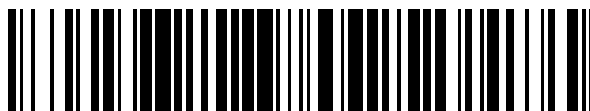


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 804**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01901877 .9**

96 Fecha de presentación: **08.01.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1246614**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.10.2002**

54 Título: **Dispositivo osmótico que contiene venlafaxina y un agente antipsicótico**

30 Prioridad:
13.01.2000 US 175822 P
30.11.2000 US 728276

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.08.2012

73 Titular/es:
**OSMOTICA KERESKEDELMI ÉS SZOLGÁLTATÓ
KFT
Tölgyfa utca 24 IV/B
1027 Budapest , HU**

72 Inventor/es:
**FAOUR, Joaquina y
VERGEZ, Juan, A.**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 804 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

Dispositivo osmótico que contiene venlafaxina y un agente antipsicótico.

OBJETO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un dispositivo osmótico que contiene venlafaxina y un agente antipsicótico. Más específicamente, trata sobre un dispositivo osmótico en forma de tableta que suministra venlafaxina con liberación controlada y, opcionalmente, un agente antipsicótico que presenta un perfil de liberación particularmente ventajoso. La invención además se relaciona con la forma de dosificación de liberación controlada, el uso del dispositivo osmótico y el uso de la forma de dosificación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los trastornos depresivos son desórdenes caracterizados por la baja autoestima, sentimientos de culpa, autodesprecio, introversión, tristeza, desesperación, desórdenes del sueño, desórdenes alimenticios o desánimo. La depresión generalmente causa la disminución del desempeño personal. La ansiedad es un desorden caracterizado por las respuestas anticipadas a peligros ficticios o imaginarios. Se manifiesta por un aumento del ritmo cardíaco, velocidad de respiración alterada, transpiración, temblores, debilidad o fatiga. La psicosis es un desorden
15 caracterizado por una gran incapacidad de percibir la realidad, como se evidencia por los delirios, las alucinaciones, la marcada incoherencia en el diálogo, o el comportamiento desorganizado y agitado sin aparente advertencia de parte de la persona acerca de su comportamiento incomprensible.

La depresión mayor y la ansiedad ocurren concomitantemente en más pacientes que cada una por separado. Cuando estos desórdenes ocurren juntos, están asociados con síntomas más severos, aumentada discapacidad del
20 funcionamiento, una etapa crónica más larga, perspectivas más limitadas, y más alta incidencia de suicidio.

Los antidepresivos, tal como la venlafaxina, han sido evaluados para el tratamiento de la depresión y los síntomas de la ansiedad. Agentes antipsicóticos, tal como la risperidona, son utilizados para el tratamiento de la psicosis. En ocasiones, a una persona que está sufriendo de depresión o ansiedad y psicosis se le recetará un agente antidepresivo y un agente antipsicótico. En vez de administrar dos tomas diferentes, sería útil en la materia, tener a
25 disposición una dosis única que contenga ambas, un antidepresivo y un antipsicótico.

La venlafaxina está disponible comercialmente en una forma de dosificación en cápsula de liberación extendida, de Wyeth Ayerst, bajo la marca registrada EFFEXOR XR[®]. Las cápsulas se presentan en dosis de 37,5, 75 y 150 mg. Las cápsulas están descritas en la patente US 4.535.186 y no contienen venlafaxina en combinación con un agente antipsicótico. Más aún, la formulación del EFFEXOR XR[®] provee una liberación incompleta de la venlafaxina. WO-
30 A_99/01444 describe la forma polimórfica de un receptor antagonista de taquicinina útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, dolor o migraña, asma, y vómito así como también una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de forma polimérica del antagonista para el tratamiento o prevención de depresión y/o ansiedad. El compuesto puede ser usado en combinación con un agente antidepresivo (Ej. inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la venlafaxina) o un agente ansiolítico.
35

Bymaster y col. (Solicitud de Patente Europea No. EP 0830864) describe un método, y composiciones y formas de dosificación de las mismas, para tratar psicosis con una combinación de un inhibidor de recaptación de serotonina y un agente antipsicótico. Bymaster y col. no describe un dispositivo osmótico que contenga tal combinación ni los efectos benéficos de la administración secuencial de las dos drogas, una de liberación rápida y la otra de liberación controlada, desde una forma única de dosificación.
40

WO-A-01/51035 describe un dispositivo de liberación que comprende (a) un núcleo con al menos un polímero hidrofílico hinchable y, un osmoagente para la absorción de fluidos del ambiente de uso; (b) una composición que rodea inmediatamente el núcleo que comprende al menos una sustancia activa y uno o mas osmoagentes u osmopolímero; (c) una membrana que rodea inmediatamente la composición y comprende una mezcla de acrilato de
45 celulosa, una sal de copolímero de poli(metacrilato) y un plastificante, donde la membrana permite la liberación de por lo menos una sustancia activa a través de una combinación de difusión y bombeo osmótico, (d) uno o mas pasajes preformados y pluralidad de microporos. La sustancia activa puede ser venlafaxina y es usada en la composición para la manufactura de un medicamento para tratar depresión, ansiedad y/o psicosis. La venlafaxina es liberada por un periodo de 12-24 horas. La capa externa puede contener una segunda sustancia activa.

50 Las formas de dosificación en cápsulas de liberación controlada y las formas dosificación en dispositivos osmóticos son generalmente conocidas por las personas normalmente versadas en la materia para proveer diferentes perfiles de liberación. Una terapia efectiva con agentes antidepresivos y ansiolíticos depende de un cuidadoso control de los niveles plasmáticos de estos agentes, y consecuentemente, depende de los perfiles de liberación de dichos agentes de sus respectivas formas de dosificación.

55 Los dispositivos osmóticos y otras formulaciones en tabletas son conocidos por su capacidad de proveer una administración controlada de un amplio rango de drogas. Tales dispositivos osmóticos y otras formulaciones en

tabletas son descriptos en las patentes US 4.014.334 otorgada a Theeuwes y col., US 4.576.604 concedida a Guittard y col., AR 234.493, US 4.673.405 otorgada a Guittard y col., US 5.558.879 concedida a Chen y col., US 4.810.502 otorgada a Ayer y col., US 4.801.461 concedida a Hamel y col., US 5.681.584 otorgada a Savastano y col., US 3.845.770, US 6.004.582 concedida a Faour y col. y AR 199.301.

5 Sin embargo, estas referencias no describen dispositivos osmóticos que provean los perfiles plasmáticos o los perfiles de liberación de venlafaxina (VFX) específicos, y un agente antipsicótico opcional, que la presente invención provee. Más aún, el arte previo no describe ningún dispositivo osmótico que contenga una combinación de venlafaxina con un agente antipsicótico y donde, generalmente, la venlafaxina y el agente antipsicótico son liberados de acuerdo con perfiles de liberación específicos que son ventajosos con respecto a otras formulaciones conocidas.

10 RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención provee un dispositivo osmótico para la liberación de venlafaxina y un agente antipsicótico que comprende:

un núcleo de liberación controlada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de venlafaxina y por lo menos un agente osmótico u osmopolímero;

15 una membrana semipermeable que rodea el núcleo y posee un pasaje que la atraviesa; y

un recubrimiento externo de liberación rápida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antipsicótico;

20 donde el núcleo provee una liberación controlada de venlafaxina y al menos 80% de la venlafaxina es liberada dentro de las 13 horas después de la exposición del dispositivo osmótico a una solución acuosa, y donde, el recubrimiento externo provee una liberación rápida del agente antipsicótico, y por lo menos el 75% del agente antipsicótico es liberado dentro de una hora después de la exposición del dispositivo osmótico a una solución acuosa.

La presente invención además concierne al uso del dispositivo osmótico para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad y/o psicosis en un mamífero.

25 De acuerdo con la presente invención, el dispositivo osmótico puede además comprender un primer recubrimiento soluble en agua entre el núcleo y la membrana semipermeable y puede además comprender un segundo recubrimiento soluble en agua entre la membrana semipermeable y la capa externa, y opcionalmente un recubrimiento exterior de terminación.

30 Otro aspecto de la presente invención es proveer una forma de dosificación controlada que comprende una primera composición de liberación controlada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de venlafaxina, y una segunda composición de liberación rápida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antipsicótico, donde la forma de dosificación provee una liberación controlada de venlafaxina y una liberación inmediata de agente antipsicótico y donde al menos 60% de la venlafaxina es liberada dentro de las 12 horas después de la exposición de la forma de dosificación a una solución acuosa y por lo menos el 75% del agente antipsicótico es liberado dentro de la hora después de la exposición de la forma de dosificación a una solución acuosa.

35 La presente invención además concierne al uso de la forma de dosificación de liberación controlada donde el agente antipsicótico es seleccionado del grupo consistente en risperidona, olanzapina, clozapina, sertindol, ziprasidona, quetiapina, sulpiride, pimozida, clotiapina, molindona, loxapina, trifluoperazina, haloperidol, flupentixol, clorpromazina, clorprotixeno, clopexitol, droperidol, perfenazina, flufenazina, litio, mesoridazina, spiperone, promazina, proclorperazina, tioridazina, tiotixeno, triflupromazina y racloprida para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad y/o psicosis en un mamífero.

40 En algunas realizaciones, el recubrimiento externo es aplicado por pulverización o compresión. Por pulverización se obtiene una cubierta externa más delgada que por compresión y, por ello, se forma un dispositivo osmótico más pequeño.

En otras realizaciones, el dispositivo osmótico provee: a) un perfil de liberación de la VFX similar al presentado en la Figura 1, o b) un perfil plasmático de la VFX similar a los presentados en las Figuras 2 ó 4. En otra realización más, la liberación de la VFX tiene un comienzo retrasado.

