

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 267**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)	
A61K 9/30	(2006.01)	
A61K 31/135	(2006.01)	
A61K 31/137	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
A61P 9/12	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	
A61K 9/20	(2006.01)	
A61K 9/24	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2007** **E 07816581 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013** **EP 2085078**

54 Título: **Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada de fármacos muy permeables y su procedimiento de preparación**

30 Prioridad:

16.10.2006 CN 200610140521

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2014

73 Titular/es:

COSCI MED-TECH CO. LTD. (100.0%)
15/F Building A, Techart Plaza, No. 30 XueYuan
Road
Haidian District, Beijing 100083 , CN

72 Inventor/es:

WANG, JINGANG y
JIANG, HAISONG

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 446 267 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

Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada de fármacos muy permeables y su procedimiento de preparación.

Campo técnico

La presente invención se refiere a comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada de fármacos muy permeables y a su procedimiento de preparación. Los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada no necesitan ser perforados por láser, sino que proporcionan porosidad controlada para la liberación de fármacos añadiendo una cantidad adecuada de agentes formadores de poros a la membrana semipermeable. Esto no sólo simplifica el procedimiento de preparación, y reduce enormemente el coste de producción, sino también incrementa la seguridad de la preparación. En formas de realización específicas, la presente invención se refiere a comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada que comprenden venlafaxina o metoprolol o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la técnica

En 1955, dos investigadores australianos, Rose y Nelson, desarrollaron una bomba osmótica para la administración a ganados. En los años 1970, la bomba osmótica fue simplificada por Alza Co. En 1974, Theeuwes desarrolló una bomba osmótica de una sola cámara, que era una forma simple de un comprimido revestido normal al que se le perfora un lado. De este modo, la bomba osmótica se convirtió en una forma de dosificación que se pudo usar en clínica, y por lo tanto se desarrolló una serie de formas de dosificación de comprimidos de bomba osmótica controlados de una sola cámara. A partir de los años 1980, la modificación y desarrollo de la bomba osmótica nunca se detuvo. A fin de preparar fármaco insoluble en una bomba osmótica, o para preparar fármaco con buena solubilidad en agua pero que no produce por sí mismo una presión osmótica en una bomba osmótica, se desarrolló una bomba osmótica de dos capas de una sola cámara. A fin de liberar de forma estable el fármaco, se desarrolló una bomba osmótica de cámara doble. Para que se pudiese adaptar al ritmo circadiano del cuerpo humano, se desarrolló una bomba osmótica de liberación con el tiempo, etc.

El documento US nº 6.046.177 describe un dispositivo de suministro osmótico en el que a) el núcleo comprende un agente activo (no venlafaxina), un potenciador de la permeación (mezcla física de lactosa y fructosa, PEG), un auxiliar de permeación (mezcla física de lactosa y fructosa), b) el revestimiento revela una membrana semipermeable con un agente formador de poros (lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, manosa, α -hidroxiácidos tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, contraiones de haluro, etc., también hidroxipropilcelulosa, PEG en un porcentaje de 11% en peso).

El documento US 2005008702 también se refiere a un dispositivo de suministro osmótico con un núcleo que comprende un agente activo (no venlafaxina), un potenciador de la permeación (cloruro de sodio, cloruro de potasio, azúcar, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol (peso molecular medio ponderal 380-3700), propilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa). No se menciona un auxiliar de permeación. El revestimiento incluye una membrana semipermeable con un agente formador de poros (polisacáridos, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos, sales de metales de transición). La membrana semipermeable se rompe durante el uso del dispositivo para formar una segunda abertura alejada, de manera que se incrementa la velocidad de liberación.

Existe una serie de defectos en la preparación de comprimidos de bomba osmótica controlados mediante el procedimiento de perforación con láser, por ejemplo (1) un coste elevado: un dispositivo para perforar con láser cuesta alrededor de un millón de yuanes; además, un dispositivo de láser de dióxido de carbono habitual puede generar sólo una excitación durante 5×10^5 veces en su vida útil, si se perfora un comprimido sólo una vez, un tubo de láser sólo se puede usar 2 a 3 lotes de los fármacos; el coste y la carga de mantenimiento del dispositivo son bastante caros; (2) un bajo rendimiento y una gran intensidad de trabajo: la perforación con láser tiene inevitablemente los problemas de una falta de perforación (en el caso de los comprimidos que no son fuertemente atenazados por un colector y que se caen), la sobreperforación (en el caso de los comprimidos que no son retirados del lugar de perforación a tiempo por una barredora), la profundidad de la perforación es insuficiente (en el caso de energía de láser reducida) para penetrar la membrana semipermeable, posición errónea de la perforación, etc., resultando así un rendimiento relativamente bajo. Puesto que no hay un procedimiento actualmente para seleccionar automáticamente bombas osmóticas no calificadas, los comprimidos que tienen problemas de falta de perforación, sobreperforación, posición errónea de perforación y profundidad insuficiente de perforación, se deben identificar manualmente durante la producción. Esto es un trabajo que consume bastante tiempo e implica un gran esfuerzo. En general, un lote de muestras incluye 2×10^5 comprimidos, y el trabajo de identificar manualmente comprimidos no cualificados requiere 7 días para lograrlo, lo que implica una intensidad bastante grande de trabajo.

