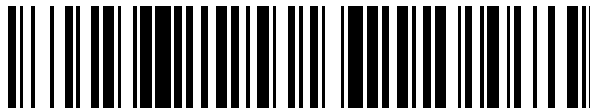


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 716**

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 13162439 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2679220**

54 Título: **Comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada 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:
23.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, JINGANG y
JIANG, HAISONG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 755 716 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 y su procedimiento de preparación

5 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 que también incrementa la seguridad de la preparación. En realizaciones específicas, la presente invención se refiere a comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada que comprenden venlafaxina o metoprolol o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Antecedentes de la técnica

En 1955, dos investigadores australianos, Rose y Nelson, desarrollaron una bomba osmótica para su administración en ganado. 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 la clínica, y por lo tanto se desarrolló una serie de formas de dosificación de comprimidos de bomba osmótica controlada de una sola cámara. A partir de los años 1980, la modificación y el desarrollo de la bomba osmótica nunca se detuvo. A fin de preparar fármaco insoluble en una bomba osmótica, o de 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. Con el fin de adaptarse al ritmo circadiano del cuerpo humano, se desarrolló una bomba osmótica de liberación programada, y así el documento US nº 6.046.177 desvela un dispositivo de suministro osmótico en el que a) el núcleo comprende un agente activo (sin 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, alfa-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 (sin venlafaxina), un potenciador de permeación (cloruro de sodio, cloruro de potasio, azúcar, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol, 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 alcalinotérreos, 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.

En la preparación de comprimidos de bomba osmótica controlada mediante el procedimiento de perforación con láser, existe una serie de defectos, por ejemplo, (1) un coste elevado: un dispositivo para perforar con láser cuesta más de un millón de yuanes (14 millones de dólares estadounidenses); además, un dispositivo láser de dióxido de carbono habitual solo puede generar 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 para producir 2 de a 3 lotes de 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 actualmente no hay un procedimiento para seleccionar automáticamente bombas osmóticas no cualificadas, 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, periodo 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.

Descripción de la invención

- 5 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 Para lograr el objetivo anterior, la presente invención adopta la siguiente solución técnica:
Un comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada, que comprende un núcleo y una membrana semipermeable, en donde el núcleo comprende un agente principal, un potenciador de permeación y un auxiliar de permeación, y la membrana semipermeable comprende un material formador de película y un agente formador de poros; si fuera necesario, la membrana semipermeable puede recubrirse adicionalmente con una película delgada que comprende un material de película convencional que se usa comúnmente en el campo de los comprimidos. La membrana semipermeable comprende el agente formador de poros en una cantidad de 20-45 %, preferentemente 25-35 %, en peso de la membrana semipermeable. La membrana semipermeable está presente en una cantidad de 10-35 %, preferentemente 20-30 %, en peso del núcleo. La película delgada está presente preferentemente en una cantidad de 3-6 % en peso del comprimido (según la reivindicación 1).
- 20 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.
- 25 El agente principal utilizado en el presente documento incluye fármacos que tienen buena solubilidad en agua y permeabilidad bastante fuerte. En la práctica, el inventor descubrió que, cuando el agente principal, como tal, tenía buena solubilidad en agua y permeabilidad bastante fuerte, el fármaco podía liberarse completamente a través de una membrana semipermeable en el caso de no perforar con láser. La presente invención utiliza completamente la solubilidad y permeabilidad del fármaco como tal, y, mediante una combinación ideal de buena solubilidad en agua y permeabilidad del fármaco como tal, prepara un comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada que no necesita perforarse con láser, y por lo tanto ahorra una gran inversión, reduce en gran medida la intensidad del trabajo y aumenta la seguridad del fármaco. En realizaciones específicas de la presente invención, se prefieren venlafaxina y metoprolol o sus sales farmacéuticamente aceptables, y se prefieren especialmente el clorhidrato de venlafaxina y el tartrato de metoprolol.
- 30 En cuanto a los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, el material formador de 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 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.
- 55 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.
- 60 Durante la preparación del núcleo, los materiales en mezcla se pueden granular mediante un procedimiento húmedo o un procedimiento seco. En el procedimiento húmedo, como aglutinante se usa agua o etanol anhidro, isopropanol, etanol, una mezcla de etanol o isopropanol y agua.
- 65 En cuanto a los materiales auxiliares mencionados anteriormente, tales como, potenciador de 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, un experto en la técnica podría determinar sus cantidades adecuadas mediante experimentación convencional.