45 Aún en otras realizaciones, el agente antipsicótico es seleccionado del grupo consistente en risperidona, olanzapina, clozapina, sertindol, ziprasidona, quetiapina, sulpiride, pimozida, clotiapina, molindona, loxapina, trifluoperazina, haloperidol, flupentixol, clorpromazina, clorprotixeno, clopexitol, droperidol, perfenazina, flufenazina, litio, mesoridazina, spiperone, promazina, proclorperazina, tioridazina, tiotixeno, triflupromazina y racloprida.

En otras realizaciones, los siguientes agentes antipsicóticos son administrados en las dosis indicadas: a) risperidona, 5 a 10 mg por día; b) olanzapina, 5 a 20 mg, 0,25-50 mg, 1-30 mg, o 1-25 mg por día; c) clozapina, 100

a 400 mg, 12,5-900 mg, o 150-450 mg por día; d) sertindol, 15 a 20 mg por día o 0,0001 a 1,0 mg/kg de peso corporal por día; e) ziprasidona, 80 a 160 mg, 5 a 500 mg, o 50 a 100 mg por día; f) quetiapina, 150 a 600 mg o 1,0-40 mg/kg de peso corporal por día; g) sulpirida, 50 a 100 mg por día; h) pimozida, 2 a 4 mg por día e i) clotiapina, 40 mg por día.

- 5 La venlafaxina, tanto como base libre o en forma de sal, será administrada una vez por día en dosis que van aproximadamente de 10 a 150 mg, 25 a 125 mg, 150 a 300 mg o 10 a 500 mg.

El dispositivo osmótico generalmente libera el agente antipsicótico en la región superior del tracto GI (gastrointestinal) y la venlafaxina en el tracto GI medio a bajo.

- 10 La forma de dosificación libera el agente antipsicótico en la región superior del tracto gastrointestinal y la venlafaxina en el tracto gastrointestinal medio a bajo de un animal al cual se le administra oralmente.

En una realización el dispositivo osmótico provee un C_{max} de venlafaxina de 17-23 ng/ml de plasma en un mamífero o de 20-27 ng/ml.

La forma de dosificación provee un C_{max} de venlafaxina de 17-23 ng/ml de plasma cuando se le administra oralmente a un mamífero.

- 15 El dispositivo osmótico de la presente invención puede proveer el siguiente perfil de liberación de VFX:

Tiempo (h)	Liberado Promedio (%)	DE (%)
0	0	0
0,5	0,13	0,44
1	1,43	1,93
2	10,61	8,37
4	40,48	5,44
6	54,27	4,78
8	63,13	4,67
10	66,59	3,36
12	71,44	5,81
14	76,09	5,92
16	77,65	6,58
20	84,94	6,58
24	≥89,43	6,48

y puede además proveer el siguiente perfil de concentración plasmática de VFX en dosis única en un mamífero:

Tiempo (h)	Concentración Plasmática Promedio de venlafaxina (ng/ml)	E.E.M.
0	0	0
0,5	0,2	0,2
1	1	0,4
2	6	1,6
4	21,2	3,1
6	22,6	3,3
8	21,3	4,0

Tiempo (h)	Concentración Plasmática Promedio de venlafaxina (ng/ml)	E.E.M.
10	16,8	2,9
12	15,4	3,3
14	13,4	2,8
16	9,6	1,5

El mismo perfil de concentración plasmática de VFX en dosis única puede ser provisto por la forma de dosificación inventada. La forma de dosificación de acuerdo con la presente invención, puede proveer el siguiente perfil de concentración plasmática de VFX en dosis única en un mamífero:

Tiempo (h)	Concentración plasmática promedio de venlafaxina (ng/ml)	E.E.M.
0	0,0	0,0
0,5	0,3	0,2
1	0,4	0,2
2	3,2	0,8
4	13,9	2,6
6	17,5	2,5
8	18,7	2,7
10	18,8	2,9
12	16,7	2,5
14	15,8	2,7

5

El dispositivo osmótico puede proveer un T_{max} de liberación de VFX de 7-11 horas o de 3,5 a 8,5 horas. La forma de dosificación puede proveer un T_{max} de liberación de venlafaxina de 7-11 horas después de la administración oral.

Otras características, ventajas y realizaciones de la invención se harán evidentes para aquellas personas normalmente versadas en la materia de acuerdo con la siguiente descripción y los ejemplos que la acompañan.

10 BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Las siguientes figuras son parte de la presente descripción y se incluyen para demostrar más ampliamente ciertos aspectos de la invención. La invención puede ser mejor comprendida recurriendo a una o más de estas figuras en combinación con la descripción detallada de las distintas realizaciones específicas aquí presentadas.

15 Fig. 1: describe un perfil de liberación *in vitro* para VFX de la formulación del ejemplo 1 (no de acuerdo a la invención).

Fig. 2: describe un perfil plasmático *in vivo* para VFX de la formulación del ejemplo 1 (no de acuerdo a la invención).

Fig. 3: describe un perfil plasmático *in vivo* para el producto comercial EFFEXOR XR™.

Fig. 4: describe una gráfica comparativa que incluye los perfiles plasmáticos de las figuras 2 y 3.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 La venlafaxina y los agentes antipsicóticos están disponibles de un gran número de fuentes comerciales. La invención provee la administración de la VFX sola o en combinación con un agente antipsicótico, donde estos compuestos están en su forma de base libre, ácido libre, racémica, ópticamente pura, diastereomérica, y/o de sales farmacéuticamente aceptables.

Como es utilizada en este contexto, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos anteriormente mencionados donde el compuesto terapéutico es modificado para obtener sus sales básicas o ácidas. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan, a sales ácidas minerales u orgánicas de la VFX o del agente antipsicótico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y semejantes, y las sales preparadas con 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, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y semejantes. Una lista de sales apropiadas se encuentra en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^{ma} edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p1418.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se utiliza en este contexto para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, bajo criterio médico, aceptables para ser utilizados en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otros problemas o complicaciones, conmensurada con una razonable relación riesgo/beneficio.

La fig. 1 muestra varios perfiles de liberación *in vitro* de venlafaxina desde el dispositivo osmótico en tabletas descrito en el Ejemplo 1 (promedio de seis determinaciones). Esta formulación exhibe una liberación controlada de la VFX de 22 horas o mayor. El perfil de liberación de VFX de esta formulación del ejemplo se describe generalmente de la siguiente manera:

Tiempo (h)	Máximo porcentaje liberado	Mínimo porcentaje liberado
1	9,0	5,6
3	24,1	22,8
5	46,6	41,0
7	62,7	55,9
9	72,9	66,6
11	79,0	73,9
13	83,4	78,6
15	86,6	81,8
19	90,1	86,3
23	≥ 92,9	89,0

El perfil de liberación de la venlafaxina también puede ser descrito de la siguiente forma:

Tiempo (h)	Liberado (%)	DE (%)
1	7,2	1,3
3	23,6	0,5
5	43,3	2,1
7	59,0	2,3
9	69,7	2,1
11	77,0	1,8
13	81,8	1,7
15	84,7	1,7
19	88,1	1,4

23	≥90,8	1,5
----	-------	-----

5 La fig. 2 muestra un perfil plasmático *in vivo* de VFX del dispositivo osmótico en tabletas descrito en el Ejemplo 1 (media ± DE, n=12). Este dispositivo del ejemplo provee niveles terapéuticamente efectivos de VFX durante un período de 1 a 36 horas después de su administración. Los niveles de concentración plasmática terapéuticos de VFX están en un rango de 2 a 37 ng/ml, generalmente de 2 a 22 ng/ml. La C_{max} promedio es de 19 ng de VFX por ml de plasma desde las 8 a las 10 horas después de la administración. El perfil plasmático *in vivo* puede ser caracterizado como sigue:

Tiempo después de la administración (h)	Concentración plasmática promedio de VFX (ng/ml)	E.E.M.
0	0,0	0,0
0,5	0,3	0,2
1	0,4	0,2
2	3,2	0,8
4	13,9	2,6
6	17,5	2,5
8	18,7	2,7
10	18,8	2,9
12	16,7	2,5
14	15,8	2,7
16	11,8	2,0
20	8,6	1,7
24	6,6	1,1
28	5,7	1,5
32	3,4	0,7
36	2,2	0,5
48	1,7	0,5

DE denota "desviación estándar"

10 El dispositivo osmótico generalmente provee el perfil plasmático más arriba descrito después de la administración de una única dosis diaria, por ej. dosificación aguda. El artesano con conocimientos normales entenderá que la dosificación crónica diaria del dispositivo osmótico generalmente resultará en un perfil plasmático relativamente plano durante un período de 24 horas para la venlafaxina y opcionalmente para el agente antipsicótico ya que se alcanzará un estado estacionario o equilibrio debido a la administración crónica.

15 En la fig. 3 se visualiza el perfil plasmático *in vivo* de VFX del producto EFFEXOR XR 75 mg (promedio ± DE, n=12). La C_{max} promedio de este producto comercial es de 23 ng de VFX por ml de plasma desde las 8-10 horas después de la administración. La fig. 5 muestra los datos comparativos *in vivo* de VFX para las formulaciones de la invención y del producto comercial. Los datos muestran diferencias absolutas en los valores de C_{max} y T_{max} alcanzados.

Parámetros PK calculados			Evaluación de bioequivalencia		
Parámetro	Ejemplo 1 (75 mg)	REF (EFFEXOR® ER 75 mg)	Media geométrica Biodisponibilidad relativa %	Intervalo de confianza del 90%	Límites de bioequivalencia
ABC _∞ (ng.h/ml)	388,8±64,4	398,5±71,6	99,4	92,2 – 102,9	80 - 120

ES 2 386 804 T3

C_{max} (ng/ml)	20,4±2,8	23,4±3,3	87,8	81,9 – 92,9	80 - 120
C_{max}/ABC_{∞}	0,057±0,004	0,064±0,005	88,5	82,8 – 93,2	80 - 120
t_{max} (h)	9,0±2,0	6,0±2,5	-----	-----	-----
Ke (h^{-1})	0,077±0,007	0,079±0,010	-----	-----	-----

El perfil de liberación del dispositivo osmótico de la invención es preferido porque provee una C_{max} menor y un T_{max} más prolongado al mismo tiempo que mantiene los niveles terapéuticos efectivos durante un período de tiempo extendido.