Aunque el diseño de la bomba osmótica es muy ingenioso, diversas deficiencias, por ejemplo demasiados procedimientos implicados en su producción industrializada, requisitos estrictos sobre los índices de control de cada procedimiento, gran dificultad implicada en la producción, período prolongado de producción, coste elevado, y tasa elevada de rechazos, restringen seriamente la extensión del producto de bomba osmótica. Como se puede observar

a partir del curso de desarrollo de la bomba osmótica, la industrialización de la bomba osmótica se acelera a cada momento de simplificación en la estructura y procedimiento de bomba osmótica, y así el desarrollo de la bomba osmótica que tiene una estructura simple, poca dificultad en la producción industrializada, y un coste bajo de producción, es una tendencia importante en el campo.

5

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada que no necesitan ser perforados por láser, y su procedimiento de preparación. Esta invención no sólo simplifica el procedimiento de preparación, y reduce enormemente el coste de producción, sino también incrementa la seguridad de la preparación.

10

A fin de lograr el objeto anterior, la presente invención adopta una solución técnica según la reivindicación 1.

15

La película delgada está presente preferentemente en una cantidad de 3-6% en peso del comprimido.

En cuanto a los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, el agente formador de poros en ellos se selecciona de entre el grupo que consiste en polietilenglicol (que tiene un peso molecular de 2000-6000), hidroxipropilcelulosa, azúcar micronizada, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, y sus mezclas, preferentemente polietilenglicol.

20

El agente principal usado aquí incluye venlafaxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25

En cuanto a los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, el material formador del relleno en la membrana semipermeable se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, resina poliacrílica, y sus mezclas, preferentemente acetato de celulosa.

30

En cuanto a los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, el potenciador de la permeación se selecciona de entre el grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, lactosa, sorbitol, y sus mezclas, preferentemente cloruro de sodio o manitol.

35

En cuanto a los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, la membrana semipermeable puede comprender además un plastificante seleccionado de entre el grupo que consiste en citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ftalatos, polietilenglicol 4000, y sus mezclas, preferentemente sebacato de dibutilo.

40

En cuanto a los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, el auxiliar de permeación en el núcleo se selecciona de entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, ácido algínico, alginato, alginato de propilenglicol, polietilenglicol, y sus mezclas, preferentemente celulosa microcristalina, ácido algínico o alginato de propilenglicol.

45

En cuanto a los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, el núcleo puede comprender además un lubricante seleccionado de entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, monoestearato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, monoestearato de polioxietileno, monolaurato de sacarosa, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, dodecilsulfato de magnesio, saponita, y sus mezclas, preferentemente estearato de magnesio.

50

Durante la preparación del núcleo, los materiales en mezcla se pueden granular mediante un procedimiento húmedo o un procedimiento seco. En el procedimiento húmedo, se usa como aglutinante agua o etanol anhidro, isopropanol, etanol, una mezcla de etanol o isopropanol y agua.

55

En cuanto a los materiales auxiliares mencionados anteriormente, tales como el potenciador de la permeación, auxiliar de permeación, material formador de película, plastificante y lubricante, se pueden seleccionar adecuadamente según el efecto de liberación y la propiedad y uso concreto del fármaco, etc. Después de leer el contenido descrito en la presente invención, una persona experta en la técnica podría determinar sus cantidades adecuadas para experimentación convencional.

60

En una forma de realización específica de la presente invención, En cuanto a los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada, si se desea, pueden comprender además una película delgada dispuesta a modo de revestimiento sobre la membrana semipermeable, y, como alternativa, la película delgada puede comprender además un agente principal. Usando un material de película farmacéuticamente convencional, por ejemplo un material formador de película tal como hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad y resina poliacrílica, un plastificante tal como citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ftalatos y polietilenglicol 4000, una película delgada que comprende un agente principal se reviste sobre la membrana semipermeable mediante una técnica de revestimiento de películas convencional, para proporcionar un fármaco para liberación lenta, y lograr de ese modo un efecto de curado rápido.

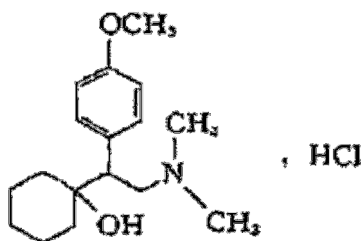
65

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, que comprende las etapas siguientes: (1) mezclar una venlafaxina y materiales auxiliares para el núcleo, granular y comprimir para preparar el núcleo; (2) formular los materiales para la membrana semipermeable con acetona, etanol o isopropanol (preferentemente isopropanol al 90%) para obtener una disolución de revestimiento, colocar el núcleo preparado en la etapa (1) en una máquina de revestimiento, revestir el núcleo con la disolución de revestimiento hasta que la membrana semipermeable represente del 10 al 35% en peso del núcleo, y después retirar los comprimidos revestidos y volatilizar el disolvente hasta sequedad. En una forma de realización preferida, cuando se reviste la membrana semipermeable, la temperatura del aire a la salida se controla por debajo de 25°C, la temperatura del aire en la entrada se controla por debajo de 35°C, y la temperatura del material se controla entre 25 y 30°C.

