

(11) Número de Publicação: **PT 1578342 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/137 (2007.10) **A61K 9/50** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.01.03**

(30) Prioridade(s): **2001.06.17 BR 0100334**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.09.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.09.09**
241/2009

(73) Titular(es):

**DIFFUCAP CHEMOBRAS QUIMICA E
FARMACEUTICA LTDA.
RUA GOIAS, 1232 QUINTINO BOCAIUVA, CEP-
021380-010, RJ** **BR**

(72) Inventor(es):

ELIZABETH MOLENDIA FERREIRA AMADO **BR**
FERNANDO RAFAEL DE SOUZA **BR**

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO
PROGRAMADA COM VENLAFAXINA E PRODUTO RESULTANTE**

(57) Resumo:

RESUMO**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO
PROGRAMADA COM VENLAFAXINA E PRODUTO RESULTANTE"**

Processo para a preparação de composições farmacêuticas com venlafaxina, a partir do qual o produto resultante permite uma melhor absorção do princípio activo e uma diminuição drástica dos efeitos adversos, graças à metodologia de preparação. A formulação inclui uma primeira fase, em que os núcleos não activos são elaborados sob a forma de microgrânulos esféricos a partir de açúcar e amido. Na segunda fase, adiciona-se-lhes o fármaco activo sob a forma de um pó impalpável, utilizando como aglutinante uma solução alcoólica de povidona. Numa terceira fase, é aplicado um revestimento aos microgrânulos que contêm o fármaco activo. Finalmente, na quarta fase, é efectuada o encapsulamento do microgrânulo revestido.

DESCRIÇÃO**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO
PROGRAMADA COM VENLAFAXINA E PRODUTO RESULTANTE"****Descrição**

Relatório descritivo

A presente invenção refere-se a uma nova formulação de cápsulas de libertação programada com o princípio activo venlafaxina(*) HCl, bem como o produto resultante, que proporciona uma maior absorção do princípio activo e uma redução drástica dos efeitos negativos.

(*) 1[2-(Dimetilamina)-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol

São utilizados vários procedimentos para a preparação de produtos farmacêuticos de libertação programada. Entre estes, os comprimidos de matriz lentamente solúvel poderão ter a desvantagem de sofrerem de retenção pilórica, a qual impede avaliar, num dado momento, a localização no segmento digestivo em que se encontram, provocando assim indeterminação do perfil de dissolução.

O processo da presente invenção inclui a elaboração de microgrânulos de acção prolongada (prolonged action micro granules - PAM) contendo o princípio activo. Estes grânulos são colocados em grande quantidade dentro das cápsulas que, após separação no lúmen gástrico, permitem a dispersão dos microgrânulos pela totalidade do volume disponível, libertando o princípio activo de forma independente uns dos outros, atingindo a manutenção de um perfil de dissolução definido.

O processo de elaboração permite evitar ainda uma dificuldade adicional que a Venlafaxina apresenta em preparações de libertação programada, tal como a sua grande solubilidade. Uma vez atingida a dissolução programada por meio do depósito de um tecido em torno dos microgrânulos, este deve possuir uma espessura suficiente para regular de forma adequada a respectiva velocidade de dissolução.

O objectivo da presente invenção consiste em desenvolver uma metodologia de elaboração que inclui microgrânulos de acção prolongada, contendo Venlafaxina e de tal forma que permita a regulação da espessura do tecido envolvente para atingir o perfil de dissolução adequado do princípio activo e, consequentemente, uma melhor absorção do princípio activo e diminuição dos respectivos efeitos secundários.

Tendo em consideração os antecedentes da presente invenção, são conhecidas algumas patentes anteriores, nas quais foram desenvolvidos métodos de elaboração de MAP contendo Venlafaxina HCl.

Nestas patentes, os núcleos são elaborados a partir da mistura do fármaco activo com celulose microcristalina, a qual é esmagada e granulada utilizando hidroxipropilmetilcelulose dispersa em água como aglutinante, uma dispersão destas pode ser preparada *in situ* da forma anterior. Esta massa húmida é extrudida, moldada em forma de esferas, seca e purificada (para seleccionar as granulometrias), sendo os microgrânulos obtidos com fármaco activo incorporado e sem revestimento, com a propriedade de "libertação imediata".