- 5 Dependiendo de la combinación particular de los componentes utilizados para preparar el dispositivo osmótico, éste generalmente proveerá un perfil promedio de liberación de venlafaxina esperado semejante a un perfil de liberación de pseudo primer orden, primer orden, pseudo segundo orden, segundo orden, pseudo tercer orden o tercer orden.

10 Todas las formulaciones en tableta de la invención proveerán niveles terapéuticamente efectivos de venlafaxina y del agente antipsicótico por lo menos durante un período de tiempo predeterminado. Las tabletas de la invención generalmente proveerán cantidades terapéuticamente efectivas de venlafaxina por un período de tiempo total de no menos de 18 horas y no más de 30 horas, generalmente no menos de 20 horas y no más de 24 horas, o no menos de 22 horas.

15 El recubrimiento externo puede ser una cubierta de disolución inmediata que se disuelve en la cavidad bucal o una cubierta de disolución rápida que se disuelve en el estómago, yeyuno o duodeno. El núcleo de liberación controlada generalmente comienza a liberar venlafaxina dentro de las 2 horas después de la administración.

20 El recubrimiento de liberación rápida liberará la totalidad del agente antipsicótico dentro de las tres horas después de la administración y preferentemente al menos el 75% del agente antipsicótico dentro de los 40 minutos después de la administración. Mientras el agente antipsicótico es liberado durante un período corto de tiempo, el beneficio terapéutico que provee durará por lo menos 12 horas y generalmente hasta 24 horas. El período de tiempo real variará de acuerdo con el agente antipsicótico utilizado y, en particular, con su vida media en el paciente.

Aquellas personas que sean normalmente versadas en la materia apreciarán que las cantidades particulares de venlafaxina y del agente antipsicótico utilizadas en el dispositivo osmótico variarán de acuerdo con, entre otras cosas, el comportamiento farmacocinético deseado en el mamífero.

25 Cuando una cubierta de disolución rápida es utilizada en las formulaciones en tableta de la invención, el recubrimiento generalmente comprenderá un material inerte y no tóxico el cual es al menos parcialmente, y generalmente, en gran parte casi completamente soluble o erosionable en el entorno de uso. El recubrimiento de disolución rápida será soluble en la cavidad bucal y/o en el tracto GI superior, como por ejemplo en el estómago, duodeno, yeyuno o intestino delgado superior. Ejemplo de estos materiales se describen en las patentes US 4.576.604 y US 4.673.405 y en el libro *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* Volume I, 2^{da} edición, A. Lieberman, ed. 1989, Marcel Dekker, Inc. En realizaciones, el recubrimiento de disolución rápida será soluble en saliva, jugos gástricos o fluidos ácidos.

35 Las formulaciones en tableta de liberación controlada de larga duración que proveen una liberación retrasada y sostenida de venlafaxina puede incluir un recubrimiento entérico que sea soluble o erosionable en jugos intestinales, en fluidos de pH sustancialmente neutro o básico pero, en la mayoría de los casos, insoluble en el jugo gástrico o fluidos ácidos. Una amplia variedad de otros materiales poliméricos son conocidos por poseer estas diversas propiedades de solubilidad. Tales otros materiales poliméricos incluyen, como ejemplo y sin limitaciones, ftalato acetato de celulosa (FAC), trimeetato acetato de celulosa, ftalato poli (acetato de vinilo) (FPAV), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de poli(metacrilato-etilacrilato) (MA-EA, 1:1), copolímero de poli(metacrilato-metacrilato de metilo) (MA-MMA, 1:1), copolímero de poli(metacrilato-metacrilato de metilo) (1:2), Eudragit L-30-D® (MA-EA, 1:1), Eudragit® L-100-55® (MA-EA, 1:1), acetato de hidroxipropilmetilcelulosa succinato (AHPMCS), Coateric® (FPAV), Aquateric® (FAC), AQUACOAT® (AHPMCS) y combinaciones de los mismos. El recubrimiento entérico puede también comprender agentes que ayuden a la disolución, modificadores de la estabilidad y agentes que mejoren la bioabsorción.

45 Cuando el recubrimiento entérico tiene como objetivo ser disuelto, erosionado o desprenderse del núcleo en el colon, pueden ser utilizados materiales tales como la hidroxipropilcelulosa, la celulosa microcristalina (MCC, Avicel® de FMC Corp.), el copolímero poli (etileno – acetato de vinilo) (60:40) (EVAC de Aldrich Chemical Co.), 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA), MMA, terpolímeros de HEMA:MMA:MA sintetizados en presencia de N,N'-bis(metacrililoiloxietiloxicarbonilamino) – azobenceno, azopolímeros, sistema de liberación temporal de la cubierta entérica (Time Clock® de Pharmaceutical Profiles, Ltd., UK) y pectinato de calcio.

Un material polimérico a ser utilizado en el recubrimiento entérico comprende materiales entéricos que resisten la acción de los fluidos gástricos evitando la permeación a través de la pared semipermeable mientras que, uno o más de los materiales del núcleo de la tableta son solubilizados en el tracto intestinal permitiendo la liberación de la venlafaxina del núcleo por bombeo osmótico en dispositivo osmótico. Un material que se adapta fácilmente a este tipo de requerimientos es un copolímero de poli(vinilpirrolidona-acetato de vinilo), tal como el suministrado por BASF bajo la marca registrada Kollidon VA64, mezclado con estearato de magnesio y otros excipientes similares. El recubrimiento entérico puede también comprender povidona, la cual es suministrada por BASF bajo la marca registrada Kollidon K 30, e hidroxipropilmetilcelulosa, suministrada por Dow bajo la marca registrada Methocel E-15. Los materiales pueden ser preparados en soluciones con diferentes concentraciones de polímero de acuerdo con la viscosidad de solución deseada. Por ejemplo, una solución acuosa de 10% p/v de Kollidon K 30 tiene una viscosidad de alrededor de 5.5-8.5 mPa.s a 20 °C, y una solución acuosa de 2% p/v de Methocel E-15 tiene una viscosidad de alrededor de 13-18 mPa.s a 20 °C.

El recubrimiento entérico puede comprender uno o más materiales que no se disuelvan ni desintegren o cambien su integridad estructural en el estómago ni durante el período de tiempo que la tableta resida en el estómago. Materiales representativos que mantienen su integridad en el estómago pueden comprender un componente seleccionado del grupo que consiste en (a) queratina, queratina sandarac-tolu, salol (fenil salicilato), salol beta-naftilbenzoato y acetotanino, salol con bálsamo de Perú, salol con tolu, salol con goma mastic, salol y ácido esteárico y salol con shellac; (b) un componente seleccionado del grupo formado por proteína formolada, gelatina formolada y gelatina entrecruzada formolada y resinas de intercambio; (c) un componente seleccionado del grupo formado por ácido mirístico-aceite de castor-colesterol, ácido esteárico-grasa de oveja, ácido esteárico-bálsamo de tolu y ácido esteárico-aceite de castor; (d) un componente seleccionado del grupo formado por shellac, shellac amoniado, shellac amoniado-salol, shellac-grasa de lana, shellac-acetil alcohol, shellac-ácido esteárico-bálsamo de tolu y shellac n-butyl estearato; (e) un componente seleccionado del grupo formado por ácido abiético, metil abiectato, benzoina, bálsamo de tolu, sandarac, mastic con tolu y mastic con acetil alcohol; (f) resinas acrílicas representadas por polímeros aniónicos sintetizadas con metacrilato ácido y éster metílico del ácido metacrílico, copolímeros de resinas acrílicas de ácido metacrílico y ésteres alquílicos de ácido metacrílico, copolímeros de ácido alcacrílico y ésteres alquílicos del ácido alcacrílico, resinas acrílicas como el copolímero dimetilaminoetilmetacrilato-metacrilato de butilo-metacrilato de metilo de 150.000 de peso molecular, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 50:50 de 135.000 de PM, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo 30:70 de 135.000 de PM, ácido metacrílico-dimetilaminoetil-metacrilato-acrilato de etilo de 750.000 de PM, ácido metacrílico-metacrilato de metilo-acrilato de etilo de 1.000.000 de peso molecular y acrilato de etilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo de 550.000 de PM; y (g) un recubrimiento entérico que abarca miembros seleccionados de un grupo que comprende el acetil ftalato de celulosa, diacetil ftalato de celulosa, triacetil ftalato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa sódica, ftalato de éster de celulosa, ftalato de éter de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de éster-éter de celulosa, ftalato de hidroxipropil celulosa, ftalato acetato de sales alcalinas de celulosa, ftalato acetato de sales alcalino térreas de celulosa, ftalato acetato de sal de calcio de celulosa, ftalato de sales de amonio de hidroxipropilmetilcelulosa, hexahidroftalato acetato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, dietilftalato ftalato acetato de polivinilo, dibutil ftalato, dialquil ftalato donde el grupo alquilo comprende de 1 a 7 grupos alquilos lineales o ramificados, aril ftalatos y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

La membrana semipermeable del dispositivo osmótico está formada por un material que es sustancialmente permeable al pasaje de líquido desde el entorno de uso al núcleo y sustancialmente impermeable al pasaje del agente activo desde el núcleo. Muchos materiales comunes conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia son apropiados para este propósito. Ejemplos de dichos materiales son los ésteres de celulosa, éteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa. Sin embargo, se ha encontrado que una membrana semipermeable consistente esencialmente de acetato de celulosa (AC) y polietilenglicol (PEG), en particular PEG 400, cuando se utilizan en combinación con los otros materiales requeridos en el presente dispositivo osmótico. Esta combinación particular de AC y PEG provee una membrana semipermeable que le da al dispositivo osmótico un buen perfil de liberación controlada del agente activo del núcleo y retiene su integridad química y física en el entorno de uso. La proporción de AC:PEG generalmente está entre 50-99% en peso de AC: 50-1% en peso de PEG y generalmente entre 95% en peso de AC: 5% en peso de PEG. Esta relación puede ser variada para alterar la permeabilidad y consecuentemente el perfil de liberación del dispositivo osmótico. Otros materiales preferidos pueden incluir un miembro seleccionado del grupo de celulosas aciladas como el acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa y combinaciones de los mismos. Muchos polímeros apropiados, incluyendo aquellos descritos en la patente AR 199.301 y en otras referencias aquí citadas.