Si se desea, el procedimiento mencionado anteriormente puede comprender además una etapa de colocar los comprimidos revestidos con la membrana semipermeable, preparados en la etapa (2), en una máquina de revestimiento, y revestirlos con una disolución de revestimiento de película delgada, para obtener de ese modo comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada que comprenden además en la membrana semipermeable una película delgada que comprende un agente principal. La película delgada que comprende un agente principal, en porcentajes en peso, comprende preferentemente 20-40% de un agente principal, 50-80% de un material formador de película, y 5-10% de un plastificante. Además, la cantidad de agente principal en la película delgada que comprende un agente principal es 10-20% de la cantidad del agente principal en el núcleo.

En una forma de realización específica de la presente invención, el agente principal es preferentemente venlafaxina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, particularmente de forma preferible hidrocloreto de venlafaxina.

El hidrocloreto de venlafaxina tiene el nombre químico: hidrocloreto de $(\pm)$ -1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, y se expresa mediante la siguiente fórmula:



Venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT)-norepinefrina (NE), y tiene efecto antidepresivo al inhibir de forma notable la recaptación de 5-HT y NE. Venlafaxina puede potenciar la actividad de ciertos neurotransmisores en el sistema nervioso neutro humano. La venlafaxina, y su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina (ODV), puede inhibir de forma eficaz la recaptación de 5-HT y NE, y también tiene un cierto efecto inhibidor sobre la recaptación de dopamina. Este fármaco es aplicable a diversos tipos de depresiones, incluyendo depresión acompañada con ansiedad, y trastornos de ansiedad universales.

La dosis inicial recomendada de venlafaxina en clínica es 75 mg/día, una vez por día, y, si es necesario, dicha dosis se puede incrementar gradualmente hasta 225 mg/día (mediante un incremento de 75 mg/día una vez, en un intervalo de tiempo no menor que 4 días). La dosis inicial para pacientes con disfunción hepática se reduce en un 50%, y para ciertos pacientes es necesaria la individualización de la dosis. La dosis total administrada cada día a los pacientes con disfunción hepática se reduce en un 25-50%. La administración a pacientes seniles se lleva a cabo de forma individual, y se debe prestar atención especial cuando se incrementa la dosis administrada a los mismos.

Como una de las formas de realización de los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, la presente invención proporciona comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada de hidrocloreto de venlafaxina, que consisten en un núcleo, una membrana semipermeable y opcionalmente una película delgada que comprende un agente principal dispuesta a modo de revestimiento sobre la membrana semipermeable, en los que el núcleo comprende, en porcentaje en peso, 25-50% de hidrocloreto de venlafaxina, 10-35% de un potenciador de la permeación, 20-40% de un auxiliar de permeación y 0,5-1% de un lubricante, la membrana semipermeable comprende, en porcentaje en peso, 50-70% de un material formador de película, 20-45% de un agente formador de poros y 3-10% de un plastificante, y la membrana semipermeable está presente en una cantidad de 10-35% en peso del núcleo; si el comprimido comprende además una película delgada que comprende un agente principal, la película delgada que comprende un agente principal comprende, en porcentaje en peso, 20-40% de hidrocloreto de venlafaxina, 50-80% de un material formador de película, y 5-10% de un plastificante, y el peso de hidrocloreto de venlafaxina en la película delgada que comprende un agente principal es 10-20% del peso de hidrocloreto de venlafaxina en el núcleo.

En una forma de realización específica del comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada mencionado

anteriormente de venlafaxina, el núcleo comprende hidrocloreto de venlafaxina, celulosa microcristalina, cloruro de sodio y estearato de magnesio, la membrana semipermeable comprende acetato de celulosa, polietilenglicol (6000) y sebacato de dibutilo, y la película delgada que comprende un agente principal opcional comprende hidrocloreto de venlafaxina, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol (4000); y los comprimidos se preparan mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes: (1) preparar el núcleo – mezclando uniformemente hidrocloreto de venlafaxina, cloruro de sodio y una parte de celulosa microcristalina, granular la mezcla resultante, mezclar uniformemente los gránulos resultantes con la celulosa microcristalina restante y el estearato de magnesio, y poner en forma de comprimidos; (2) revestir el núcleo – disolver acetato de celulosa, polietilenglicol 6000 y sebacato de dibutilo con un disolvente apto para obtener una disolución de revestimiento, colocar el núcleo preparado en la etapa (1) en una máquina de revestimiento, revestir el núcleo con la disolución de revestimiento, después retirar los comprimidos revestidos y volatilizar el disolvente hasta sequedad; (3) revestir opcionalmente los comprimidos revestidos con una película delgada que comprende un agente principal – disolver hidrocloreto de venlafaxina, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol 4000 con un disolvente apto para obtener una disolución de revestimiento de película delgada que comprende un agente principal, colocar los comprimidos revestidos obtenidos en la etapa (2) en una máquina de revestimiento, revestirlos con la disolución de revestimiento de película delgada que comprende un agente principal, después retirar los comprimidos revestidos y volatilizar el disolvente hasta sequedad.

Se encuentra sorprendentemente en la presente invención que los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada de la presente invención no necesitan ser perforados, sino que forman poros continuos para la liberación del fármaco usando una cantidad relativamente grande de agentes formadores de poros, para evitar de ese modo una serie de defectos asociados con la preparación de una bomba osmótica controlada mediante un procedimiento de perforación con láser.