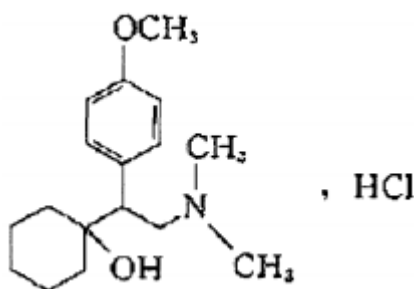
5 En una realización específica de la presente invención, si se desea, los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada, pueden comprender además una película delgada dispuesta a modo de revestimiento sobre la membrana semipermeable, y, como alternativa, la película delgada puede comprender 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 rápida, y lograr de ese modo un efecto curativo rápido.

15 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 un agente principal 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 revestidora, 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 la sequedad. En una realización preferida, cuando se reviste la membrana semipermeable, la temperatura del aire en 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 (según la reivindicación 12 con sus referencias a las reivindicaciones 1 a 11).

25 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 revestidora, 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.

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

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



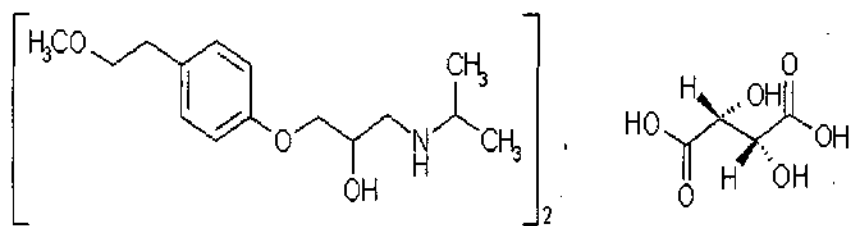
45 La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de 5-hidroxitriptamina (5-HT)-norepinefrina (NE), y tiene efecto antidepresivo al inhibir de forma notable la recaptación de 5-HT y NE. La venlafaxina puede potenciar la actividad de ciertos neurotransmisores en el sistema nervioso neutro humano. La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

50 La dosis inicial de venlafaxina recomendada en la clínica es de 75 mg/día, una vez al día, y, si fuera 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 en determinados pacientes, es preciso individualizar 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 realizaciones de los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, la presente invención proporciona comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada de clorhidrato de venlafaxina, que consisten en un núcleo, una membrana semipermeable y opcionalmente una película delgada que comprende un agente principal dispuesto a modo de revestimiento sobre la membrana semipermeable, en donde el núcleo comprende, en porcentaje en peso, 25-50 % de clorhidrato 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 clorhidrato de venlafaxina, 50-80 % de un material formador de película y 5-10 % de un plastificante, y el peso del clorhidrato de venlafaxina en la película delgada que comprende un agente principal es de 10-20 % del peso de clorhidrato de venlafaxina en el núcleo.

En una realización específica del comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada mencionado anteriormente de venlafaxina, el núcleo comprende clorhidrato 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 clorhidrato 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 clorhidrato 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 fabricar comprimidos; (2) revestir el núcleo – disolver acetato de celulosa, polietilenglicol 6000 y sebacato de dibutilo con un disolvente adecuado para obtener una disolución de revestimiento, colocar el núcleo preparado en la etapa (1) en una máquina revestidora, revestir el núcleo con la disolución de revestimiento, después retirar los comprimidos revestidos y volatilizar el disolvente hasta la sequedad; (3) revestir opcionalmente los comprimidos revestidos con una película delgada que comprende un agente principal – disolver clorhidrato de venlafaxina, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol 4000 con un disolvente adecuado 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 revestidora, revestirlos con la disolución de revestimiento de película delgada que comprende un agente principal, después retirar los comprimidos revestidos y volatilizar el disolvente hasta la sequedad.