El núcleo del dispositivo osmótico en tableta de la presente invención comprenderá venlafaxina, por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más de otros materiales. Generalmente, las formulaciones en tableta comprenderán alrededor de 0.1-99.9% en peso de venlafaxina en el núcleo de la tableta no recubierta. Los rangos variarán de acuerdo al agente antipsicótico utilizado y la intención de uso del dispositivo osmótico.

Cuando la tableta de liberación controlada es un dispositivo osmótico, se agregan solutos osmóticamente efectivos, agentes osmóticos u osmoagentes. Estos osmoagentes pueden ayudar tanto en la suspensión o disolución de la

VFX en el núcleo. Ejemplos de osmoagentes incluyen compuestos orgánicos e inorgánicos tales como sales, ácidos, bases, agentes quelantes, cloruro de sodio, cloruro de litio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, bicarbonato de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, lactato de calcio, d-manitol, urea, ácido tartárico, rafinosa, sucrosa, alfa-D-lactosa monohidratada, glucosa, combinaciones de las mismas y otros materiales similares u equivalentes ampliamente conocidos en el arte. Los osmoagentes pueden ser también incorporados en el núcleo del dispositivo osmótico para controlar la liberación de la venlafaxina desde el mismo.

Las tabletas de la invención pueden también comprender agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, adsorbentes, antioxidantes, agentes con capacidad buffer, colorantes, saborizantes, endulzantes, antiadherentes para tabletas, aglutinantes para tabletas, diluyentes para tabletas y cápsulas, excipientes para compresión directa de tabletas, disgregantes para tabletas, deslizantes para tabletas, lubricantes para tabletas, opacantes para tabletas o cápsulas y/o agentes de pulido para tabletas.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término “adsorbente” significa un agente capaz de mantener otras moléculas en su superficie mediante fuerzas físicas o químicas (quimisorción). Tales componentes incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, carbón en polvo y carbón activado y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término “antioxidante” significa un agente que inhibe la oxidación y por ello es utilizado para prevenir el deterioro de las preparaciones por los procesos oxidativos. Tales componentes incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, hidroxibutil anisol, hidroxibutil tolueno, ácido hipofosforoso, monoglicérol, propil galato, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldeído sulfocilato de sodio, metabisulfito de sodio y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término “agente alcalinizante” significa los compuestos utilizados para proveer medio alcalino para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina y otros conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término “agente acidificante” significa los compuestos utilizados para proveer medio ácido para la estabilidad del producto. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, ácido acético, aminoácidos, ácido cítrico, ácido fumárico y otros alfa hidroxiaácidos tales como el ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido nítrico y otros conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término “agente con capacidad buffer” significa los compuestos que resisten a cambios en el pH después de ser diluidos o después del agregado de ácidos o bases. Tales componentes incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico, citrato de sodio anhidro y dihidratado y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término “endulzante” significa un componente que provee gusto dulce a la preparación. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, aspartamo, dextrosa, manitol, sacarina de sodio, sorbitol, sucrosa y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término “antiadherentes para tabletas” significa los agentes que previenen la adhesión de los ingredientes de la formulación en tableta a los punzones y matrices en las máquinas compresoras durante la producción. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, behenato de glicerilo, PEG, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, ácido esteárico y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Tal como es utilizado en la presente invención, el término “aglutinantes para tabletas” significa las sustancias que causan la adhesión de las partículas de polvo en la granulación de las tabletas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, acacia, carboximetilcelulosa de sodio, poli(vinilpirrolidona), azúcar compresible (ej. NuTab), etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona, almidón pregelatinizado, y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

Cuando es necesario se pueden incluir aglutinantes en las tabletas. Otros ejemplos de aglutinantes incluyen acacia, tragacanto, gelatina, almidón, materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, ácidos alginicos y sus sales, polietilenglicol, goma guar, polisacáridos, bentonitas, carbohidratos, carbohidratos invertidos, poloxámeros (PLURONIC F68, PLURONIC F127), colágeno, albúmina, gelatina, celulosas en solventes no acuosos y sus combinaciones y sustancias semejantes. Otros aglutinantes incluyen, por ejemplo, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietilensorbitan, óxido de polietileno y

combinaciones de los mismos y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

5 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “diluyentes para tabletas y cápsulas” o “sustancia de relleno” significan sustancias inertes utilizadas como sustancias de relleno para obtener el granel, propiedades de fluidez y características de compresión deseadas en la preparación de tabletas o cápsulas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, sucrosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol y almidón y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

10 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “excipientes para compresión directa de tabletas” significa los compuestos que se usan en compresión directa de las formulaciones en tableta. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, fosfato dibásico de calcio (ej. Datab) y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

15 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “deslizantes para tabletas” significa los agentes utilizados en formulaciones de tabletas y cápsulas para reducir la fricción durante la compresión de las tabletas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, silicio coloidal, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicona coloidal, silicona hidrogel y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

20 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “lubricantes para tabletas” significa las sustancias utilizadas en las formulaciones en tableta para reducir la fricción durante la compresión de las tabletas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, estearato de zinc y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

25 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “opacantes para tabletas o cápsulas” significa los compuestos utilizados para conseguir un recubrimiento opaco de las tabletas o de las cápsulas. Puede ser usado solo o en combinación con un colorante. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, dióxido de titanio y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

30 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “agentes de pulido para tabletas” significa los compuestos utilizados para conseguir un brillo atractivo en las tabletas recubiertas. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, cera de carnauba, cera blanca y sus combinaciones y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

35 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “disgregantes para tabletas” significa los compuestos utilizados en formas sólidas de dosificación para promover la disgregación de la masa sólida en partículas más pequeñas que son más fáciles de dispersar o disolver. Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, almidones tal como el almidón de maíz, almidón de papa, almidones pre-gelatinizados y modificados, endulzantes, arcillas como bentonita, celulosa microcristalina (ej. Avicel), carboximetilcelulosa de calcio, celulosa poliacrilina de potasio (ej. Amberlite), alginatos, almidón glicolato sódico, gomas tales como el agar, guar, frijol de algarrobo, karaya, pectina, tragacanto, y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia.

40 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “colorante” significa los compuestos utilizados para colorear preparaciones farmacéuticas sólidas (ej. tabletas). Tales compuestos incluyen, como ejemplo y sin ser limitantes, FDYC Rojo Nro. 3, FDYC Rojo Nro. 20, FDYC Amarillo Nro. 6, FDYC Azul Nro. 2, DYC Verde Nro. 5, DYC Naranja Nro. 5, DYC Rojo Nro. 8, caramelo y óxido férrico, rojo y otros colorantes FDYC y agentes colorantes naturales tales como el extracto de cáscara de uva, polvo rojo de carne, beta-caroteno, annato, carmín, cúrcuma, pimentón y otros materiales conocidos por aquellas personas normalmente versadas en la materia. La cantidad del agente colorante utilizado varía según el color deseado.

45 Tal como es utilizado en la presente invención, el término “saborizantes” significa los compuestos utilizados para conferir sabor y también aroma a las preparaciones farmacéuticas. Tales agentes saborizantes incluyen aceites saborizantes sintéticos y aceites saborizantes aromáticos y/o naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y demás y sus combinaciones. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de pirola, aceite de menta, aceite de clavo de olor, aceite de laurel, aceite de anís, eucaliptus, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de acacia. Otros saborizantes útiles incluyen vainilla, aceite de cítricos incluidos el limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencia de frutas incluyendo manzanas, peras, duraznos, frutillas, frambuesa, cerezas, ciruelas, ananás, damascos y demás. Saborizantes que han sido de particular utilidad incluyen los comercialmente disponibles sabores a naranja, uva, cerezas, goma de mascar y sus mezclas. La cantidad de agente saborizante podría depender de distintos de factores incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los saborizantes serán utilizados en cualquier cantidad deseada por aquellas personas normalmente versadas en la materia. Saborizantes particularmente preferidos son los saborizantes de uva y cereza y de cítricos como la naranja.

Las presentes tabletas pueden también emplear uno o más agentes surfactantes o co-solventes comúnmente conocidos que mejoran la humectación o desintegración del núcleo de la tableta o de los recubrimientos.

Los plastificantes también pueden ser incluidos en las tabletas para modificar las propiedades y características de los polímeros utilizados en los recubrimientos o en el núcleo de las tabletas. Tal como es utilizado en la presente invención, el término "plastificante" incluye todo compuesto capaz de plastificar o suavizar el polímero o el aglutinante utilizado en la invención. El plastificante debería ser capaz de bajar la temperatura de fusión o la temperatura de transición vítrea (temperatura de ablandamiento) del polímero o del aglutinante. Los plastificantes, tales como los PEG de bajo peso molecular, generalmente aumentan el peso molecular promedio de un polímero en el cual están incluidos y es por eso que reducen la temperatura de transición vítrea o temperatura de ablandamiento. Los plastificantes generalmente también reducen la viscosidad de un polímero. Es posible que los plastificantes confieran alguna propiedad física particularmente ventajosa al dispositivo osmótico de la invención.