Nestas mesmas patentes, é também reivindicada a elaboração de núcleos sem a presença de hidroxipropilmetilcelulose,

embora esta seja utilizada pouco depois, devidamente misturada com celulose de etilo, na fase posterior da aplicação do revestimento. Para se obter as propriedades de "libertação programada", os microgrânulos são cobertos com um tecido por meio de depósito de uma mistura de celulose de etilo e hidroxipropilmetilcelulose. Este processo é realizado em leito fluidificado por meio de aspersão de uma solução de celulose de etilo e hidroxipropilmetilcelulose num solvente constituído por uma mistura de cloreto de metileno e metanol.

O principal objectivo da presente invenção consiste numa nova formulação de cápsulas de libertação prolongada, contendo o princípio activo Venlafaxina HCl, caracterizada por apresentar uma biodisponibilidade no ser humano de 2.279 mg.h/mo e por incluir o seguinte procedimento de elaboração:

I - Elaboração do núcleo não-activo. Estes núcleos são elaborados por meio da molhagem de cristais de açúcar numa caldeira revestidora com uma solução diluída de açúcar em água. Estes cristais húmidos são polvilhados com amido de milho para favorecer a formação de esferas através do movimento turbulento dos cristais dentro da caldeira e eliminar o excesso de humidade. Estes núcleos esféricos, húmidos, são secos numa estufa de secagem com circulação de ar quente forçada e depois são purificados para ser classificados pela sua granulometria.

II - Elaboração do núcleo activo. Os núcleos inertes elaborados na fase anterior, secos, purificados e com granulometria adequada são colocados numa caldeira revestidora com capacidade adequada, são humectados com uma

solução alcoólica de povidona (geralmente um álcool isopropílico). Uma vez atingido o grau de humidade desejado dá-se início à farinação do produto dentro da caldeira com venlafaxina HCl previamente moída até se tornar num pó impalpável. Uma vez concluída a incorporação do princípio activo, os microgrânulos são passados por um crivo de aço inoxidável com malhagem apropriada e depois são secos na mesma caldeira em movimento, com um sopro súbito de ar seco ou em estufa de secagem com ar quente forçado.

III - Aplicação do revestimento. Na presente invenção soluções de acetona ou etilcelulose acetona-álcool, a que se agregou um plastificante adequado para baixar a temperatura de transição vítrea, evitando assim a formação de membranas quebráveis.

São seguidamente apresentadas duas possibilidades tecnológicas para se obter a membrana que cobre os microgrânulos com qualidade e espessura suficientes para atingir o perfil de dissolução programado desejado.

- Com caldeira revestidora. Na mesma caldeira onde são elaborados os microgrânulos activos, os mesmos são reduzidos a pó com a mesma solução de etilcelulose. A evaporação do solvente deixa os microgrânulos cobertos com uma fina camada de etilcelulose plastificada. A espessura do revestimento é regulada através da quantidade de solução aplicada. O produto é deixado secar por rotação numa caldeira com sopro de ar quente ou então numa estufa com ar quente forçado. É efectuado o depósito de quantidades crescentes do tecido de revestimento até se obter a dissolução *in vitro* desejada.

- Leito fluidificado com Wurster. Neste caso é necessária uma preparação prévia de microgrânulos "virgem" a partir dos obtidos na primeira fase. Devido ao movimento energético dentro do Wurster, os microgrânulos são endurecidos por meio da aplicação, dentro da caldeira revestidora, primeiro de uma camada prévia de PVP e depois etilcelulose. Finalmente, conclui-se o revestimento em pó nos microgrânulos colocados no leito fluidificado, a mesma solução que é aplicada na caldeira revestidora.

As diferenças entre as duas etapas são as seguintes:

a) No Wurster, a aplicação do revestimento é mais eficaz, obtendo espessura igual de tecido com menor quantidade de solução aplicada.

b) Os processos são mais reproduzíveis no Wurster do que nas caldeiras revestidoras tradicionais. Mesmo assim, neste último caso, o produto é mais acessível porque pode ser detectada e rapidamente corrigida uma eventual dificuldade no processo.

c) Nas caldeiras revestidoras convencionais, o produto não é sujeito à tensão mecânica que sofre o leito fluidificado, obtendo uma menor produção de pó, indesejado.