Como otra realización de los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, la presente invención proporciona comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada de metoprolol, particularmente comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada de tartrato de metoprolol. El tartrato de metoprolol tiene el siguiente nombre químico: 1-isopropilamino-3-[p-(2-metoxietil)fenoxi]-2-propanol L(+)-tartrato, y se expresa mediante la siguiente fórmula:



Fórmula molecular: $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$, peso molecular: 684,82.

El tartrato de metoprolol es un fármaco bloqueante del adrenoceptor beta1 (fármaco bloqueante del adrenoceptor beta cardiosselectivo) de tipo 2A, es decir, sin actividad agonista parcial. Exhibe un efecto bloqueante selectivo del adrenoceptor beta1, sin AAP (actividad agonista parcial) y sin acción estabilizadora de la membrana. Los efectos del metoprolol en el corazón, tales como la disminución de la frecuencia cardíaca, la inhibición de la fuerza de contracción cardíaca, la disminución de la autorritmicidad y el retraso del tiempo de conducción auriculoventricular, son similares a los del propranolol (PP) y atenolol (AT), al igual que sus efectos para reducir el aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca en la prueba de ejercicio. Este fármaco es adecuado para el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, etc.

El tartrato de metoprolol es un nuevo tipo de agente bloqueante de adrenoceptor seguro y eficaz, y tiene un efecto curativo definitivo de reducir la presión. Tiene el efecto de disminuir la frecuencia cardíaca, puede reducir efectivamente la presión arterial y la frecuencia cardíaca en los deportes activos, y también puede mejorar, según el caso, síntomas tales como cefalea, angustia y taquicardia. La influencia en la frecuencia cardíaca no tiene una

diferencia obvia entre la administración de dos semanas y la administración de cuatro semanas. El fármaco obviamente puede reducir la resistencia vascular renal, y una administración prolongada del fármaco tiene una acción protectora sobre el corazón y los riñones. Se puede usar como un fármaco ideal para reducir la presión.

5 Como otra realización de los comprimidos de bomba osmótica de porosidad controlada mencionados anteriormente, la presente invención proporciona un comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada de tartrato de metoprolol, que consiste en un núcleo y una membrana semipermeable, en donde el núcleo comprende, en porcentajes en peso, 12 -25 % de tartrato de metoprolol, 10-65 % de un potenciador de permeación, 15-40 % de un auxiliar de permeación y 0,5-1 % de un lubricante, la membrana semipermeable comprende, en porcentajes en peso,
10 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.

En la presente invención, se encuentra sorprendentemente 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.

En comparación 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 solo 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 a la liberación repentina, de manera que se incrementa enormemente la seguridad.

Descripción de las figuras

45 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;

50 Realizaciones 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.

En el presente documento, la tasa de liberación se determina según el procedimiento 1 del Anexo XD de la Farmacopea China (Edición de 2005) Volumen II, con agua como medio de liberación.

Ejemplo 1

60

Composición del núcleo:	
Clorhidrato de venlafaxina	75 g
Celulosa microcristalina	45 g
Cloruro de sodio (NaCl)	35 g
Estearato de magnesio	1 g

ES 2 755 716 T3

Composición de la membrana semipermeable:	
Acetato de celulosa	21 g
Polietilenglicol 6000	9 g
Sebacato de dibutilo	2 g

Se prepararon 1000 comprimidos según el siguiente procedimiento:

5

(1) Preparación del núcleo:

10

Se mezcló uniformemente cloruro de sodio (tamaño de malla 100) con clorhidrato 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 se comprimieron para formar comprimidos con una técnica de compresión convencional para formar comprimidos hasta obtener 1 000 comprimidos.