Los plastificantes útiles en la invención pueden incluir, como ejemplo y sin ser limitantes, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tienen hidroxilos alifáticos, plastificantes del tipo ésteres, éteres glicólicos, polipropilenglicol, polímeros multibloque, polímeros de un solo bloque, polietilenglicol de bajo peso molecular, plastificantes del tipo ésteres de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes pueden también incluir etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, y otros compuestos polietilenglicoles, monopropilenglicol monoisopropil éter, propilenglicol monoetil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monoetil éter, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, dibutylsebacato, acetiltributilcitrato, acetato de trietilo, acetil trietil citrato, citrato de tributilo y glicolato de alilo. Todos estos plastificantes están comercialmente disponibles de proveedores como Aldrich o Sigma Chemical Co. También está contemplado y dentro del alcance de la invención, que una combinación de plastificantes pueda ser utilizada en la presente formulación. Los plastificantes basados en PEG están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos por una variedad de métodos, tales como los descritos en *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY).

Las tabletas de la invención pueden también incluir aceites, por ejemplo aceites no volátiles, tales como aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva; ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico; y ésteres de ácidos grasos tales como etil oleato, isopropil miristato, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. También pueden ser mezclados con alcoholes tal como etanol, isopropanol, hexadecil alcohol, glicerol y propilenglicol; con cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolane-4-metanol; con éteres tales como polietilenglicol 450, con hidrocarburos del petróleo tales como aceite mineral y vaselina; con agua o con mezclas de los mismos; con o sin el agregado de un surfactante farmacéutico apropiado, un agente de suspensión o un agente emulsificante.

Jabones y detergentes sintéticos pueden ser empleados como surfactantes y como vehículos para composiciones detergentes. Jabones adecuados incluyen sales de ácidos grasos de metales alcalinos, amoníaco y trietanolamina. Detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo sulfonatos de alquilo, arilo y olefinas, sulfatos de alquilo, olefinas, éteres y monoglicéridos y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo óxidos de grasas aminadas, ácidos grasos alcanolamidas y copolímeros de poli(oxietileno)-bloque-poli(oxipropileno); y detergentes anfotéricos, por ejemplo alquil beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolino; y sus mezclas.

Varios otros componentes, no listados más arriba, pueden ser agregados a la presente formulación para la optimización del perfil de liberación deseado del agente activo incluyendo, como ejemplo y sin ser limitantes, gliceril monoestearato, naylon, butirato de acetato de celulosa, ácido D,L-poliláctico, 1,6-hexanodiamina, dietilenetriamina, almidones, almidones derivatizados, monoglicéridos acetilados, coacervados de gelatina, poli(estireno-ácido maleico), glicocera, cera de castor, alcohol estearílico, palmitoestearato de glicerol, polietileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, 1,3-metacrilato de butilenglicol, dimetacrilato de etilenglicol e hidrogeles de metacrilatos.

Debe quedar entendido que, los compuestos utilizados en el arte de las formulaciones farmacéuticas generalmente tienen una variedad de funciones o propósitos. Por ello, si un compuesto es aquí mencionado una sola vez o es utilizado aquí para definir más de un término, su propósito o su función no debe ser pensada como si estuviera limitada solamente por el(los) propósito(s) o función(es) mencionada(s).

Con el término "cantidad efectiva" se entiende que, con respecto a productos farmacéuticos, se refiere a una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad de venlafaxina que es suficiente para producir la respuesta terapéutica requerida o deseada, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para producir una respuesta biológica apreciable cuando es administrada a un paciente.

Las tabletas (dispositivos osmóticos) de la invención pueden ser de cualquier forma conocida en el arte de las ciencias farmacéuticas. El dispositivo de la invención puede tener forma de píldora, esfera, tableta, barra, placa, paraboloide de revolución, elipsoide de revolución o similar. Las tabletas pueden también incluir en su superficie marcas, cortes, sellos, letras y/o números con propósito decorativo, identificatorio y/o con otros propósitos.

- Las tabletas (dispositivos osmóticos) de la invención pueden ser preparados de acuerdo con los métodos aquí descritos o con aquellos métodos conocidos en el arte, más específicamente de acuerdo con los métodos descritos en las referencias aquí incorporadas. Por ejemplo, de acuerdo con una técnica de manufactura, la venlafaxina y los excipientes que comprende el núcleo son mezclados en forma de sólidos, semisólidos o gelatinosos, luego humedecidos y tamizados en una malla específica para obtener núcleos no recubiertos. Los núcleos no recubiertos son luego secados en una estufa y comprimidos, por ejemplo, con punzones. Los núcleos comprimidos y no recubiertos son luego recubiertos con una membrana semipermeable. Subsecuentemente la membrana semipermeable que rodea el núcleo debe ser perforada con, por ejemplo, un equipo láser. Finalmente, un recubrimiento externo que contiene el agente antipsicótico es aplicado sobre la membrana semipermeable.
- El recubrimiento externo puede ser aplicado como una cubierta por compresión aunque generalmente es aplicado por pulverización. El recubrimiento por pulverización es más delgado y más liviano que el recubrimiento por compresión, por eso un dispositivo osmótico que incluya una cubierta externa por pulverización es más pequeño que un dispositivo osmótico similar que tenga una cubierta por compresión. Un dispositivo osmótico más pequeño generalmente resulta ser más cómodo para el paciente al tomarlo y por ello es más ventajoso.
- Las tabletas (dispositivos osmóticos) de la invención pueden ser recubiertas con una cubierta de terminación como es comúnmente hecho en el arte para obtener el brillo, color, sabor u otras características estéticas deseadas. Los materiales apropiados para la preparación de la cubierta de terminación son bien conocidos en el arte y se encuentran en las descripciones de muchas de las referencias citadas.
- El dispositivo osmótico de la invención comprende por lo menos un pasaje (poro, agujero o apertura) que comunica el exterior de la pared semipermeable con el núcleo del dispositivo. El pasaje puede ser formado de acuerdo a cualquiera de los métodos conocidos para formar pasajes en una membrana semipermeable. Tales métodos incluyen, por ejemplo, 1) taladrar un agujero a través de la membrana semipermeable con una mecha o un láser, 2) incluir un material soluble en agua en la composición que forma la membrana semipermeable de manera tal que se forma un poro cuando el dispositivo osmótico está en un ambiente acuoso de uso, 3) perforar la membrana semipermeable o 4) emplear un punzón de tabletas que tenga una punta tipo aguja para agujerear la membrana semipermeable. El pasaje puede traspasar la membrana semipermeable y una o más de otras láminas que recubran la membrana semipermeable o se hallen entre la membrana semipermeable y el núcleo. A el(los) pasaje(s) se le(s) puede dar la forma deseada. En algunas realizaciones el pasaje es construido mediante un rayo láser y diseñado de forma oval, elíptica, ranura, hendidura, cruz o círculo.
- Métodos para construir pasajes en membranas semipermeables de dispositivos osmóticos se describen en las patentes US 4,088,864 (Theeuwes y col.), US 4,016,880 (Theeuwes y col.), US 3,916,899 (Theeuwes y col.), US 4,285,987 (Ayer y col.), US 4,783,337 (Wong y col.), US 5,558,879 (Chen y col.), US 4,801,461 (Hamel y col.) y US 3,845,770 (Theeuwes y col.).
- El pasaje preformado, por ejemplo uno fabricado por medios mecánicos, es construido después de que la membrana semipermeable es aplicada al núcleo. El pasaje puede ser construido antes o después de que la cubierta inerte soluble en agua y/o la cubierta externa que contiene droga sean aplicadas sobre la membrana semipermeable.
- Las ventajas del presente sistema sobre sistemas conocidos de administración de venlafaxina en combinación con un agente antipsicótico son un mejor beneficio terapéutico, una manufactura simplificada y un mayor acatamiento del paciente.. Más aún, la presente formulación proveerá un mayor efecto terapéutico cuando sea comparada con la administración de venlafaxina sola.
- Mediante la administración de venlafaxina de modo de liberación controlado y un agente antipsicótico de modo de liberación rápida, el dispositivo osmótico presenta, en forma inesperada, un perfil farmacológico mejorado que incluye menores efectos secundarios, menor requerimiento de droga y/o mayores beneficios terapéuticos comparado con otros métodos o formas de dosificación conocidos.
- El dispositivo osmótico de la invención es útil para el tratamiento de una variedad de desórdenes psicológicos. El dispositivo osmótico puede ser utilizado para el tratamiento de condiciones psicóticas y ansiedad moderada con los antipsicóticos atípicos, sin que concomitantemente se aumente de peso como normalmente se observa durante tales tratamientos, confiriendo un marcado e inesperado beneficio para el paciente. La presente invención además provee una potenciación en el aumento de la concentración de norepinefrina observada como un efecto de la administración de un primer compuesto, por la administración de un segundo compuesto.
- La presente invención es particularmente adecuada para utilizarse en el tratamiento de desórdenes bipolares, manía (estado mixto), desórdenes esquizoafectivos caracterizados por la aparición de episodios depresivos durante el período de la enfermedad, y depresión con rasgos psicóticos. Tales desórdenes pueden, frecuentemente, presentar resistencia al tratamiento con un antipsicótico solo.
- La presente invención es también útil para el tratamiento del síndrome premenstrual y la anorexia nerviosa. Además, la presente invención es útil para el tratamiento de la agresión/violencia que puede estar asociada con algunos desórdenes. Estos desórdenes incluyen, pero no se limitan a, manía, esquizofrenia, desórdenes esquizoafectivos, abuso de drogas, traumatismos craneales y retraso mental.

Las condiciones psicóticas a ser tratadas por el presente dispositivo osmótico incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, desórdenes esquizofrénicos, manía aguda, desórdenes esquizoafectivos y depresión con rasgos psicóticos. Los nombres dados a estas condiciones representan múltiples estados de enfermedad. El siguiente listado ilustra un número de estos estados de enfermedad, muchos de los cuales están clasificados en el libro de texto *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4^{ta} edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM). Los números de código de la DSM para estos estados de enfermedad están listados más abajo, los que se encuentran disponibles, para la conveniencia del lector: esquizofrenia tipo paranoica 295.30, esquizofrenia tipo desorganizada 295.10, esquizofrenia tipo catatónica 295.20, esquizofrenia tipo indiferenciada 295.90, esquizofrenia tipo residual 295.60, desórdenes esquizofrénicos 295.40, desórdenes esquizoafectivos 295.70, desórdenes esquizoafectivos del tipo depresivo 296.24 y depresión mayor con rasgos psicóticos 296.34.

