



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616276-2 A2**

(22) Data de Depósito: 29/09/2006
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/16 2006.01
A61K 9/48 2006.01
A61K 31/137 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE CLORIDRATO DE VENLAFAXINA E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DA MESMA**

(30) Prioridade Unionista: 30/09/2005 IT FI2005A000206

(73) Titular(es): VALPHARMA S.A.

(72) Inventor(es): Roberto Valducci, Serozh Avanesian, Tiziano Alighieri

(74) Procurador(es): MAGNUS ASPEBY

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006066906 de 29/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039569 de 12/04/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE CLORIDRATO DE VENLAFAXINA E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DA MESMA. É descrita uma composição farmacêutica de liberação controlada de cloridrato de venlafaxina, um efetivo antidepressor, compreendendo um núcleo inerte no qual o princípio ativo é revestido em camadas uniformemente, que por sua vez é coberto com uma camada que compreende um agente de endurecimento e um agente lipofílico; o processo para a preparação da dita composição farmacêutica também é descrito.

**PI0616276-2**

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
CLORIDRATO DE VENLAFAXINA E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DA
MESMA"**

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere ao campo de composições farmacêuticas, e particularmente para uma composição nova de liberação controlada de cloridrato de venlafaxina.

10 ESTADO DA TÉCNICA

Venlafaxina, que é 1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol, é um produto com atividade reconhecida no tratamento de distúrbios de depressão, mas também no tratamento de outras doenças neurológicas, como
15 epilepsia, doença de Parkinson, etc.

A dose diária recomendada do princípio ativo varia de 75 a 350 mg por dia que deveria ser administrado em duas ou três doses divididas. Tais administrações freqüentes são particularmente complicadas, especialmente considerando que
20 os pacientes são afetados por doenças neurológicas. É então evidente a necessidade para planejar composições de liberação controlada de venlafaxina ou seus sais, que permitem evitar a administração de droga freqüente e, ao mesmo tempo, serem apropriadas para a farmacocinética

particular de sais de venlafaxina.

Na realidade, cloridrato de venlafaxina é um produto com solubilidade alta, conseqüentemente, se não for apropriadamente formulado; é liberado muito rapidamente, resultando em um aumento alto de níveis de plasma do princípio ativo dentro de um curto espaço de tempo depois da administração, seguido por uma queda abaixo de níveis terapêuticos aproximadamente 12 horas depois da administração. Realmente, isto torna múltiplas dosagens diárias necessárias, o que causa efeitos colaterais muito indesejáveis, tais como náusea e vômito, na maioria de pacientes que estão submetidos a este regime de doses. Pelas razões explicadas acima, várias formulações de liberação controlada de cloridrato de venlafaxina foram inventadas até o momento, onde o princípio ativo é revestido em camadas em um núcleo inerte e coberto com uma ou mais camadas de materiais poliméricos que reduzem a velocidade de liberação. Porém, deveria ser dito que tais formulações são geralmente preparadas por meio de processos complicados e caros que não são apropriados para a preparação em larga escala de uniformes e estáveis composições farmacêuticas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os inventores agora descobriram que é possível

modificar o perfil de liberação de cloridrato de venlafaxina, obtendo uma liberação controlada do princípio ativo até 24 horas depois da administração, aplicando um revestimento lipofílico, como definido abaixo, para os 5 núcleos inertes sobre os quais o composto ativo foi previamente revestido em camadas.

O princípio ativo assim formulado mostrou *in vitro* um tipo ideal de liberação de modo a alcançar *in vivo* níveis de plasma satisfatórios para um efeito farmacêutico prolongado, tal que um regime de administração de dose diária única pode ser instituído. Além disso, o presente processo de preparação mostrou uma boa reprodutibilidade e uma boa estabilidade das composições obtidas. Então, o objetivo da presente invenção é uma composição farmacêutica de liberação controlada de cloridrato de venlafaxina, compreendendo um núcleo inerte em qual é aplicado o princípio ativo cloridrato de venlafaxina e um revestimento lipofílico que compreende um composto lipofílico e um agente de endurecimento.

O processo para preparação da supracitada composição farmacêutica é um objetivo adicional da invenção.

Serão ilustradas características e vantagens da invenção em detalhes na descrição seguinte.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1: mostra o perfil de tempo dos níveis de plasma de venlafaxina.