Según se comparan con la bomba osmótica existente, los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada de la presente invención tienen notables ventajas, por ejemplo:

(1) No es necesario perforar con láser, coste reducido: puesto que el productor no necesita adquirir un dispositivo de perforación con láser caro, y no necesita cambiar frecuentemente el tubo de láser vulnerable, y puede producir comprimidos de liberación controlada que tienen un buen efecto liberador al usar un dispositivo de formación de comprimidos convencional y un dispositivo de revestimiento, con lo que el coste del dispositivo se reduce enormemente.

(2) Procedimiento simplificado, intensidad de trabajo reducida, y mayor fiabilidad del procedimiento: puesto que se omiten los dos procedimientos de perforación con láser y selección manual, el procedimiento se hace relativamente simple, y por lo tanto aumenta la fiabilidad y estabilidad del procedimiento. En la producción, en el procedimiento se reduce enormemente la probabilidad de aparición de productos no cualificados debido al control incorrecto de los procedimientos en el procedimiento.

(3) Mayor seguridad de la preparación: el fármaco se libera a través de múltiples poros, lo que es más seguro que la liberación del fármaco a través de un único poro perforado con láser; una vez que el comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada se encuentra con el jugo digestivo cuando entra en el cuerpo humano, el agente formador de poros genera automáticamente poros, mientras que no se producirán los problemas que incluyen falta de perforación, sobreperforación, profundidad insuficiente de la perforación y posición errónea de la perforación asociados con el uso de un dispositivo de láser, y tampoco se producirá el problema tal como la invalidación debido al bloqueo del único poro con alimentos o la liberación inmediata, de manera que se incrementa enormemente la seguridad.

Descripción de las figuras

Figura 1: curva de liberación acumulada del Ejemplo 1;
 figura 2: curva de liberación acumulada del Ejemplo 2;
 figura 3: curva de liberación acumulada del Ejemplo 3;
 figura 4: curva de liberación acumulada del Ejemplo 4;

Formas de realización de la invención

El contenido de la presente invención se explica o ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos ayudan solamente a comprender el contenido de la presente invención, y no se debería entender que limitan la idea general y el alcance de la protección de la presente invención.

La velocidad de liberación se determina aquí según el procedimiento 1 en el Apéndice XD de la Farmacopea China (Edición de 2005) Volumen II, con agua como medio de liberación.

Ejemplo 1Composición del núcleo:

5	Hidrocloruro de venlafaxina	75 g
	Celulosa microcristalina	45 g
	Cloruro de sodio (NaCl)	35 g
	Estearato de magnesio	1 g

10 Composición de la membrana semipermeable:

	Acetato de celulosa	21 g
	Polietilenglicol 6000	9 g
	Sebacato de dibutilo	2 g

15 Se prepararon 1000 comprimidos según el siguiente procedimiento:

(1) Preparación del núcleo:

20 Se mezcló uniformemente cloruro de sodio (mallas -100) con hidrocloruro de venlafaxina y celulosa microcristalina, a la que se añadió etanol como agente humectante para obtener un material blando; el material blando se hizo pasar a través de un tamiz de malla 30, se granuló, y se secó a 45°C durante 2 horas; los gránulos obtenidos se tamizaron y se mezclaron uniformemente con estearato de magnesio, y después realizaron comprimidos con una técnica de realización de comprimidos convencional para obtener 1000 comprimidos.

25 (2) Revestimiento del núcleo:

30 Se disolvió acetato de celulosa en 600 ml de acetona con agitación; en un matraz de medida de 50 ml, se disolvió polietilenglicol con agua, la disolución obtenida se añadió con agitación a la disolución en acetona de 1500 ml de acetato de celulosa como se obtiene anteriormente, para disolver completamente polietilenglicol, y después se añadió sebacato de dibutilo con agitación, para obtener una disolución de revestimiento. El núcleo como se preparó anteriormente se colocó en una máquina de revestimiento, a la que se cargó aire caliente, y la disolución de revestimiento se pulverizó sobre el núcleo mientras se mantiene la temperatura entre 30 y 40°C. Finalmente, los comprimidos revestidos se colocaron en un entorno de 40°C para vaporizar el disolvente hasta sequedad.

35 La velocidad de liberación de los comprimidos se determinó según el procedimiento 1 en el Apéndice XD de la Farmacopea China (Edición de 2000) Volumen II, con los resultados enunciados como sigue: 4% del fármaco se liberó a las 2 horas; 31% a las 4 horas; 70% a las 8 horas; 81% a las 12 horas; 93% a las 24 horas. En la figura 1 se muestra la curva de liberación acumulada.

40 **Ejemplo 2**Composición del núcleo:

45	Hidrocloruro de venlafaxina	75 g
	Ácido algínico	30 g
	Alginato de propilenglicol	20 g
	Manitol	30 g
	Estearato de magnesio	2 g

50 Composición de la membrana semipermeable:

	Resina poliacrílica	5 g
	Etilcelulosa	14 g
55	Hidroxipropilcelulosa	6 g
	Citrato de trietilo	2 g

Se prepararon 1000 comprimidos según el siguiente procedimiento:

60 (1) Preparación del núcleo:

65 Se mezcló uniformemente manitol (mallas -100) con hidrocloruro de venlafaxina, ácido algínico y alginato de propilenglicol, a lo que se añadió etanol como agente humectante para obtener un material blando; el material blando se hizo pasar a través de un tamiz de malla 30, se granuló, y se secó a 45°C durante 2 horas; los gránulos obtenidos se tamizaron y se mezclaron uniformemente con estearato de magnesio, y después se realizaron comprimidos con una técnica de realización de comprimidos convencional para obtener 1000 comprimidos.