Las psicosis están frecuentemente asociadas con otras enfermedades y condiciones, o son causadas por tales condiciones. Por ejemplo, están asociadas con condiciones neurológicas, condiciones endocrinas, condiciones metabólicas, desbalance hidroelectrolítico, enfermedades hepáticas o renales y desórdenes inmunológicos con compromiso del sistema nervioso. Las psicosis pueden también estar asociadas con el uso o abuso de ciertas drogas. Estas drogas incluyen, pero no se limitan, cocaína, metilfenidato, dexametasona, anfetaminas y sustancias relacionadas, marihuana, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos. Los desórdenes psicóticos pueden también ocurrir en asociación con el retiro de ciertas sustancias. Estas sustancias incluyen, pero no se limitan a, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos. Las realizaciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de las condiciones psicóticas asociadas con cualquiera de estas condiciones.

Los siguientes ejemplos no deben ser considerados exhaustivos sino solamente ilustrativos de unas pocas de las muchas realizaciones consideradas en la presente invención. Los métodos descritos aquí pueden ser utilizados para preparar los dispositivos osmóticos de acuerdo con la presente invención.

EJEMPLO 1 (no de acuerdo con la invención)

Un lote a escala piloto de venlafaxina HCl 75 mg fue preparado mezclando 84,86 g de venlafaxina HCl, 238,83 g de manitol y 25,0 g de povidona. La mezcla fue humectada con una solución de 120,00 ml de alcohol 96°, 22,31 g de polietilenglicol 6000 y 1,50 g de polietilenglicol 400. La mezcla fue granulada y secada entre 40°C a 50°C por tres horas; luego la mezcla fue tamizada y mezclada con 3,00 g de dióxido de sílice coloidal. La mezcla fue homogeneizada y se agregaron 4,50 g de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla final fue comprimida utilizando punzones bicóncavos de 9,25 mm de diámetro. Peso promedio del núcleo: 380,0 mg. Rango de dureza: 7-12 kp.

Una primera composición para cubrir los núcleos fue preparada como sigue: 7,53 g de copolividona, 10,50 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 3,00 g de polietilenglicol 6000 y 3,97 g de dióxido de titanio en alcohol isopropílico. Esta mezcla de polímeros fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener una cubierta en forma de película que pesaba aproximadamente 25 mg.

Una segunda composición para recubrimiento fue preparada como sigue: 27,93 g de acetato de celulosa y 1,47 g de polietilenglicol 400 fueron disueltos en una mezcla de 495,0 ml de cloruro de metileno y 125,0 ml de alcohol metílico. Esta mezcla de polímeros fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener una cubierta en forma de película que pesaba aproximadamente 29,4 mg. Un orificio de 0,50 mm fue perforado a través del recubrimiento en una cara de la tableta.

El último recubrimiento fue preparado por disolución de 9,45 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 6,78 g de copolividona, 2,70 g de polietilenglicol 6000, 3,20 g de dióxido de titanio, 90,00 mg de amarillo de quinolina laca alumínica y 5,40 mg de amarillo ocazo laca alumínica en una mezcla de cloruro de metileno:alcohol 96°C 70:30 v/v (volumen/volumen). Esta mezcla de polímeros fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener una cubierta en forma de película que pesaba aproximadamente 15 mg.

Las tabletas fabricadas de acuerdo con el anterior procedimiento generalmente tendrán la siguiente composición:

Componentes	37,5 mg	75 mg	150 mg
NUCLEO			
Clorhidrato de Venlafaxina	42,430 mg	84,860 mg	169,720 mg
Manitol	119,415 mg	238,830 mg	477,660 mg
Povidona	12,500 mg	25,00 mg	50,000 mg

ES 2 386 804 T3

Polietilenglicol 400	0,750 mg	1,500 mg	3,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,500 mg	3,000 mg	6,000 mg
Polietilenglicol 6000	11,155 mg	22,310 mg	44,620 mg
Estearato de magnesio	2,250 mg	4,500 mg	9,000 mg
Recubrimiento A			
Copolividona	5,420 mg	7,530 mg	11,930 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	7,560 mg	10,500 mg	16,630 mg
Polietilenglicol 6000	2,160 mg	3,000 mg	4,750 mg
Dióxido de titanio	2,860 mg	3,970 mg	6,290 mg
Recubrimiento B			
Acetato de celulosa	23,040 mg	27,930 mg	60,440 mg
Polietilenglicol 400	1,210 mg	1,470 mg	4,130 mg
Recubrimiento C			
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	3,150 mg	6,300 mg	10,080 mg
Copolividona	2,260 mg	4,520 mg	7,230 mg
Polietilenglicol 6000	0,900 mg	1,800 mg	2,880 mg
Dióxido de titanio	1,158 mg	2,136 mg	3,709 mg
Amarillo de quinolina laca aluminica	0,030 mg	0,060 mg	0,095 mg
Amarillo ocaso laca aluminica	0,0018 mg	0,0036 mg	0,0060 mg

EJEMPLO 2

- 5 Un lote a gran escala de tabletas que contienen venlafaxina y risperidona fue preparado mezclando 84,86 g de venlafaxina HCl, 238,83 g de manitol y 25 g de povidona. La mezcla fue humectada con una solución de 120 ml de alcohol 96°, 22,31 g de polietilenglicol 6000 y 1,50 g de polietilenglicol 400. La mezcla fue granulada y secada entre 40°C a 50°C por tres horas; luego la mezcla fue tamizada y mezclada con 3,00 g de dióxido de sílice coloidal. La mezcla fue homogeneizada y se agregaron 4,50 g de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla final fue comprimida utilizando punzones bicóncavos de 9,25 mm de diámetro. Peso promedio del núcleo: 380,0 mg. Rango de dureza: 7-12 kp.
- 10 Una primera composición para cubrir los núcleos fue preparada como sigue: 7,53 g de copolividona, 10,50 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 3,00 g de polietilenglicol 6000 y 3,97 g de dióxido de titanio en alcohol isopropílico. Esta mezcla de polímeros fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener una cubierta en forma de película que pesaba aproximadamente 25 mg.
- 15 Una segunda composición para recubrimiento fue preparada como sigue: 27,93 g de acetato de celulosa y 1,47 g de polietilenglicol 400 fueron disueltos en una mezcla de 495 ml de cloruro de metileno y 125 ml de alcohol metílico. Esta mezcla de polímeros fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener una cubierta en forma de película que pesaba aproximadamente 29,4 mg. Un orificio de 0,5 mm fue perforado a través del recubrimiento en una cara de la tableta.
- 20 La tercera composición fue preparada disolviendo 4,39 g de copolividona, 3,94 g de dióxido de titanio, 14,17 g de talco y 9,00 mg de azul brillante laca aluminica en alcohol isopropílico.
- Esta mezcla de polímeros fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener una cubierta en forma de película que pesaba aproximadamente 15 mg.
- 25 La cubierta externa de liberación rápida, fue preparada mezclando 5,00 g de risperidona, 381,00 g de celulosa microcristalina, 32,00 g de povidona, 20,50 g de crospovidona y 3,00 g de dióxido de sílice coloidal. La mezcla fue homogeneizada y luego se agregaron 8,50 g de estearato de magnesio como lubricante. Esta mezcla de polímeros

ES 2 386 804 T3

fue comprimida sobre las tabletas recubiertas utilizando punzones bicóncavos de 14,0 mm de diámetro. Peso de la cubierta: 450 mg. Rango de dureza: 8-12 kp.

5 El último recubrimiento fue preparado mezclando 22,68 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 6,47 g de polietilenglicol 6000, 8,31 g de dióxido de titanio y 45,00 mg de rojo Ponceau laca alumínica en una mezcla de cloruro de metileno:alcohol 96°C 70:30 v/v (volumen/volumen). Esta mezcla de polímeros fue pulverizada sobre las tabletas en una paila convencional para obtener una cubierta en forma de película que pesaba aproximadamente 25 mg.

Las tabletas fabricadas de acuerdo con el anterior procedimiento generalmente tendrán la siguiente composición:

Núcleo	
Clorhidrato de Venlafaxina	84,860 mg
Manitol	238,830 mg
Povidona	25,00 mg
Polietilenglicol 400	1,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,000 mg
Polietilenglicol 6000	22,310 mg
Estearato de magnesio	4,500 mg
Recubrimiento A	
Copolividona	7,530 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	10,500 mg
Polietilenglicol 6000	3,000 mg
Dióxido de titanio	3,970 mg
Recubrimiento B	
Acetato de celulosa	27,930 mg
Polietilenglicol 400	1,470 mg
Recubrimiento C	
Copolividona	2,925 mg
Dióxido de titanio	2,625 mg
Talco	9,444 mg
Azul brillante laca alumínica	0,006 mg
Recubrimiento D	
Risperidona	5,000 mg
Celulosa microcristalina	381,000 mg
Povidona	32,000 mg
Crospovidona	20,500 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,000 mg
Estearato de magnesio	8,500 mg
Recubrimiento E	
Hidroxipropilcelulosa 2910	15,120 mg

Polietilenglicol 6000	4,310 mg
Dióxido de titanio	5,540 mg
Rojo Ponceau laca aluminica	0,030 mg

EJEMPLO 3

Se utilizó el siguiente método general para administrar el nuevo dispositivo osmótico a pacientes humanos y para evaluar su eficacia respecto de las cápsulas EFFEXOR XR. La biodisponibilidad del dispositivo osmótico se evaluó en un estudio farmacocinético con un diseño de dos períodos, cruzado, randomizado en dosis única, con un período de lavado de una semana utilizando EFFEXOR XR como producto control. Para ello se dividieron al azar 12 voluntarios sanos hospitalizados (no fumadores, de entre 21 y 50 años) en dos grupos iguales. En el primer período el primer grupo recibió la formulación del Ejemplo 1 (75 mg de venlafaxina) y el segundo grupo recibió la formulación control, treinta minutos después de un desayuno normal. Después del período de lavado el primer grupo recibió la formulación control y el segundo grupo la formulación del Ejemplo 1 durante el segundo período. Se tomaron muestras de sangre periódicamente entre la hora 0 hasta 48 horas posteriores a la administración y se obtuvieron inmediatamente alícuotas de plasma y se almacenaron a -20°C para su posterior análisis por HPLC para determinar el contenido de VFX. A partir de las curvas de concentración en plasma para cada formulación y cada voluntario se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos: área bajo la curva de 0-48 hs (ABC_{0-t}) y extrapolada a tiempo infinito (ABC_{0-inf}); concentración máxima de VFX en plasma (C_{max}) y tiempo para alcanzar el C_{max} (T_{max}). La seguridad se evaluó con exámenes físicos, determinación de signos vitales y registro de eventos adversos. Las comparaciones estadísticas se efectuaron usando la técnica de Análisis de Varianza (ANOVA) para el diseño cruzado. Se calcularon además para cada parámetro las medias geométricas y los intervalos de confianza de 90% clásicos para los cocientes (test/control) de las medias a fin de evaluar la bioequivalencia.