Figure 2: mostra o perfil de tempo dos níveis de plasma de O-desmetilvenlafaxina, o metabólito principal de venlafaxina.

Em ambas as Figuras 1 e 2 o símbolo — ■ — indica a curva obtida depois da administração de uma cápsula da invenção, preparada como descrita em Exemplo 2, enquanto o símbolo — ● — indica a curva de referência obtida depois da administração de uma cápsula de liberação sustentada de cloridrato de venlafaxina conhecida na técnica; $t = 0$ é o tempo de administração.

15 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a invenção, a razão de peso entre o composto lipofílico e o agente de endurecimento pode ser compreendido, por exemplo, entre 1:1 e 1:20; preferivelmente, a razão de peso entre o composto lipofílico e o agente de endurecimento é 1:10.

De acordo com uma modalidade preferida da invenção, a presente composição compreende uma quantidade de cloridrato de venlafaxina de 39,3% a 54,0% por peso em relação ao peso

total da composição e de 1,35% a 2,10% por peso de revestimento lipofílico em relação ao peso total da composição; a parte restante da composição sendo constituída pelo núcleo inerte.

5 Agentes de endurecimento preferidos são derivados de celulose, ácido metacrílico e seus copolímeros, poliglicóis, polivinilis e misturas dos mesmos.

Na presente invenção, pela expressão "derivados de celulose" entende-se, por exemplo, produtos selecionados do
10 grupo que consiste em etilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxibutilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e acetoftalato de celulose;
15 enquanto pelo termo "polivinilis" entende-se, por exemplo, produtos escolhidos entre polivinilacetato, polivinilpirrolidona e polivinilacetoftalato. Polietilenglicol é um exemplo de poliglicóis de acordo com a invenção.

20 Etilcelulose é particularmente preferido como agente de endurecimento de acordo com a presente invenção.

Compostos lipofílicos de possível uso de acordo com a invenção são escolhidos entre parafina, ácidos graxos com 12 a 20 átomos de carbono, e suas misturas; ácido esteárico

é preferido.

Qualquer pellet inerte para uso farmacêutico pode ser usada para preparar o núcleo de acordo com a invenção; por exemplo, podem ser usadas pellets feitas de sacarose e 5 amido. Preferivelmente, as pellets da invenção têm uma distribuição de tamanho de partícula compreendida entre 710 e 1340 μm .

O presente processo de preparação inclui as seguintes etapas:

10 i) aplicação do princípio ativo em pellets inertes por meio de nebulização de uma solução aquosa de cloridrato de venlafaxina;

15 ii) aplicação do revestimento lipofílico no núcleo que compreende o princípio ativo proveniente da etapa i).

A aplicação do composto lipofílico em mistura com o agente de endurecimento ocorre na solução; os solventes orgânicos usados para solubilização são selecionados, por exemplo, do grupo que consiste em acetona, etanol, cloreto 20 de metileno e suas misturas. Misturas de etanol e acetona são os solventes preferidos para preparação da solução de composto lipofílico para ser aplicado no núcleo ativo.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem compreender, além do supracitado princípio ativo e

componentes do revestimento lipofílico, excipientes e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, escolhidos entre aqueles convencionalmente usados para composições farmacêuticas de modo a idealizar uma composição satisfatória para administração oral de liberação controlada.

Os exemplos seguintes são providos para ilustrar a invenção, mas não é pretendido que limite o escopo da presente invenção.

10

EXEMPLO 1

Preparação de núcleo de princípio ativo

10 Kg pellets neutras de esferas de açúcar (composição: 80% por peso de sacarose, 20% de amido), tendo distribuição de tamanho de partícula entre 710 e 1000 µm, são carregados em um sistema automático GS modelo HP/M025.

Nestas pellets neutras, uma solução de venlafaxina HCl é aplicada a qual é preparada por solubilização de 10 Kg de princípio ativo em 10 Kg de água purificada.

20 A seguinte Tabela 1 relata as condições operacionais para aplicação e os valores do conjunto de parâmetros operacionais principais no equipamento.

Tabela 1

Parâmetros	Ajustes
Diâmetro do bico	1-0,8 mm
Pressão de nebulização	0,5-1,5
Velocidade do revestidor	16 rpm
Temperatura do ar entrante	60°C
Temperatura do produto	30-40°C
Ciclo de nebulização	contínuo

As pellets assim obtidas são peneiradas com uma rede de 1200 µm e secadas durante 12 horas a 60 °C.