(2) Revestimiento del núcleo:

Se disolvió resina poliacrílica, etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa en 1500 ml de etanol con agitación, a lo que se añadió citrato de trietilo con agitación, para obtener una disolución de revestimiento. El núcleo preparado como antes se colocó en una máquina de revestimiento, a la que se cargó aire caliente, y la disolución de revestimiento se pulverizó sobre el núcleo mientras se mantiene la temperatura entre 30 y 40°C. Finalmente, los comprimidos revestidos se colocaron en un entorno de 40°C para vaporizar el disolvente hasta sequedad.

La velocidad de liberación de los comprimidos se determinó según el procedimiento 1 en el Apéndice XD de la Farmacopea China (Edición de 2000) Volumen II, con los resultados enunciados como sigue: 11% del fármaco se liberó a las 2 horas; 27% a las 4 horas; 72% a las 8 horas; 86% a las 12 horas; 93% a las 24 horas. En la figura 2 se muestra la curva de liberación acumulada.

Ejemplo 3Composición del núcleo

Hidrocloruro de venlafaxina	75 g
Celulosa microcristalina	60 g
Cloruro de sodio	40 g
Estearato de magnesio	0,9 g

Composición de la membrana semipermeable

Acetato de celulosa	25 g
Polietilenglicol (6000)	11 g
Sebacato de dibutilo	2,5 g

Composición de la película delgada que comprende un agente principal

Venlafaxina	10 g
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 g
Polietilenglicol (4000)	2 g

Se prepararon 1000 comprimidos según el siguiente procedimiento:

(1) Preparación del núcleo:

Colóquese cloruro de sodio para uso. 75 g de hidrocloruro de venlafaxina, 30 g de celulosa microcristalina y 40 g de cloruro de sodio se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 60, y se mezclaron uniformemente. Se añadió una disolución etanólica al 10% de polivinilpirrolidona k-30 en una cantidad adecuada a la mezcla resultante, para obtener un material blando; el material blando se hizo pasar a través de un tamiz de malla 30, se granuló, y se secó en un secador a 40°C. Los gránulos obtenidos se mezclaron uniformemente con la celulosa microcristalina restante y el estearato de magnesio, y después se realizaron comprimidos con una máquina para obtener comprimidos convencional para obtener 1000 comprimidos.

(2) Revestimiento del núcleo con una membrana semipermeable:

Se disolvió acetato de celulosa en una cantidad adecuada de acetona; se disolvió polietilenglicol 6000 con una cantidad adecuada de agua, la disolución obtenida se añadió lentamente a la disolución acetónica de acetato de celulosa como se obtiene anteriormente, y después se disolvió en ella el sebacato de dibutilo, para obtener una disolución de revestimiento.

El núcleo como se prepara anteriormente se colocó en una máquina de revestimiento, a la que se cargó aire caliente, y la disolución de revestimiento se pulverizó sobre el núcleo mientras se mantiene la temperatura entre 30 y 40°C. Finalmente, los comprimidos revestidos se colocaron en un entorno de 40°C para vaporizar los disolventes hasta sequedad.

(3) Revestimiento de los comprimidos revestidos con una película delgada que comprende un agente principal:

Se disolvió hidroxipropilmetilcelulosa con una cantidad adecuada de etanol al 70%, y después se disolvieron en él hidrocloruro de venlafaxina y polietilenglicol (4000), para obtener una disolución de revestimiento de una película delgada que comprende un agente principal.

Los comprimidos revestidos como se preparan anteriormente se colocaron en una máquina de revestimiento, a la

que se cargó aire caliente, y la disolución de revestimiento de una película delgada que comprende un agente principal como se obtiene anteriormente se pulverizó sobre los comprimidos revestidos a la vez que se mantiene la temperatura entre 30 y 35°C. Finalmente, los comprimidos revestidos se colocaron en un entorno de 40°C para vaporizar el disolvente hasta sequedad.

Se prepararon tres lotes de productos según el procedimiento anterior. Las velocidades de liberación de los comprimidos se determinaron según el procedimiento 1 en el Apéndice XD de la Farmacopea China (Edición de 2000) Volumen II, con los resultados enunciados como sigue: 10-15% del fármaco se liberó a las 2 horas; 25-30% a las 4 horas; 50-55% a las 6 horas; 60-70% a las 8 horas; 75-85% a las 12 horas; 90-95% a las 24 horas. En la figura 3 se muestra la curva de liberación acumulada.

Los experimentos anteriores también indican que el procedimiento para preparar los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada tiene buena maniobrabilidad, y buena repetitividad.