EJEMPLO 4 (no de acuerdo con la invención)

La siguiente formulación general fue utilizada para fabricar un dispositivo osmótico de acuerdo con el ejemplo 1, que posea un perfil de disolución similar al revelado en la fig. 1 y provee un perfil plasmático similar al revelado en la fig. 2.

Componentes	Cantidad (mg)
Núcleo	
Venlafaxina (Sal o forma libre)	10-500
Osmoagente	350 - 500
Aglutinante	15 - 100
Plastificante (de más bajo peso molecular)	0,1 - 50
Deslizante	0,1 - 12
Plastificante (de más alto peso molecular)	5 - 60
Lubricante	2 - 15
Recubrimiento A	
Primer polímero soluble en agua	8 - 15
Segundo polímero soluble en agua	5 - 25
Plastificante (de alto peso molecular)	0,2 - 4
Opacante	0,1 - 12
Recubrimiento B	
Ester de celulosa	40 - 75

ES 2 386 804 T3

Plastificante (de bajo peso molecular)	0,5 - 13
Recubrimiento C	
Segundo polímero soluble en agua	5 - 30
Tercer polímero soluble en agua	3 - 15
Plastificante (de alto peso molecular)	1 - 6
Opacante	2 - 8
Primer colorante	0,01 - 0,1
Segundo colorante	0,001 - 0,05

EJEMPLO 5

La siguiente formulación general fue utilizada para fabricar un dispositivo osmótico de acuerdo con el ejemplo 2, que posee un perfil de disolución similar al revelado en la fig. 1 y provee un perfil plasmático similar al revelado en la fig. 2.

5

Componentes	Cantidad (mg)
Núcleo	
Venlafaxina (sal o forma libre)	10-500
Osmoagente	175 - 250
Aglutinante	7,5 - 50
Plastificante (de más bajo peso molecular)	0,1 - 25
Deslizante	0,1 - 6
Plastificante (de más alto peso molecular)	2,5 - 30
Lubricante	1 - 7,5
Recubrimiento A	
Primer polímero soluble en agua	4 - 7,5
Segundo polímero soluble en agua	2,5 - 12,5
Plastificante (de alto peso molecular)	0,1 - 2
Opacante	0,1 - 6
Recubrimiento B	
Ester de celulosa	20 - 37,5
Plastificante (de bajo peso molecular)	0,1 - 6,5
Recubrimiento C	
Primer polímero soluble en agua	0,5 - 5
Primer opacante	0,1 - 10
Segundo opacante	1,0 - 15
Colorante	0,001 - 0,05

ES 2 386 804 T3

Recubrimiento D	
Risperidona	0,25 - 20
Sustancia de relleno	280 - 500
Aglutinante	15 - 60
Disgregante	12 - 70
Deslizante	0,1 - 9
Lubricante	0,5 - 12
Recubrimiento E	
Segundo polímero soluble en agua	8 - 30
Plastificante (de alto peso molecular)	0,5 - 8
Opacante	2 - 10
Colorante	0,01 - 0,5

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo osmótico para la liberación de venlafaxina (VFX) y un agente antipsicótico que comprende:
un núcleo de liberación controlada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de venlafaxina y por lo menos un agente osmótico u osmopolímero;
- 5 una membrana semipermeable que rodea el núcleo y posee un pasaje que la atraviesa; y
un recubrimiento externo de liberación rápida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antipsicótico;
- 10 donde el núcleo provee una liberación controlada de venlafaxina y al menos 80% de la venlafaxina es liberada dentro de las 13 horas después de la exposición del dispositivo osmótico a una solución acuosa y donde, el recubrimiento externo provee una liberación rápida del agente antipsicótico, y por lo menos el 75% del agente antipsicótico es liberado dentro de una hora después de la exposición del dispositivo osmótico a una solución acuosa.
2. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde el recubrimiento externo es aplicado pulverizando una composición sobre la membrana semipermeable.
- 15 3. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde la recubrimiento externo es comprimido sobre y rodeando la membrana semipermeable.
4. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde al menos 75% del agente antipsicótico es liberado dentro de los 40 minutos y al menos aproximadamente 60% de la venlafaxina es liberada dentro de las 12 horas después de la administración.
- 20 5. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde la liberación de al menos uno de los agentes, la venlafaxina y el agente antipsicótico, tienen un comienzo retrasado.
6. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde el agente antipsicótico es seleccionado del grupo formado por risperidona, olanzapina, clozapina, sertindole, ziprasidona, quetiapina, sulpirida, pimozida clotiapina, molindona, loxapina, trifluoperazina, haloperidol, flupentixol, clorpromazina, clorprotixeno, clopexitol, droperidol, perfenazina, flufenazina, litio, mesoridazina, spiperone, promazina, proclorperazina, tioridazina, tiotixeno, triflupromazina y racloprida.
- 25 7. El dispositivo osmótico de la reivindicación 6, donde la venlafaxina es administrada una vez por día a una dosis de 10-500 y el agente antipsicótico es administrado una vez por día a una dosis de: a) risperidona- 5 a 10 mg por día; b) olanzapina- 5 a 20 mg, 0,25-50 mg, 1-30 mg, o 1-25 mg por día; c) clozapina- 100 a 400 mg, 12,5-900 mg, o 150-450 mg por día; d) sertindol- 15 a 20 mg por día o 0,0001 a 1,0 mg/kg de peso corporal por día; e) ziprasidona- 80 a 160 mg, 5 a 500 mg, o 50 a 100 mg por día; f) quetiapina- 150 a 600 mg o 1,0-40 mg/kg de peso corporal por día; g) sulpirida- 50 a 100 mg por día; h) pimozida- 2 a 4 mg por día o i) clotiapina- 40 mg por día.
- 30 8. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde el dispositivo osmótico libera el agente antipsicótico en el tracto gastrointestinal superior y la venlafaxina en el tracto gastrointestinal medio a bajo.
- 35 9. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde el dispositivo osmótico provee una C_{max} de venlafaxina de 17-23 ng/ml de plasma en un mamífero.
10. El dispositivo osmótico de la reivindicación 9, donde el dispositivo osmótico provee un T_{max} de venlafaxina de 7-11 horas.
- 40 11. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde el dispositivo osmótico provee una C_{max} de venlafaxina de 20-27 ng/ml de plasma en un mamífero.
12. El dispositivo osmótico de la reivindicación 11, donde el dispositivo osmótico provee un T_{max} de venlafaxina de 3,5-8,5 horas.
13. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde el dispositivo osmótico provee un perfil de disolución de venlafaxina como el siguiente:

45

Tiempo (h)	Liberado Promedio (%)	DE (%)
0	0	0

ES 2 386 804 T3

Tiempo (h)	Liberado Promedio (%)	DE (%)
0,5	0,13	0,44
1	1,43	1,93
2	10,61	8,37
4	40,48	5,44
6	54,27	4,78
8	63,13	4,67
10	66,59	3,36
12	71,44	5,81
14	76,09	5,92
16	77,65	6,58
20	84,94	6,58
24	≥89,43	6,48

14. El dispositivo osmótico de la reivindicación 13, donde el dispositivo osmótico provee un perfil de concentración plasmática de venlafaxina de una dosis única en un mamífero como el siguiente:

Tiempo (h)	Concentración Plasmática Promedio de venlafaxina (ng/ml)	E.E.M.
0	0	0
0,5	0,2	0,2
1	1	0,4
2	6	1,6
4	21,2	3,1
6	22,6	3,3
8	21,3	4,0
10	16,8	2,9
12	15,4	3,3
14	13,4	2,8
16	9,6	1,5
20	8,9	2,5
24	6,5	1,5
28	4,6	1,1
32	3,7	1,0
36	3,1	0,9
48	1,3	0,3

15. El dispositivo osmótico de la reivindicación 1, donde el dispositivo osmótico además comprende un primer recubrimiento soluble en agua entre en núcleo y la membrana semipermeable.

16. El dispositivo osmótico de la reivindicación 15, que comprende los siguientes componentes en las cantidades aproximadas indicadas:

Componentes	Cantidad (mg)
<i>Núcleo</i>	
Venlafaxina (sal o forma libre)	10 - 500
Osmoagente	350 - 500
Aglutinante	15 - 100
Plastificante (de bajo peso molecular)	0,1 - 50
Plastificante (de alto peso molecular)	5 - 60
<i>Primer recubrimiento soluble en agua</i>	
Primer polímero soluble en agua	8 - 15
Segundo polímero soluble en agua	5 - 25
Plastificante	0,2 - 4
<i>Membrana semipermeable</i>	
Ester de celulosa	40 - 75
Plastificante (de bajo peso molecular)	0,5 - 13
<i>Recubrimiento externo</i>	
Segundo polímero soluble en agua	5 - 30
Tercer polímero soluble en agua	3 - 15
Plastificante (de alto peso molecular)	1 - 6

5

17. El dispositivo osmótico de la reivindicación 15, que además comprende un segundo recubrimiento soluble en agua entre la membrana semipermeable y el recubrimiento externo y un recubrimiento exterior opcional de terminación.

