciones de la presente invención, debería ser posible disminuir la cantidad de dosificación diaria del componente activo que para las formulaciones en cápsula está comprendida por lo general entre 75 y 225 mg/día.

Los polímeros de carboxivinilo utilizados en la presente invención son polímeros de ácido acrílico de peso molecular elevado que están reticulados químicamente con alcoholes de polialqueno o con alcohol divinílico que da como resultado un polímero que es insoluble pero hinchable en agua. Los polímeros de carboxivinilo están disponibles en comercializados por B. F. Goodrich Company, Cleveland, Ohio, EUA con la denominación comercial Carbopol. El Carbopol 971P resulta particularmente preferido para su utilización en la presente invención. Por lo general el componente del polímero de carboxivinilo comprende una cantidad suficiente para prolongar la liberación de venlafaxina activa durante un periodo no inferior a 8 horas después de la administración oral y preferentemente desde aproximadamente 8 a 24 horas después de la administración en fluidos gastrointestinales simulados.

## ES 2 313 059 T3

Ajustando la cantidad del componente del polímero de carboxivinilo en los comprimidos de la presente invención puede prolongarse la liberación completa de la venlafaxina activa durante 8 o más horas después de la administración. Alternativamente, (o además) puede aplicarse un recubrimiento funcional, por ejemplo, un recubrimiento entérico o un recubrimiento de retardo, al comprimido para prolongar más el perfil de liberación de la sustancia activa.

Por lo general el componente del polímero de carboxivinilo comprende desde aproximadamente 4% a 40% p/p del comprimido, por ejemplo, aproximadamente 8% a aproximadamente 40% p/p, preferentemente de aproximadamente 8% a 30% p/p. Aún más preferentemente el polímero de carboxivinilo está comprendido entre aproximadamente 10% y 20% p/p del comprimido, por ejemplo, de aproximadamente 13% p/p.

Otros excipientes que controlan la velocidad, por ejemplo las matrices hidrófilas tal como HPMC o las matrices hidrófobas tales como etilcelulosa, ceras o grasas, pueden utilizarse junto con el polímero de carboxivinilo en cuyo caso la cantidad de polímero de carboxivinilo puede reducirse a partir de los valores anteriores.

El ingrediente activo puede comprender de aproximadamente 10 al 90% p/p del comprimido, por ejemplo, de aproximadamente 20 al 50% p/p del comprimido. Preferentemente el ingrediente activo comprende de aproximadamente 30 al 40% p/p del comprimido. El ingrediente activo en las formulaciones de la presente invención es la sal del ácido hidrocloreuro de venlafaxina, o una forma enantiómera de la misma ((R)-venlafaxina, (S)-venlafaxina).

Además de las formulaciones de comprimido de la presente invención pueden comprender también excipientes convencionales incluyendo pero sin limitarse a uno o más de entre talco, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, lactosa y almidón. El contenido del excipiente es por lo general de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% p/p del comprimido, por ejemplo, aproximadamente 28 a 60%, preferentemente alrededor del 33 al 35%, aún más preferentemente de aproximadamente 40 al 50%.

El fosfato cálcico dibásico (hidratado o anhidro) utilizado en la presente invención está comercializado. Los comprimidos pueden comprender también un lubricante, los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato cálcico, estearato de magnesio, aceite mineral, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, agente vegetal hidrogenado, estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar-agar o mezclas de los mismos. Preferentemente, se utiliza estearato de magnesio lubricante para ayudar a la preparación del comprimido.

El dióxido de silicio u otro fluidificante puede estar también presente.

En otro aspecto de la presente invención puede aplicarse un recubrimiento funcional, por ejemplo, un recubrimiento entérico o un recubrimiento de retardo, al comprimido para retardar y/o prolongar más las características de liberación de la venlafaxina activa. Los ejemplos de polímeros de recubrimiento adecuados para proporcionar liberación retardada son las mezclas de Eudragit RS30D y Eudragit RL30D. Variando la proporción de Eudragit RS30D y Eudragit RL30D (por ejemplo, por lo general en el intervalo comprendido entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 5:1 respectivamente) y la cantidad de recubrimiento aplicado (por ejemplo hasta el 13% p/p) es posible aumentar el periodo de retardo.