Ejemplo 4 (Ejemplo de Referencia)

Composición del núcleo:

Tartrato de metoprolol	50,0 g
Celulosa microcristalina	50,0 g
Lactosa	147,5 g
Estearato de magnesio	2,5 g

Composición de membrana semipermeable:

Acetato de celulosa	35 g
Polietilenglicol (PEG) 6000	12 g
Sebacato de dibutilo	3,5 g
Acetona	837 g
Agua	30 g

Se prepararon 1000 comprimidos según el siguiente procedimiento:

Preparación del aglutinante: se mezclaron uniformemente 10 g de etanol al 95% y 10 g de agua para obtener una disolución etanólica al 50%.

Preparación de la disolución de revestimiento de membrana semipermeable: se disolvió acetato de celulosa de la cantidad prescrita con una cantidad adecuada de acetona para formular una disolución acetónica al 4% (g/g) de acetato de celulosa; se añadió lentamente en agua PEG 6000 de la cantidad prescrita con agitación continua, para formular una disolución acuosa al 27,8% de PEG 6000 (g/g); la disolución acuosa de PEG 6000 se añadió lentamente a la disolución acetónica de acetato de celulosa con agitación continua para obtener una disolución homogénea; se añadió lentamente sebacato de dibutilo de la cantidad prescrita a la disolución con agitación, para obtener una disolución de revestimiento.

El tartrato de metoprolol y la lactosa de las cantidades prescritas se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 80 y se mezclaron uniformemente, la celulosa microcristalina se mezcló uniformemente en ellos, y después se añadió una cantidad adecuada (alrededor de 20 g) del aglutinante a la mezcla resultante, seguido de la granulación. Los gránulos obtenidos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 20, y se secaron a 50°C hasta un contenido de humedad por debajo de 1%. Los gránulos secos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 20, y después se mezclaron uniformemente con estearato de magnesio de la cantidad prescrita; la mezcla resultante se comprimió con un cóncavo poco profundo 9# con una dureza de 8 kg. El peso de los comprimidos resultantes se incrementó en 20% tras el revestimiento.

La velocidad de liberación de los comprimidos se determinó según el procedimiento 1 en el Apéndice XD de la Farmacopea China (Edición de 2000) Volumen II, con los resultados enunciados como sigue: 22% del fármaco se liberó a las 2 horas; 62% a las 6 horas; 76% a las 8 horas; 89% a las 12 horas; 92% a las 24 horas. En la figura 4 se muestra la curva de liberación acumulada.

La presente invención se describe con detalle mediante los ejemplos anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada de fármacos muy permeables, que comprende un núcleo y una membrana semipermeable, en el que el núcleo comprende un agente principal, en el que dicho agente principal es venlafaxina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un potenciador de la permeación y un auxiliar de permeación, y la membrana semipermeable comprende un material formador de película y un agente formador de poros, en el que la membrana semipermeable comprende el agente formador de poros en una cantidad comprendida entre el 20 y el 45% en peso de la membrana semipermeable, en el que dicho agente formador de poros se selecciona de entre el grupo que consiste en polietilenglicol con un peso molecular de 2000 a 6000, hidroxipropilcelulosa, y sus mezclas, y la membrana semipermeable está presente en una cantidad comprendida entre el 10 y el 35% en peso del núcleo.
2. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 1, en el que el material formador de película en la membrana semipermeable se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, resina poliacrílica, y sus mezclas, preferentemente acetato de celulosa.
3. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el potenciador de la permeación se selecciona de entre el grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, lactosa, sorbitol, y sus mezclas, preferentemente cloruro de sodio o manitol.
4. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la membrana semipermeable comprende además un plastificante.
5. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 4, en el que el plastificante se selecciona de entre el grupo que consiste en citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ftalatos, polietilenglicol 4000, y sus mezclas, preferentemente sebacato de dibutilo.
6. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el auxiliar de permeación se selecciona de entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, ácido algínico, alginato, alginato de propilenglicol, polietilenglicol, y sus mezclas, preferentemente celulosa microcristalina, ácido algínico o alginato de propilenglicol.
7. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el núcleo comprende además un lubricante.
8. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 7, en el que el lubricante se selecciona de entre el grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, monoestearato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, monoestearato de polioxietileno, monolaurato de sacarosa, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, dodecilsulfato de magnesio, saponita, y sus mezclas, preferentemente estearato de magnesio.
9. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además una película delgada que comprende un agente principal, dispuesta a modo de revestimiento sobre la membrana semipermeable.
10. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 9, en el que la película delgada que comprende un agente principal, comprende preferentemente, en porcentaje en peso, entre el 20 y el 40% de un agente principal, entre el 50 y el 80% de un material formador de película, y entre el 5 y el 10% de un plastificante, y la cantidad de agente principal en la película delgada que comprende un agente principal está comprendida entre el 10 y el 20% de la cantidad de agente principal en el núcleo.
11. Procedimiento para preparar el comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende las etapas siguientes: (1) mezclar un agente principal y materiales auxiliares para el núcleo, granular la mezcla resultante con un aglutinante convencional, y poner en forma de comprimido para obtener el núcleo; y (2) formular los materiales para la membrana semipermeable con un disolvente apto para obtener una disolución de revestimiento, y revestir el núcleo preparado en la etapa (1) con la disolución de revestimiento en una máquina de revestimiento, hasta que la membrana semipermeable represente del 10 al 35% en peso del núcleo, retirar entonces los comprimidos revestidos y volatilizar el disolvente hasta sequedad.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, que comprende además una etapa destinada a colocar los comprimidos revestidos con la membrana semipermeable obtenidos en la etapa (2) en una máquina de revestimiento, y revestirlos con una disolución de revestimiento de película delgada, en el que se prefiere que la disolución de revestimiento de película delgada comprenda además un agente principal.
13. Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 1, que consiste en un núcleo,