5 EXEMPLO 2

Preparação da camada de liberação controlada

290 g de etilcelulose e 29 g de ácido esteárico são acrescentados a 2,7 Kg de acetona e 2,7 Kg de etanol a 96% e a mistura é colocada sob agitação até solubilização completa.

A solução assim obtida foi usada para aplicação de um filme retardante nas pellets preparadas como descrita acima no Exemplo 1.

É adicionado talco em quantidades pequenas durante nebulização da solução, para uma quantidade total de 40 g de talco adicionado.

A seguinte Tabela 2 relata as condições operacionais para aplicação da camada de retardante e os valores do conjunto de parâmetros operacional principal no equipamento.

5 Tabela 2

Parâmetros	Ajustes
Diâmetro do bico	1,0 mm
Pressão de nebulização	0,5-1,5
Velocidade do revestidor	16 rpm
Temperatura do ar entrante	60-65°C
Temperatura do produto	30-45°C
Ciclo de nebulização	contínuo

As pellets assim obtidas são peneiradas com uma rede de 1340 μm e secas durante 12 horas a 60°C. Ao término da dessecação, as pellets são encapsuladas em cápsulas "0", compreendendo 150 mg de venlafaxina que corresponde a 169,7
 10 mg de venlafaxina HCl.

EXEMPLO 3

Preparação do núcleo de princípio ativo

2 kg de pellets neutras de Esferas de Açúcar, do mesmo
 15 tipo já descrito acima no Exemplo 1 são carregados em um Glatt de leite fluido modelo GPCG 3 e um 50% de solução de

venlafaxina HCl é aplicada neles.

Ao término da aplicação de 4 Kg de solução, as pellets são peneiradas com uma rede de 1200 μm e secas durante 30 minutos a 60°C no mesmo leito fluido.

5 A seguinte Tabela 3 relata as condições operacionais para aplicação e os valores do conjunto de parâmetros operacional principal no equipamento.

Tabela 3

Parâmetros	Ajustes
Diâmetro do bico	1,2 mm
Temperatura do ar entrante	35-50°C
Temperatura do ar de saída	22-33°C
Temperatura do produto	21-34°C
Pressão de nebulização	0,5-1,5
Velocidade da bomba	4-9 rpm

10

EXEMPLO 4

Preparação da camada de liberação controlada

58 g de etilcelulose e 5,8 g de ácido esteárico são adicionados a 0,54 Kg de acetona e 0,54 Kg de etanol a 96%
 15 e a mistura é colocada sob agitação até solubilização

completa.

A solução assim obtida foi usada para aplicação de um filme retardante nas pellets preparadas como descrito acima no Exemplo 3 e colocada novamente em leito fluido equipado com inserto de Wurster.

É adicionado talco em quantidades pequenas durante nebulização da solução, para um total de 8 g de talco adicionado.

A seguinte Tabela 4 relata as condições operacionais para aplicação da camada de retardante e os valores do conjunto de parâmetros operacional principal no equipamento.

Tabela 4

Parâmetros	Ajustes
Diâmetro do bico	1,2 mm
Temperatura do ar entrante	35-50°C
Temperatura do ar de saída	22-33°C
Temperatura do produto	21-34°C
Pressão de nebulização	0,5-1,5

As pellets assim obtidas são peneiradas com uma rede de 1340 μ m e secas durante 12 horas a 60°C. Ao término de dessecação, as pellets são encapsuladas em cápsulas "0", contendo 150 mg de venlafaxina que corresponde a 169,7 mg

de venlafaxina HCl.

EXEMPLO 5

Teste de liberação das composições da invenção

5 As cápsulas preparadas como descrito acima nos Exemplos 2 e 4 foram analisadas pelo método seguinte:

Aparato: Cesta a 100 rpm; Meio de Solubilização: 900 ml de H₂O.

Resultados dos assim executados testes são mostrados na Tabela 5 seguinte.

Tabela 5

Tempo (horas)	% de liberação	
	Exemplo 2:	Exemplo 4:
2	27	23
4	48	47
8	67	69
24	90	99

EXEMPLO 6

Testes de Bioequivalência das composições da invenção

15 Um estudo de bioequivalência foi conduzido nas cápsulas da invenção preparadas como nos Exemplos 2 e 4, tendo como referência as atualmente comercializadas

cápsulas de 150 mg de cloridrato de venlafaxina de liberação sustentada.