15

(2) Revestimiento del núcleo:

20

En 600 ml de acetona se disolvió acetato de celulosa con agitación; en un matraz de 50 ml, se disolvió polietilenglicol con agua, la disolución obtenida se añadió con agitación a la disolución en acetona de 1 500 ml de acetato de celulosa obtenida anteriormente, para disolver completamente el polietilenglicol, y después se añadió sebacato de dibutilo con agitación, para obtener una disolución de revestimiento. El núcleo preparado como se indicó anteriormente, se colocó en una máquina revestidora cargada con aire caliente, y la disolución de revestimiento se pulverizó sobre el núcleo manteniendo al mismo tiempo la temperatura entre 30 y 40 °C. Finalmente, los comprimidos revestidos se colocaron en un entorno a una temperatura de 40 °C para evaporar el disolvente hasta la sequedad.

25

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

30

Ejemplo 2

Composición del núcleo:	
Clorhidrato de venlafaxina	75 g
Ácido algínico	30 g
Alginato de propilenglicol	20 g
Manitol	30 g
Estearato de magnesio	2 g

35

Composición de la membrana semipermeable:	
Resina poliacrílica	5 g
Etilcelulosa	14 g
Hidroxipropilcelulosa	6 g
Citrato de trietilo	2 g

Se prepararon 1000 comprimidos según el siguiente procedimiento:

40

(1) Preparación del núcleo:

45

Se mezcló uniformemente manitol (tamaño de malla 100) con clorhidrato 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 comprimieron para formar comprimidos con una técnica de compresión convencional para formar comprimidos hasta obtener 1 000 comprimidos.

50

(2) Revestimiento del núcleo:

En 1 500 ml de etanol se disolvió resina poliacrílica, etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa con agitación, a lo que removiendo se añadió citrato de trietilo para obtener una disolución de revestimiento. El núcleo preparado como se indicó anteriormente, se colocó en una máquina revestidora cargada con aire caliente, y la disolución de revestimiento se pulverizó sobre el núcleo manteniendo al mismo tiempo la temperatura entre 30 y 40 °C.

Finalmente, los comprimidos revestidos se colocaron en un entorno a una temperatura de 40 °C para evaporar el disolvente hasta la sequedad.

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

Ejemplo 3

10

Composición del núcleo

Clorhidrato 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

15

Se prepararon 1000 comprimidos según el siguiente procedimiento:

(1) Preparación del núcleo:

20

Colóquese cloruro de sodio para uso. 75 g de clorhidrato 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. A la mezcla resultante se la añadió una disolución etanólica al 10 % de polivinilpirrolidona k-30 en una cantidad adecuada 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 comprimieron para formar comprimidos con una técnica de compresión convencional para formar comprimidos hasta obtener 1 000 comprimidos.

25

(2) Revestimiento del núcleo con una membrana semipermeable:

30

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 obtenida anteriormente, y después se disolvió en ella el sebacato de dibutilo, para obtener una disolución de revestimiento.

35

El núcleo preparado como se ha indicado anteriormente, se colocó en una máquina revestidora cargada con aire caliente, y la disolución de revestimiento se pulverizó sobre el núcleo manteniendo al mismo tiempo la temperatura entre 30 y 40 °C. Finalmente, los comprimidos revestidos se colocaron en un entorno a una temperatura de 40 °C para evaporar el disolvente hasta la sequedad.

40

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

Con una cantidad adecuada de etanol al 70 % se disolvió hidroxipropilmetilcelulosa, y después, en su interior, se disolvieron el clorhidrato de venlafaxina y polietilenglicol (4000), para obtener una disolución de revestimiento de una película delgada que comprende un agente principal.

45

Los comprimidos revestidos preparados como se indicó anteriormente, se colocaron en una máquina revestidora cargada con aire caliente, y la disolución de revestimiento de una película delgada que comprende un agente principal como la obtenida anteriormente, se pulverizó sobre los comprimidos revestidos manteniendo al mismo tiempo la temperatura entre 30 y 53 °C. Finalmente, los comprimidos revestidos se colocaron en un entorno a una temperatura de 40 °C para evaporar el disolvente hasta la sequedad.