Los comprimidos de la presente invención pueden prepararse por procedimientos de preparación de comprimidos convencionales, tal como por ejemplo, granulación en seco, granulación en húmedo con aglutinante o granulación con pulverización con aglutinante según los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el ingrediente activo puede tamizarse a través de un tamiz adecuado y mezclarse con excipientes hasta una mezcla uniforme si se forma. La mezcla en seco puede tamizarse y mezclarse con estearato de magnesio. La mezcla en polvo resultante puede comprimirse a continuación en comprimidos de aspecto y tamaño deseados. La granulación preferida y las técnicas de recubrimiento se describen a continuación:

### (a) *Mezcla en seco*

Todos los materiales, excepto el estearato de magnesio, se tamizan, a continuación se mezclan durante 15 a 20 minutos en un mezclador de tamaño apropiado. El estearato de magnesio se tamiza a continuación, se añade al mezclador y se mezcla durante 2 minutos más. Éste se comprime a continuación para formar comprimidos.

### (b) *Granulación en húmedo*

El Carbocol y el hidrocloreuro de venlafaxina se mezclan durante 20 minutos en un mezclador de tamaño apropiado. Se forma un gránulo por adición de un disolvente acuoso u orgánico apropiado. Cuando se seca el gránulo se muele hasta un tamaño apropiado. El gránulo se combina con fosfato cálcico y se mezcla durante 15 a 20 minutos en un mezclador de tamaño apropiado. Se añade estearato de magnesio tamizado a la mezcla que se mezcla a continuación durante 2 minutos más. Ésta se comprime a continuación para formar comprimidos.

## ES 2 313 059 T3

### (c) Granulación en seco

Todos los materiales, excepto el estearato de magnesio, se tamizan, a continuación se mezclan durante 15 a 20 minutos en un mezclador de tamaño apropiado. La mitad del estearato de magnesio se tamiza a continuación, se añade al mezclador y se mezcla durante 2 minutos más. Éste se comprime a continuación para formar compactos que se muelen posteriormente hasta un tamaño apropiado. El gránulo se mezcla con el restante estearato de magnesio tamizado durante 2 minutos. Éste se comprime a continuación para formar comprimidos.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención:

#### Ejemplo 1

Un comprimido de liberación prolongada de hidrocloreuro de venlafaxina que contiene 75 mg (base) se preparó según el procedimiento de preparación de granulación en seco descrito anteriormente con los constituyentes siguientes:

| Ingrediente                                                                      | Peso del comprimido, mg | Peso del comprimido (%) |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Hidrocloreuro de venlafaxina                                                     | 84,84*                  | 36,10                   |
| Carbopol 971P**                                                                  | 30,00                   | 12,77                   |
| Fosfato cálcico dibásico                                                         | 115,93                  | 49,33                   |
| Dióxido de silicio coloidal                                                      | 0,94                    | 0,40                    |
| Estearato de magnesio                                                            | 3,29                    | 1,40                    |
| TOTAL                                                                            | 235,00                  | 100                     |
| * Equivalente a 75 mg de base                                                    |                         |                         |
| ** Polímero de carboxivinilo disponible en BF Goodrich, Pharmaceuticals División |                         |                         |

#### Prueba de disolución

Se realizó la prueba de disolución utilizando el aparato Tipo 2 de USP en 900 ml de agua a 100 rpm o 900 ml de medio estimulado a 50 rpm durante un periodo de 24 horas. Con el fluido estimulado, se realizó la disolución en 900 ml de USP (sin enzimas) de fluido gástrico simulado durante las primeras 2 horas, a continuación se cambió el medio a 900 ml de fluido intestinal USP (sin enzimas) simulado. Se realizaron pruebas de disolución a 37°C. Se extrajo una muestra de 5 ml del recipiente de disolución en el intervalo requerido y se determinó el contenido de hidrocloreuro de venlafaxina y por consiguiente la velocidad de disolución por espectroscopia ultravioleta. Los datos de disolución presentados son la media de por lo menos 3 comprimidos.