Comparando o método actual com os métodos anteriores, passamos a descrever os componentes dos diferentes procedimentos:

Anterior	Actual
Venlafaxine HCl	Venlafaxine HCl
Celulose microcristalina	Sem núcleos activos (açúcar,

	amido)
Hidroxipropilmetilcelulose	PVP
Talco	
Etilcelulose	Etilcelulose
Plastificante	

Quanto à diferença do método de elaboração:

Anterior	Actual
Elaboração do núcleo (activo) Mistura do fármaco + celulose microcristalina + hidroxipropilmetilcelulose/humectação/amassamento/extrusão/moldagem em forma de esferas	Elaboração do núcleo (não-activo): Aplicação de amido em cristais de açúcar utilizando açúcar em solução de água como aglutinante
	Elaboração do núcleo (activo): Aplicação de fármaco moído em núcleos não-activos, utilizando solução alcoólica de PVP como aglutinante.
Revestimento: Etilcelulose + hidroxipropilmetilcelulose/depositado a partir de um solvente constituído por metanol-cloreto de metileno	Revestimento: Etilcelulose + plastificante/depositado a partir de um solvente constituído por acetona ou acetona + álcool

	isopropílico.
Máquina empregue no revestimento: Só leite fluidificado	Máquina empregue no revestimento: Única máquina empregue no revestimento: Leite fluidificado leite fluidificado ou caldeira revestidora.

Uma vez que se refere a um fármaco extremamente solúvel, o respectivo perfil de dissolução é regulado exclusivamente pela qualidade e espessura do tecido de revestimento. Deste modo, ambas as tecnologias, a anterior e a actual, poderão conduzir a produtos semelhantes do ponto de vista da sua biodisponibiliade. No entanto foi possível demonstrar num estudo comparativo realizado em seres humanos, que o processo da presente invenção conduz à obtenção de um produto superior, graças à sua melhor absorção, do que o obtido pelos métodos anteriores.

Tal como inicialmente referido, o processo da presente invenção é mais versátil devido ao facto de nem todo o princípio activo poder ser elaborado por meio do método de amassamento, extrusão e moldagem em esferas. Particularmente, se a concentração necessária for tão elevada que represente uma margem muito estreita para o agregado de excipientes, o amassamento, extrusão e moldagem em forma de esfera não podem ser possíveis.

Passando agora a uma descrição mais pormenorizada da presente invenção, esta é efectuada mediante os exemplos seguintes que revelam o modo como pode ser passada à prática:

1.-Lote: PE 9942 - primeira fase

400 gramas de fármaco activo foram amassados e aplicados numa caldeira revestidora sobre 200 gramas de núcleos de açúcar e amido. Como aglutinante utilizou-se solução PVP a 5 % em álcool isopropílico. Durante o processo manteve-se a granulometria do produto constante por meio da depuração e classificação por tamanhos efectuada periodicamente. Uma vez aplicada a totalidade do medicamento activo, efectuou-se o revestimento do produto com 100 gramas de talco, utilizando solução PVP adicional. A totalidade da solução PVP utilizada perfiz 800 ml. O produto foi seco de um dia para o outro a 45 °C e procedeu-se aos controlos correspondentes, que incluíam:

Peso: 480 gramas

Título: 450,7 mg/g

Dissolução: 103%

Capacidade da cápsula: cápsula n° 0 = 461,6 n° 1 = 333,2 mg/cápsula

2.-Lote: PE 9942 - segunda fase

A partir do lote obtido no exemplo 1 foram separados 300 gramas de microgrânulos e colocados num equipamento experimental e leito fluidificado. Neste equipamento foram aplicadas quantidades crescentes de etilcelulose plastificada com 10 %, calculado em Mygliol, de sólidos contidos. A etilcelulose estava a 3 % em acetona e as condições de funcionamento do equipamento correspondiam às condições tradicionais para este tipo de revestimento. Durante o processo de revestimento, constatou-se que era

necessário polvilhar periodicamente o produto com talco para diminuir a carga estática e as condições mecânicas ocasionaram a ruptura de alguns dos microgrânulos. Com um volume aplicado total de cerca de 2,920 litros/kg de microgrânulos, o valor e o perfil de dissolução eram os seguintes:

Valor: 409,54 mg/g

Dissolução:

Passada 1 hora: 20.0%

Passadas 4 horas: 58.0%

Passadas 8 horas: 75.7%

Passadas 24 horas: 96. 7%

3.-Lote: PE 10326 - primeira fase

29,500 kg de fármaco activo foram amassados e incorporados numa caldeira revestidora de tamanho adequado sobre 14,750 kg de núcleos de açúcar e amido. Com solução aglutinante, utilizaram-se aproximadamente 30 litros de solução PVP a 5 % em álcool isopropílico. Os tamanhos foram regularizados na medida do possível e o produto obtido foi revestido com 8,850 kg de talco, utilizando mais 5 litros de solução PVP. O produto foi seco em estufa a 45 °C e, depois de analisado o equilíbrio (rendimento) de fármaco foi aplicada uma camada prévia de revestimento na mesma caldeira: 4 litros de PVP a 10 % em álcool isopropílico foram incorporados e, após esta operação, 24 litros de etilcelulose plastificada a 3 % em acetona. Este produto foi aprovado pelo controlo de qualidade para continuar o processo de obtenção da

dissolução programada, tal como discutido no exemplo 4 seguinte.

4.-Lote: PE 10326 e 10328 - segunda fase

Metade do lote obtido no exemplo 3 foi colocada num leito fluidificado com Wurster e aplicada a mesma solução de etilcelulose a uma velocidade de 1,5 litros/kg de microgrânulos. Este procedimento foi repetido com a segunda metade. A mistura de ambas as fracções foi encapsulada por meio de dosagem em cápsulas nº 1 para doses básicas de Venlafaxina de 75 mg e em cápsulas nº 0 para doses básicas de Venlafaxina de 150 mg.

Obtiveram-se produtos com as seguintes características:

10326	10328
Cada cápsula contém 74,8 mg de base de venlafaxina	Cada cápsula contém 149 mg de base de venlafaxina

Dissolução:	
Passada 1 hora:	5.4%
Passadas 4 horas:	46.5%
Passadas 8 horas:	74.8%
Passadas 24 horas:	100.0%

5.-Lote: PE 10329 e 10330 - primeira fase

3,500 kg de Venlafaxina HCl foram amassados e incorporados numa caldeira revestidora de tamanho adequado sobre 1,750 kg de núcleos de açúcar e amido. A solução aglutinante era PVP a 5 % em álcool isopropílico e foram utilizados cerca de 7.000 litros. Uma vez concluída a aplicação do princípio activo, o produto obtido foi revestido com 1,050 kg de talco. O perfil analítico do produto era o seguinte:

Peso: 6,300 kg

Valor: 510,5 mg/g

Equilíbrio do medicamento: 3,216 kg (rendimento: 91,9 %)

Dissolução: 105 % em 1 hora

6.- Lote 10329 e 10330 - segunda fase

O produto obtido no exemplo 5 foi revestido na mesma caldeira revestidora em que foi elaborado. A solução empregue para o revestimento era constituída por etilcelulose em acetona e álcool isopropílico. A solução foi aplicada sobre os microgrânulos até se obter um perfil de dissolução satisfatório. Depois, os microgrânulos foram encapsulados em cápsulas nº 1 para as doses de 75 mg e me cápsulas nº 0 para as de 150 mg. Obtiveram-se cápsulas contendo 73,8 mg e 143,8 mg de base de venlafaxina respectivamente e uma dissolução tal como descrito em seguida:

Tempo	Dissolução
Passada 1 hora	30.5%
Passadas 4 horas	58.8%

Passadas 8 horas	70.2%
Passadas 24 horas	87.1%

Biodisponibilidade em seres humanos.

Foi conduzido um estudo intitulado:

"Comparative study of plasmatic concentrations of Venlafaxine after administering a programmed liberation formulation (1x150 mg), one of sustained liberation (1x150 mg) and one immediate liberation reference (2x75 mg) in healthy volunteers."