50

Se prepararon tres lotes de productos según el procedimiento anterior. Las velocidades de liberación de los comprimidos se determinaron según el procedimiento 1 del Anexo XD de la Farmacopea China (Edición de 2000) Volumen II, con los siguientes resultados indicados: a las 2 horas se liberó el 10-15 % del fármaco; a las 4 horas el

ES 2 755 716 T3

25-30 %; a las 6 horas el 50-55 %; a las 8 horas el 60-70 %; a las 12 horas el 75-85 % y a las 24 horas el 90-95 %. En la figura 3 se muestra la curva de liberación acumulada.

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

Ejemplo 4

Composición del núcleo:

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

10

Composición de la 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:

15

Preparación del aglutinante: se mezclaron uniformemente 10 g de etanol al 95 % y 10 g de agua para obtener una disolución de etanol al 50 %. Preparación de una 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 de acetato de celulosa al 4 % (g/g); 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.

20

25

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 (de aproximadamente 20 g) del aglutinante a la mezcla resultante, seguido de granulación; los gránulos obtenidos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 20, y se secaron a 50 °C hasta alcanzar un contenido de humedad por debajo del 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 comprimó 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 del Anexo XD de la Farmacopea China (Edición de 2000) Volumen II, con los siguientes resultados indicados: a las 2 horas se liberó el 22 % de fármaco; a las 6 horas el 62 %; a las 8 horas el 76 %, a las 12 horas el 89 % y a las 24 horas el 92 %. En la figura 4 se muestra la curva de liberación acumulada.

30

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada, que comprende un núcleo y una membrana semipermeable, en donde el núcleo comprende un agente principal que tiene buena solubilidad en agua y es extremadamente permeable, 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, y opcionalmente, se reviste adicionalmente con una película delgada convencional; en donde la membrana semipermeable comprende el agente formador de poros en una cantidad comprendida entre 20 y 45 %, y está presente en una cantidad comprendida entre 10 y 35 % en peso del núcleo, en donde el material formador de película en la membrana semipermeable se selecciona de entre el grupo que consiste en acetato de celulosa, etil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, resina poliacrílica y mezclas de los mismos, y el agente formador de poros se selecciona de entre el grupo que consiste en polietilenglicol que tiene un peso molecular de 2 000-6 000, hidroxipropilcelulosa, azúcar micronizada, cloruro de sodio, manitol, sorbitol y mezclas de los mismos, y cuyo comprimido de bomba osmótica porosa controlada no contiene poros perforados por láser y proporciona una porosidad controlada para la liberación del fármaco por el agente formador de poros en su interior.
2. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 1, en donde el agente principal es venlafaxina o metoprolol, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.
3. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 2, en donde el agente principal es metoprolol o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
4. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde 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.
5. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la membrana semipermeable comprende además un plastificante.
6. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 5, en donde el plastificante se selecciona de entre el grupo que consiste en citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ftalatos, polietilenglicol 4000, y sus mezclas.
7. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el auxiliar de permeación se selecciona de entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, ácido alginico, alginato, alginato de propilenglicol, polietilenglicol, y sus mezclas.
8. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el núcleo comprende además un lubricante.
9. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 8, en donde 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.
10. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una película delgada que comprende un agente principal, dispuesta a modo de revestimiento sobre la membrana semipermeable.
11. El comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según la reivindicación 10, donde la película delgada que comprende un agente principal, comprende, 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.
12. Un procedimiento para preparar el comprimido de bomba osmótica de porosidad controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las siguientes etapas: (1) mezclar el agente principal y los materiales auxiliares para el núcleo, granular la mezcla resultante con un aglutinante convencional, y fabricar los comprimidos para obtener el núcleo; y (2) formular los materiales para la membrana semipermeable con un disolvente adecuado para obtener una disolución de revestimiento, y revestir el núcleo preparado en la etapa (1) con la disolución de revestimiento en una máquina revestidora, hasta que la membrana semipermeable represente del 10 al 35 % en peso del núcleo, retirar después los comprimidos revestidos y volatilizar el disolvente hasta la sequedad.
13. El procedimiento según la reivindicación 12, que comprende además una etapa de colocación de los comprimidos revestidos con la membrana semipermeable obtenidos en la etapa (2) en una máquina revestidora y revestirlos con una disolución de revestimiento de película delgada.