*Resultados*

Los resultados obtenidos en las pruebas de disolución se presentan en la Tabla 1 siguiente

TABLA 1

*% Hidrocloruro de venlafaxina liberado en el fluido gastrointestinal simulado en función del tiempo*

| <b>Tiempo (horas)</b> | <b>% de hidrocloruro de venlafaxina liberado</b> |
|-----------------------|--------------------------------------------------|
| 0                     | 0                                                |
| 0,5                   | 24,3                                             |
| 1                     | 34,5                                             |
| 1,5                   | 42                                               |
| 2                     | 48,2                                             |
| 3                     | 66,2                                             |
| 4                     | 71,4                                             |
| 8                     | 84,3                                             |
| 12                    | 92,6                                             |
| 18                    | 95,5                                             |
| 24                    | 97                                               |

Los resultados en la Tabla 1 presentan unas características de liberación prolongada durante >8 horas desde la administración.

*Análisis de biodisponibilidad en comprimidos de liberación controlada de venlafaxina*

*Resultados de la prueba in vivo en perros*

Cada uno de los 2 grupos de 4 perros sabuesos macho recibió una dosis de 75 mg de venlafaxina de dos formulaciones en estado alimentado.

- Los perros 1 a 4 recibieron formulación en cápsula de liberación lenta comercial (Effexor XR)
- Los perros 5 a 8 recibieron la formulación del comprimido de venlafaxina HCl de liberación lenta del Ejemplo 1.

## ES 2 313 059 T3

### Resultados de la biodisponibilidad media de venlafaxina en perros (n=4)

| Parámetro farmacocinético                                                                                                                                                                | FORMULACIÓN |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|
|                                                                                                                                                                                          | Effexor XR  | Ejemplo 1 |
| AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)                                                                                                                                                            | 2130        | 8271      |
| C <sub>máx</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                                 | 137         | 788       |
| t <sub>máx</sub> (h)                                                                                                                                                                     | 5,5         | 3,9       |
| Biodisponibilidad relativa <sup>a</sup>                                                                                                                                                  | 31%         | 122%      |
| <sup>a</sup> Biodisponibilidad relativa para una dosis en solución extraída de un estudio previo en perro donde la biodisponibilidad relativa del Effexor XR se demostró que era del 30% |             |           |

### Resultados de la biodisponibilidad media de ODV libre en perros (n=4)

| Parámetro farmacocinético     | Formulación |           |
|-------------------------------|-------------|-----------|
|                               | Effexor XR  | Ejemplo 1 |
| AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml) | 216,8       | 406,8     |
| C <sub>máx</sub> (ng/ml)      | 24,7        | 47,9      |
| t <sub>máx</sub> (h)          | 2,5         | 1,5       |

Estos resultados presentaban un aumento notable de la biodisponibilidad en perros para la formulación con carbo-pol de la presente invención sobre la formulación con EFFEXOR XR comercial.

### Estudios humanos con la formulación del Ejemplo 1

Se realizó un estudio de reticulación en 5 periodos con administración de comprimidos con venlafaxina HCl/carbo-pol del Ejemplo 1 y una cápsula de venlafaxina XR de 75 mg comercializada. Veinte (20) pacientes se inscribieron en el estudio y se completó con 19 pacientes. Un paciente abandonó el estudio después de recibir la formulación del Ejemplo 1, pero no recibió la cápsula XR comercializada. Las dos tablas siguientes resumen las características farmacocinéticas de la venlafaxina y su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina para cada formulación:

TABLA 2

### Resultados de la biodisponibilidad media de venlafaxina en seres humanos

| Parámetro farmacocinético     | FORMULACIÓN |           |
|-------------------------------|-------------|-----------|
|                               | Effexor XR  | Ejemplo 1 |
| AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml) | 729         | 790       |
| C <sub>máx</sub> (ng/ml)      | 38          | 65        |
| t <sub>máx</sub> (h)          | 5,9         | 4,4       |
| T <sub>1/2</sub> (h)          | 10,8        | 6,1       |

TABLA 3

*Resultados de la biodisponibilidad media de ODV libre en seres humanos*

| Parámetro farmacocinético | Formulación |           |
|---------------------------|-------------|-----------|
|                           | Effexor XR  | Ejemplo 1 |
| $AUC_{0-24}$ (ng.h/ml)    | 2578        | 2631      |
| $C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) | 83          | 120       |
| $t_{m\acute{a}x}$ (h)     | 10,4        | 6,8       |
| $t_{1/2}$ (h)             | 15,0        | 11,2      |

Estos resultados presentaban un aumento de la biodisponibilidad en seres humanos para la formulación con carbol de la presente invención sobre la formulación con EFFEXOR XR comercial.