una membrana semipermeable y opcionalmente una película delgada que comprende un agente principal, dispuesta a modo de revestimiento sobre la membrana semipermeable, en el que el núcleo comprende, en porcentaje en peso, entre el 25 y el 50% de hidrocloreto de venlafaxina, entre el 10 y el 35% de un potenciador de la permeación, entre el 20 y el 40% de un auxiliar de permeación y entre el 0,5 y el 1% de un lubricante, la membrana semipermeable comprende, en porcentaje en peso, entre el 50 y el 70% de un material formador de película, entre el 20 y el 45% de un agente formador de poros y entre el 3 y el 10% de un plastificante, y la membrana semipermeable está presente en una cantidad comprendida entre el 10 y el 35% en peso del núcleo; y la película delgada opcional que comprende un agente principal comprende, en porcentaje en peso, entre el 20 y el 40% de hidrocloreto de venlafaxina, entre el 50 y el 80% de un material formador de película, y entre el 5 y el 10% de un plastificante, y el peso de hidrocloreto de venlafaxina en la película delgada que comprende un agente principal es del 10 al 20% del peso de hidrocloreto de venlafaxina en el núcleo.

14. Procedimiento para preparar el comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 13, que comprende las etapas siguientes: (1) preparar el núcleo – mezclar uniformemente hidrocloreto de venlafaxina, cloruro de sodio y una parte de celulosa microcristalina, granular la mezcla resultante, mezclar uniformemente los gránulos resultantes con la celulosa microcristalina restante y estearato de magnesio, y poner en forma de comprimido; (2) revestir el núcleo con una membrana semipermeable – disolver acetato de celulosa, polietilenglicol 6000 y sebacato de dibutilo con un disolvente apto para obtener una disolución de revestimiento, colocar el núcleo preparado en la etapa (1) en una máquina de revestimiento, revestir el núcleo con la disolución de revestimiento, retirar después los comprimidos revestidos y volatilizar el disolvente hasta sequedad; (3) revestir opcionalmente los comprimidos revestidos con una película delgada que comprende un agente principal – disolver hidrocloreto de venlafaxina, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol 4000 con un disolvente apto para obtener una disolución de revestimiento de película delgada que comprende un agente principal, colocar los comprimidos revestidos obtenidos en la etapa (2) en una máquina de revestimiento, revestirlos con la disolución de revestimiento de película delgada que comprende un agente principal, retirar después los comprimidos revestidos y volatilizar el disolvente hasta sequedad.