10 18. El dispositivo osmótico de la reivindicación 17, que comprende los siguientes componentes en las cantidades aproximadas indicadas:

Componentes	Cantidad (mg)
<i>Núcleo</i>	
Venlafaxina (Sal o forma libre)	10 – 500
Osmoagente	175 - 250
Aglutinante	7,5 - 50
Plastificante (de bajo peso molecular)	0,1 - 25
Plastificante (de alto peso molecular)	2,5 - 30

Primer recubrimiento soluble en agua

Primer polímero soluble en agua	4 - 7,5
Segundo polímero soluble en agua	2,5 - 12,5
Plastificante (de alto peso molecular)	0,1 - 2

Membrana semipermeable

Ester de celulosa	20 - 37,5
Plastificante (de bajo peso molecular)	0,1 - 6,5

Segundo recubrimiento soluble en agua

Primer polímero soluble en agua	0,5 - 5
Primer opacante	0,1 - 10
Segundo opacante	1,0 - 15

Recubrimiento externo

Risperidona	0,25 - 20
Sustancia de relleno	280 - 500
Aglutinante	15 - 60
Disgregante	12 - 70

Recubrimiento exterior opcional de terminación

Segundo polímero soluble en agua	8 - 30
Plastificante (de alto peso molecular)	0,5 - 8

19. El uso de un dispositivo osmótico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad y/o psicosis en un mamífero.

5 20. Una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una primera composición de liberación controlada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de venlafaxina, y una segunda composición de liberación rápida que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antipsicótico, donde la forma de dosificación provee una liberación controlada de venlafaxina y una liberación rápida del agente antipsicótico y

10 donde al menos 60% de la venlafaxina es liberada dentro de las 12 horas después de la exposición de la forma de dosificación a una solución acuosa, y al menos 75% del agente antipsicótico es liberado dentro de la hora después de la exposición de la forma de dosificación a una solución acuosa.

21. La forma de dosificación de la reivindicación 20, donde la liberación de venlafaxina tiene un comienzo retrasado.

15 22. La forma de dosificación de la reivindicación 20, donde la forma de dosificación libera el agente antipsicótico en la región superior del tracto gastrointestinal y la venlafaxina en el tracto gastrointestinal medio a bajo de un animal al cual se ha administrado oralmente.

23. La forma de dosificación de la reivindicación 20, donde la forma de dosificación provee un C_{max} de venlafaxina de 17-23 ng/ml de plasma cuando es administrada oralmente a un mamífero.

24. La forma de dosificación de la reivindicación 23, donde la forma de dosificación provee un T_{max} de venlafaxina de 7-11 horas después de la administración oral.

20 25. La forma de dosificación de la reivindicación 20, donde la forma de dosificación provee un perfil de disolución de venlafaxina cuando es expuesta en un ambiente acuoso como el siguiente:

Tiempo (h)	Liberada (%)	DE (%)
------------	--------------	--------

ES 2 386 804 T3

1	7,2	1,3
3	23,6	0,5
5	43,3	2,1
7	59,0	2,3
9	69,7	2,1
11	77,0	1,8
13	81,8	1,7
15	84,7	1,7
19	88,1	1,4
23	≥90,8	1,5

26. La forma de dosificación de la reivindicación 20, donde la forma de dosificación provee una C_{max} de venlafaxina de 20-27 ng/ml de plasma cuando es administrada oralmente a un mamífero.

27. La forma de dosificación de la reivindicación 26, donde la forma de dosificación provee un T_{max} de venlafaxina de 3,5-8,5 horas luego de su administración oral.

28. La forma de dosificación de la reivindicación 20, donde la forma de dosificación provee un perfil de concentración plasmática de venlafaxina de dosis única en un mamífero como el siguiente:

Tiempo (h)	Concentración plasmática promedio de venlafaxina (ng/ml)	E.E.M.
0	0,0	0,0
0,5	0,3	0,2
1	0,4	0,2
2	3,2	0,8
4	13,9	2,6
6	17,5	2,5
8	18,7	2,7
10	18,8	2,9
12	16,7	2,5
14	15,8	2,7
16	11,8	2,0
20	8,6	1,7
24	6,6	1,1
28	5,7	1,5
32	3,4	0,7
36	2,2	0,5
48	1,7	0,5

29. El dispositivo osmótico de la reivindicación 20, donde el dispositivo osmótico provee un perfil de concentración plasmática de venlafaxina de dosis única en un mamífero como el siguiente:

Tiempo (h)	Concentración Plasmática Promedio de venlafaxina (ng/ml)	E.E.M.
0	0	0
0,5	0,2	0,2
1	1	0,4
2	6	1,6
4	21,2	3,1
6	22,6	3,3
8	21,3	4,0
10	16,8	2,9
12	15,4	3,3
14	13,4	2,8
16	9,6	1,5
20	8,9	2,5
24	6,5	1,5
28	4,6	1,1
32	3,7	1,0
36	3,1	0,9
48	1,3	0,3

5 30. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 20-29, donde el agente antipsicótico es seleccionado del grupo consistente en risperidona, olanzapina, clozapina, sertindol, ziprasidona, quetiapina, sulpiride, pimozida, clotiapina, molindona, loxapina, trifluoperazina, haloperidol, flupentixol, clorpromazina, clorprotixeno, clopentixol, droperidol, perfenazina, flufenazina, litio, mesoridazina, spiperone, promazina, proclorperazina, tioridazina, tiotixeno, triflupromazina y racloprida.

10 31. El uso de la forma de dosificación de liberación controlada de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 20-30, donde el agente antipsicótico es seleccionado del grupo consistente en risperidona, olanzapina, clozapina, sertindol, ziprasidona, quetiapina, sulpiride, pimozida, clotiapina, molindona, loxapina, trifluoperazina, haloperidol, flupentixol, clorpromazina, clorprotixeno, clopentixol, droperidol, perfenazina, flufenazina, litio, mesoridazina, spiperone, promazina, proclorperazina, tioridazina, tiotixeno, triflupromazina y racloprida para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad y/o psicosis en un mamífero.

15

FIG. 1

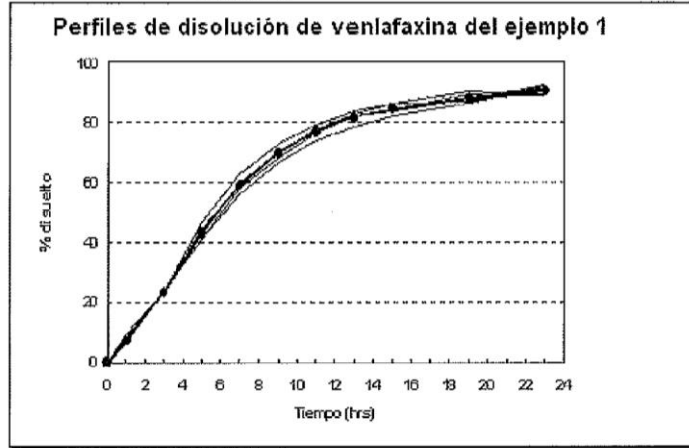


FIG. 2

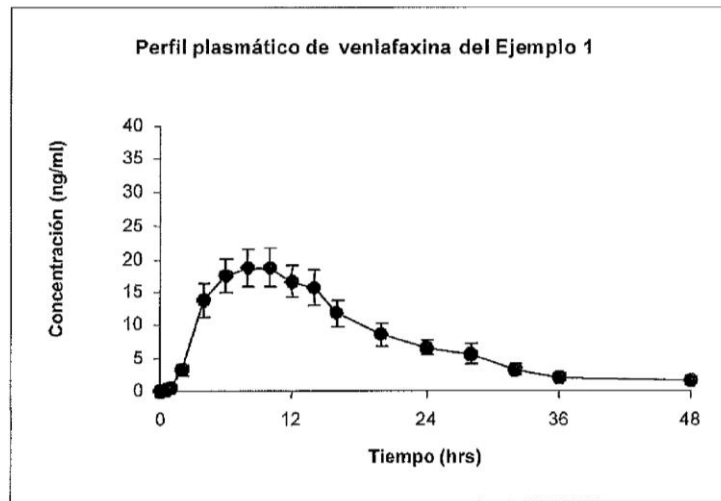


FIG. 3

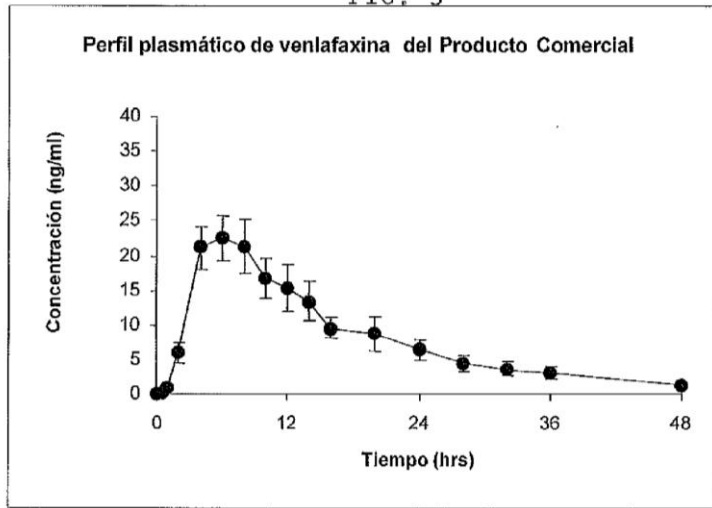


FIG. 4