Figuras

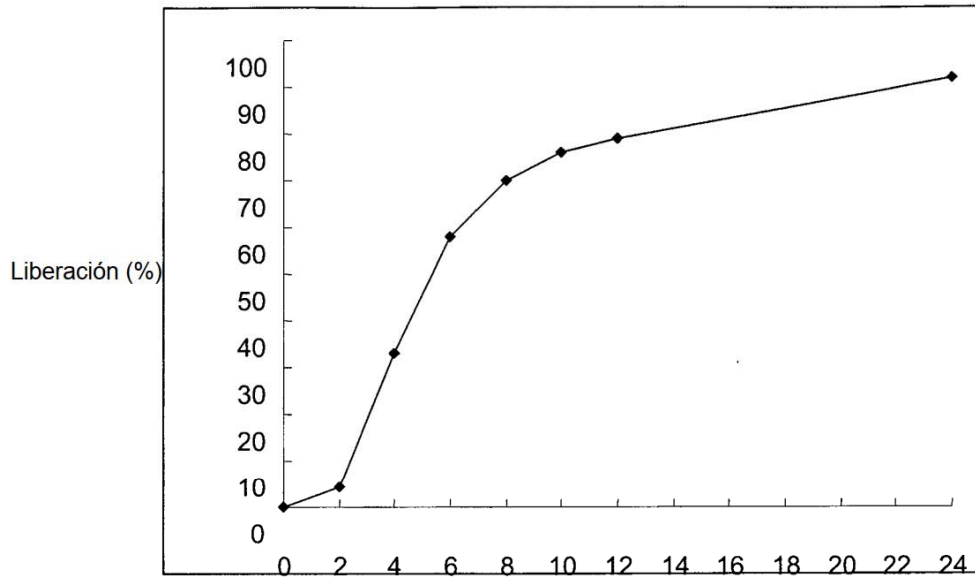


Fig 1

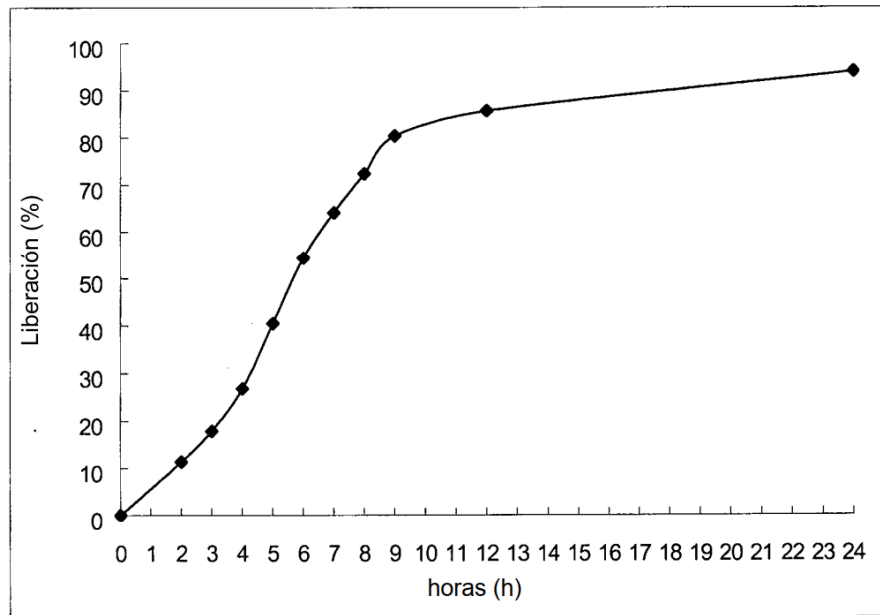