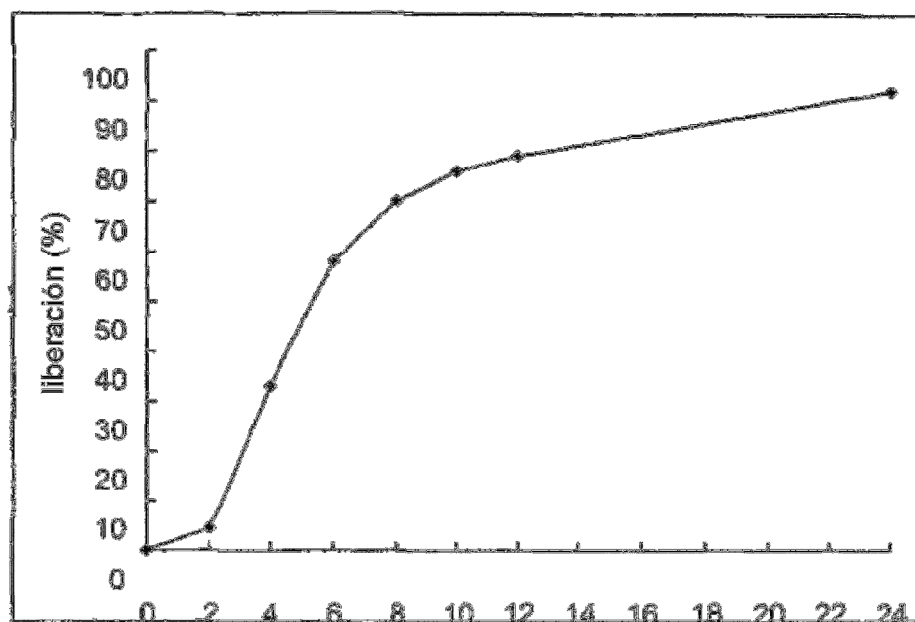


Fig 1

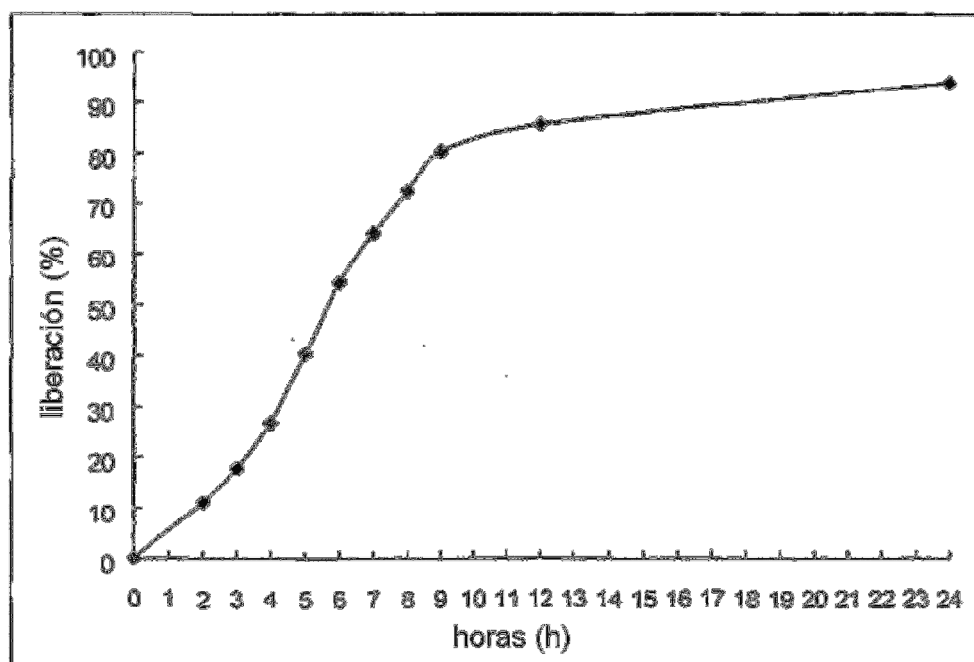


Fig 2

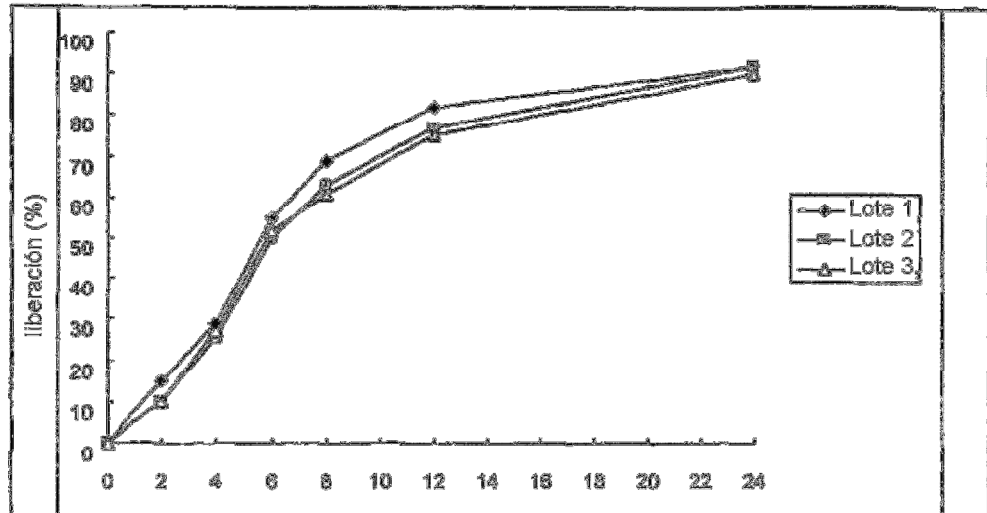


Fig 3

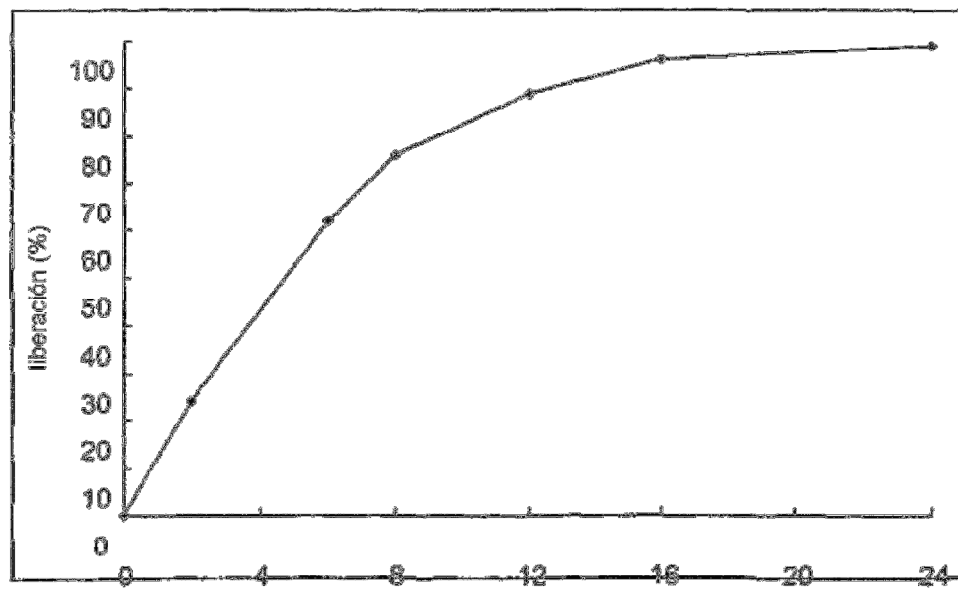


Fig 4