## Ejemplo 2

Un comprimido de liberación prolongada de hidrocloreuro de venlafaxina que contiene 75 mg (base) se preparó según el procedimiento de preparación de granulación en seco descrito en el Ejemplo 1 con los constituyentes representados a continuación:

| Ingrediente                   | Peso del comprimido, mg | Peso del comprimido (%) |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Hidrocloreuro de venlafaxina  | 84,81*                  | 36,40                   |
| Carbopol 971P**               | 22,37                   | 9,60                    |
| Fosfato cálcico dibásico      | 122,56                  | 52,60                   |
| Silicio coloidal              | 0,93                    | 0,40                    |
| Estearato de magnesio         | 2,33                    | 1,00                    |
| TOTAL                         | 233,00                  | 100                     |
| * Equivalente a 75 mg de base |                         |                         |

## ES 2 313 059 T3

### Prueba de disolución/Resultados

La prueba de disolución se realizó como se describe en el Ejemplo 1 y proporcionó los resultados representados en la Tabla 4:

TABLA 4

*% de hidrocloreuro de venlafaxina liberado en el fluido gastrointestinal simulado en función del tiempo (t)*

| Tiempo | % de hidrocloreuro de venlafaxina liberado |
|--------|--------------------------------------------|
| 0      | 0                                          |
| 0,5    | 28,4                                       |
| 1      | 40,3                                       |
| 1,5    | 48,7                                       |
| 2      | 55,5                                       |
| 3      | 71,7                                       |
| 4      | 78,3                                       |
| 8      | 89,8                                       |
| 12     | 94,5                                       |
| 18     | 96,1                                       |
| 24     | 98                                         |

### Ejemplo 3

Un comprimido de liberación prolongada de hidrocloreuro de venlafaxina que contiene 75 mg (base) se preparó según el procedimiento de preparación de granulación en seco descrito en el Ejemplo 1 con los constituyentes representados a continuación:

| Ingrediente                   | Peso del comprimido, mg | Peso del comprimido (%) |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Hidrocloreuro de venlafaxina  | 84,84*                  | 36,10                   |
| Carbopol 971P**               | 37,60                   | 16,00                   |
| Fosfato cálcico dibásico      | 108,33                  | 46,10                   |
| Silicio coloidal              | 0,94                    | 0,40                    |
| Estearato de magnesio         | 3,29                    | 1,40                    |
| TOTAL                         | 235,00                  | 100                     |
| * Equivalente a 75 mg de base |                         |                         |

## ES 2 313 059 T3

### Prueba de disolución/Resultados

La prueba de disolución se realizó como se describe en el Ejemplo 1 y dio los resultados mostrados en la Tabla 5:

TABLA 5

% de hidrocloreuro de venlafaxina liberado en el fluido gastrointestinal simulado en función del tiempo

| Tiempo | % de hidrocloreuro de venlafaxina liberado |
|--------|--------------------------------------------|
| 0      | 0                                          |
| 0,5    | 22,8                                       |
| 1      | 32,5                                       |
| 1,5    | 39,4                                       |
| 2      | 45,2                                       |
| 3      | 65,2                                       |
| 4      | 67,7                                       |
| 8      | 78,1                                       |
| 12     | 85,8                                       |
| 18     | 94,1                                       |
| 24     | 96,8                                       |

### Ejemplo 4

Un comprimido de liberación prolongada de hidrocloreuro de venlafaxina que contiene 225 mg (base) se preparó según el procedimiento de preparación de mezcla en seco descrito anteriormente con los constituyentes siguientes:

| Ingrediente                    | Peso del comprimido, mg | Peso del comprimido (%) |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Hidrocloreuro de venlafaxina   | 254,8*                  | 36,40                   |
| Carbopol 971P**                | 140,0                   | 20,00                   |
| Fosfato cálcico dibásico       | 298,2                   | 42,60                   |
| Estearato de magnesio          | 7,0                     | 1,00                    |
| TOTAL                          | 700,00                  | 100                     |
| * Equivalente a 225 mg de base |                         |                         |