Fig 2

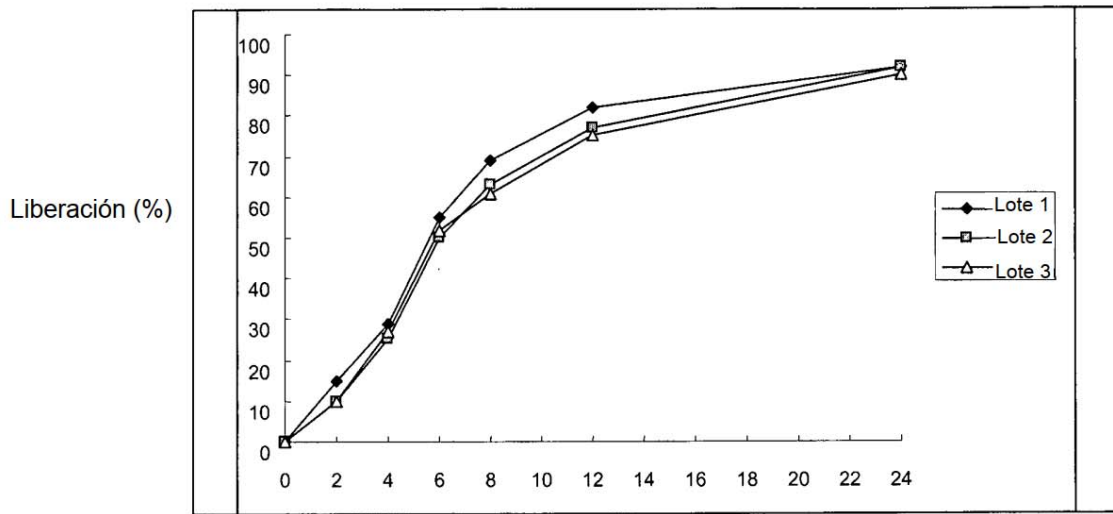


Fig 3

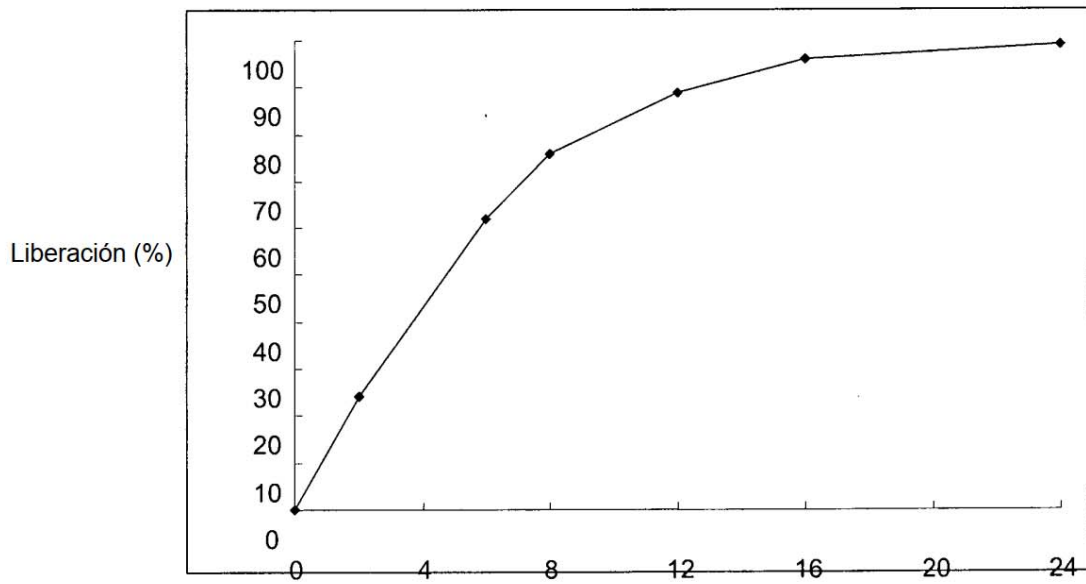


Fig 4