Este estudo foi apresentado no INAME e os respectivos resultados, medidos em conformidade com o parâmetro farmacocinético AUC tot, permite concluir que a absorção do produto, cuja formulação é reivindicada, em seres humanos é semelhante à observada com 2 tomados do produto de referência (2 x 75 mg), enquanto é 28 % superior em comparação com as formulações de acção prolongada anteriores [2,279 ng. h/ml em comparação com 1,751 ng. h/ml].

Provou-se também que os efeitos negativos da formulação reivindicada são reduzidos em 50 % em comparação com os provocados pela formulação de referência, graças à redução do pico de concentração plasmática uma vez que é uma formulação de libertação programada.

Lisboa, 7/12/2009

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de composições de libertação programada com venlafaxina, compreendendo principalmente uma formação de cápsulas de libertação prolongada com o princípio activo Venlafaxina HCl, caracterizado por apresentar uma melhoria ao nível da biodisponibilidade e compreender o processo de elaboração seguinte:

- uma primeira fase de elaboração dos núcleos não activos em que os cristais de açúcar são colocados dentro de uma caldeira de revestimento para serem humidificados e, subsequentemente, polvilhados com amido de milho, sendo os microgrânulos esféricos obtidos secos em estufa e depurador e depois classificados pela sua granulometria;
- uma segunda fase em que os núcleos não activos de granulometria adequada, preparados na fase anterior, são agregados, como aglutinante, a uma solução alcoólica de povidona e, seguidamente, ao fármaco activo, venlafaxina HCl, como pó impalpável e sendo os microgrânulos assim obtidos revestidos com talco, depurados e secos;
- uma terceira fase em que é completada a aplicação do revestimento sobre os microgrânulos contendo o fármaco activo, utilizando soluções de etilcelulose;
- uma quarta fase, na qual é efectuada o encapsulamento do microgranulado revestido.

2. Processo para a preparação de composições de libertação programada com venlafaxina de acordo com a reivindicação 1, em que o princípio activo venlafaxina HCl pode ser encontrado no produto final a uma taxa entre 10 % e 80 % em peso.
3. Processo para a preparação de composições de libertação programada com venlafaxina de acordo com a reivindicação 1, em que a povidona utilizada como aglutinante na segunda fase do processo pode ser encontrado no produto final a uma taxa entre 1 % e 40 % em peso.
4. Processo para a preparação de composições de libertação programada com venlafaxina, de acordo com a reivindicação 1, em que o revestimento dos microgrânulos com o fármaco activo pode ser efectuado numa caldeira de revestimento.
5. Processo para a preparação de composições de libertação programada com venlafaxina, de acordo com a reivindicação 1, em que o revestimento dos microgrânulos com o fármaco activo pode ser efectuado em leito fluidificado com Wurster, tratamento prévio para o melhoramento das propriedades mecânicas.
6. Processo para a preparação de composições de libertação programada com venlafaxina de acordo com a reivindicação 1, em que para o revestimento dos grânulos contendo o fármaco activo, soluções de acetona, soluções de acetona-álcool ou ainda soluções

alcoólicas de etilcelulose podem ser utilizadas a uma taxa entre 0,1 % e 50 % em peso.

7. Processo para a preparação de composições de libertação programada com venlafaxina de acordo com a reivindicação 1, em que às soluções de etilcelulose utilizadas para o revestimento dos grânulos se pode agregar plastificantes a uma taxa entre 0,01 % e 5 % em peso no produto final, com o objectivo de evitar a formação de membranas quebráveis.
8. Processo para a preparação de composições de libertação programada com venlafaxina, de acordo com a reivindicação 1, em que os plastificantes que podem ser agregados às soluções de etilcelulose na fase de revestimento são: Mygliol, óleo de rícino, ceras de abelha, ésteres ftálicos.
9. Processo para a preparação de composições de libertação programada com venlafaxina de acordo com a reivindicação 1, em que o revestimento dos grânulos contendo o fármaco activo é aplicado na proporção necessária para obter o perfil de libertação programada desejado.

Lisboa, 7/12/2009