## ES 2 313 059 T3

### Prueba de disolución/Resultados

La prueba de disolución se realizó como se describe en el Ejemplo 1 y dio los resultados mostrados en la Tabla 6:

TABLA 6

*% de hidrocloreuro de venlafaxina liberado en agua en función del tiempo*

| Tiempo | % de hidrocloreuro de venlafaxina liberado |
|--------|--------------------------------------------|
| 0      | 0                                          |
| 0,5    | 15,9                                       |
| 1      | 22,0                                       |
| 1,5    | 26,4                                       |
| 2      | 29,8                                       |
| 4      | 40,2                                       |
| 8      | 55,0                                       |
| 12     | 66,2                                       |
| 18     | 78,9                                       |
| 24     | 89,5                                       |

### Ejemplo 5

Un comprimido de liberación prolongada de hidrocloreuro de venlafaxina que contiene 225 mg (base) se preparó según el procedimiento de preparación de mezcla en seco descrito anteriormente con los constituyentes siguientes:

| Ingrediente                    | Peso del comprimido, mg | Peso del comprimido (%) |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Hidrocloreuro de venlafaxina   | 254,8*                  | 36,40                   |
| Carbopol 971P**                | 112,7                   | 16,10                   |
| Fosfato cálcico dibásico       | 325,5                   | 46,5                    |
| Estearato de magnesio          | 7,0                     | 1,00                    |
| TOTAL                          | 700,00                  | 100                     |
| * Equivalente a 225 mg de base |                         |                         |

## ES 2 313 059 T3

### Prueba de disolución/Resultados

La prueba de disolución se realizó como se describe en el Ejemplo 1 y dio los resultados mostrados en la Tabla 7:

TABLA 7

*% de hidrocloreuro de venlafaxina liberado en agua en función del tiempo*

| Tiempo | % de hidrocloreuro de venlafaxina liberado |
|--------|--------------------------------------------|
| 0      | 0                                          |
| 0,5    | 18,5                                       |
| 1      | 26,4                                       |
| 1,5    | 32,1                                       |
| 2      | 36,6                                       |
| 4      | 49,3                                       |
| 8      | 66,9                                       |
| 12     | 78,9                                       |
| 18     | 90,1                                       |
| 24     | 98,7                                       |

### Ejemplo 6

Un comprimido de liberación prolongada de hidrocloreuro de venlafaxina que contiene 225 mg (base) se preparó según el procedimiento de preparación de mezcla en seco descrito anteriormente con los constituyentes siguientes:

| Ingrediente                    | Peso del comprimido, mg | Peso del comprimido (%) |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Hidrocloreuro de venlafaxina   | 254,8*                  | 39,20                   |
| Carbopol 971P**                | 112,45                  | 17,30                   |
| Fosfato cálcico dibásico       | 211,25                  | 32,5                    |
| Estearato de magnesio          | 6,5                     | 1,00                    |
| HPMC 2208 100.000 SR           | 65,0                    | 10                      |
| TOTAL                          | 650,00                  | 100                     |
| * Equivalente a 225 mg de base |                         |                         |

## ES 2 313 059 T3

### Prueba de disolución/Resultados

La prueba de disolución se realizó como se describe en el Ejemplo 1 y proporcionó los resultados mostrados en la Tabla 8:

TABLA 8

*% de hidrocloreto de venlafaxina liberado en agua en función del tiempo*

| Tiempo | % de hidrocloreto de venlafaxina liberado |
|--------|-------------------------------------------|
| 0      | 0                                         |
| 0,5    | 18,3                                      |
| 1      | 25,6                                      |
| 1,5    | 30,7                                      |
| 2      | 34,9                                      |
| 4      | 46,7                                      |
| 8      | 64,0                                      |
| 12     | 76,6                                      |
| 18     | 88,2                                      |
| 24     | 96,4                                      |

### Ejemplo 7

Un comprimido de liberación prolongada de hidrocloreto de venlafaxina que contiene 225 mg (base) se preparó según el procedimiento de preparación por granulación en húmedo descrito anteriormente con los constituyentes siguientes:

| Ingrediente                    | Peso del comprimido, mg | Peso del comprimido (%) |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Hidrocloreto de venlafaxina    | 254,8*                  | 36,40                   |
| Carbopol 971P**                | 140,0                   | 20,00                   |
| Fosfato cálcico dibásico       | 298,2                   | 42,60                   |
| Estearato de magnesio          | 7,0                     | 1,00                    |
| TOTAL                          | 700,00                  | 100                     |
| * Equivalente a 225 mg de base |                         |                         |

## ES 2 313 059 T3

### *Prueba de disolución/Resultados*

La prueba de disolución se realizó como se describe en el Ejemplo 1 y proporcionó los resultados mostrados en la Tabla 9:

TABLA 9

*% de hidrocloreto de venlafaxina liberado en agua en función del tiempo*

| Tiempo | % de hidrocloreto de venlafaxina liberado |
|--------|-------------------------------------------|
| 0      | 0                                         |
| 0,5    | 16                                        |
| 1      | 26                                        |
| 1,5    | 35                                        |
| 2      | 42                                        |
| 4      | 63                                        |
| 8      | 81                                        |
| 12     | 95                                        |
| 18     | 107                                       |

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica o veterinaria de liberación prolongada oral en forma de comprimidos que comprende  
5 un ingrediente activo seleccionado de entre la sal de ácido de hidrocloreuro de venlafaxina, o una forma enantiomérica de la misma y un polímero de carboxivinilo.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad de polímero de carboxivinilo es de aproximada-  
mente 4% a 40% p/p del comprimido.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad de polímero de carboxivinilo es de aproximada-  
mente 8% a 30% p/p del comprimido.
4. Composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad de polímero de carboxivinilo es de aproximada-  
15 mente 10% a 20% p/p del comprimido.
5. Composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad de polímero de carboxivinilo es de aproximada-  
mente 13% p/p del comprimido.
- 20 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el ingrediente activo comprende de  
aproximadamente 10 a 90% p/p del comprimido.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el ingrediente activo comprende de  
aproximadamente 20 a 50% p/p del comprimido.
- 25 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el ingrediente activo comprende de  
aproximadamente 30 a 40% p/p del comprimido.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el ingrediente activo es la sal ácida del  
30 hidrocloreuro de (R)-venlafaxina o (S)-venlafaxina.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el comprimido comprende asimismo  
uno o más excipientes.
- 35 11. Composición según la reivindicación 10, en la que la cantidad de excipiente comprende de aproximadamente  
25 a 75% p/p del comprimido.
12. Composición según la reivindicación 10, en la que la cantidad de excipiente comprende de aproximadamente  
28 a 60% p/p del comprimido.
- 40 13. Composición según la reivindicación 10, en la que la cantidad de excipiente comprende de aproximadamente  
33 a 55% p/p del comprimido.
14. Composición según la reivindicación 10, en la que la cantidad de excipiente comprende de aproximadamente  
45 40 a 50% p/p del comprimido.
15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en la que el excipiente se selecciona de entre  
uno o más de fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, lactosa y almidón.
- 50 16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en la que el excipiente es el fosfato dicálcico.
17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el comprimido presenta un recubri-  
miento para retardar o prolongar la liberación de dicho ingrediente activo.
18. Composición según la reivindicación 17, en la que el comprimido presenta un recubrimiento funcional que  
55 comprende una mezcla de Eudragit RS30D y Eudragit RL30D.
19. Composición según la reivindicación 18, en la que el Eudragit RS30D y el Eudragit RL30D están en una  
relación de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 5:1.
- 60 20. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la cantidad de polímero de carboxi-  
vinilo es tal que la liberación sustancialmente completa del ingrediente activo tiene lugar en un periodo no inferior a  
aproximadamente 8 horas tras la administración oral en fluidos gastrointestinales simulados.
21. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la liberación del ingrediente activo  
65 tiene lugar en un periodo de aproximadamente 18 horas a 24 horas tras la administración.
22. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que el polímero de carboxivinilo es Carbopol  
971P.