Os resultados deste estudo realçados nas Figuras 1 e 2 mostram que o produto da invenção é equivalente ao produto 5 que é comercializado atualmente, ambos em termos de velocidade e extensão de absorção do princípio ativo venlafaxina e em termos de velocidade e extensão de formação de seu metabólito principal O-desmetilvenlafaxina.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de liberação controlada de cloridrato de venlafaxina **caracterizada por** compreender um
5 núcleo inerte no qual é aplicado o princípio ativo cloridrato de venlafaxina e um revestimento lipofílico que compreende um composto lipofílico e um agente de endurecimento.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a
10 reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que a razão de peso entre o composto lipofílico e o agente de endurecimento em dita camada lipofílica está compreendida entre 1:1 e 1:20.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a
15 reivindicação 2, **caracterizada pelo** fato de que a dita razão de peso entre o composto lipofílico e o agente de endurecimento é 1:10.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a
20 reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que o dito agente de endurecimento é selecionado do grupo que consiste de derivados de celulose, ácido metacrílico e seus copolímeros, poliglicóis, polivinis e misturas dos mesmos.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que o dito

agente de endurecimento é selecionado do grupo que consiste de etilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxibutilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, ftalato de 5 hidroxipropilmetilcelulose, acetoftalato de celulose, polivinilacetato, polivinilpirrolidona, polivinilacetoftalato, polietilenoglicol e misturas dos mesmos.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada pelo** fato de que o dito 10 agente de endurecimento é etilcelulose.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que o dito composto lipofílico é escolhido entre parafina, ácidos 15 graxos com 12 a 20 átomos de carbono, e misturas dos mesmos.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada pelo** fato de que o dito 20 composto lipofílico é ácido esteárico.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que o dito 20 núcleo essencialmente inerte consiste em pellets neutras compostas de sacarose e amido, tendo uma distribuição de tamanho de partícula compreendido entre 710 e 1340 μm .

10. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 1-9, **caracterizada pelo** fato de que ainda

compreende excipientes e/ou diluentes farmacologicamente aceitáveis.

11. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 1-10, **caracterizada pelo** fato de que está na forma de cápsula.

12. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 1-11, **caracterizada pelo** fato de que compreende uma quantidade de cloridrato de venlafaxina de 39,3% a 54,0% por peso em relação ao peso total da composição, e de 1,35% a 2,10% por peso de revestimento lipofílico em relação ao peso total da composição; a parte restante da composição sendo constituída pelo núcleo inerte e possivelmente por excipientes e/ou diluentes farmacologicamente aceitáveis.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada pelo** fato de que ter a composição seguinte expressa em porcentagem por peso em relação ao peso total da composição:

Componentes	% por peso
cloridrato de venlafaxina	49,10
Pellets neutras	49,16
Etilcelulose	1,40

Componentes	% por peso
Ácido esteárico	0,14
talco	0,20

14. Processo para preparação da composição farmacêutica como definido nas reivindicações 1-13, **caracterizado pelo** fato de que compreende as seguintes etapas:

- 5 i) aplicação do princípio ativo cloridrato de venlafaxina no núcleo inerte por meio de nebulização de uma solução aquosa de cloridrato de venlafaxina;
- ii) aplicação no núcleo que compreende o princípio ativo, proveniente da etapa i), do revestimento lipofílico
- 10 compreendendo um composto lipofílico e um agente de endurecimento.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelo** fato de que a aplicação do revestimento lipofílico na etapa ii) é conduzida por meio de nebulização

15 no núcleo proveniente da etapa i), de uma solução que compreende o composto lipofílico e o agente de endurecimento em um solvente apropriado.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado pelo** fato de que o dito solvente é um

solvente orgânico selecionado do grupo que consiste de acetona, etanol, cloreto de metileno e misturas dos mesmos.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado pelo** fato de que o dito solvente orgânico é
5 uma mistura de etanol e acetona em uma razão de peso 1:1.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado pelo** fato de que é adicionado talco durante a dita nebulização da solução que compreende o composto lipofílico e o agente de endurecimento.

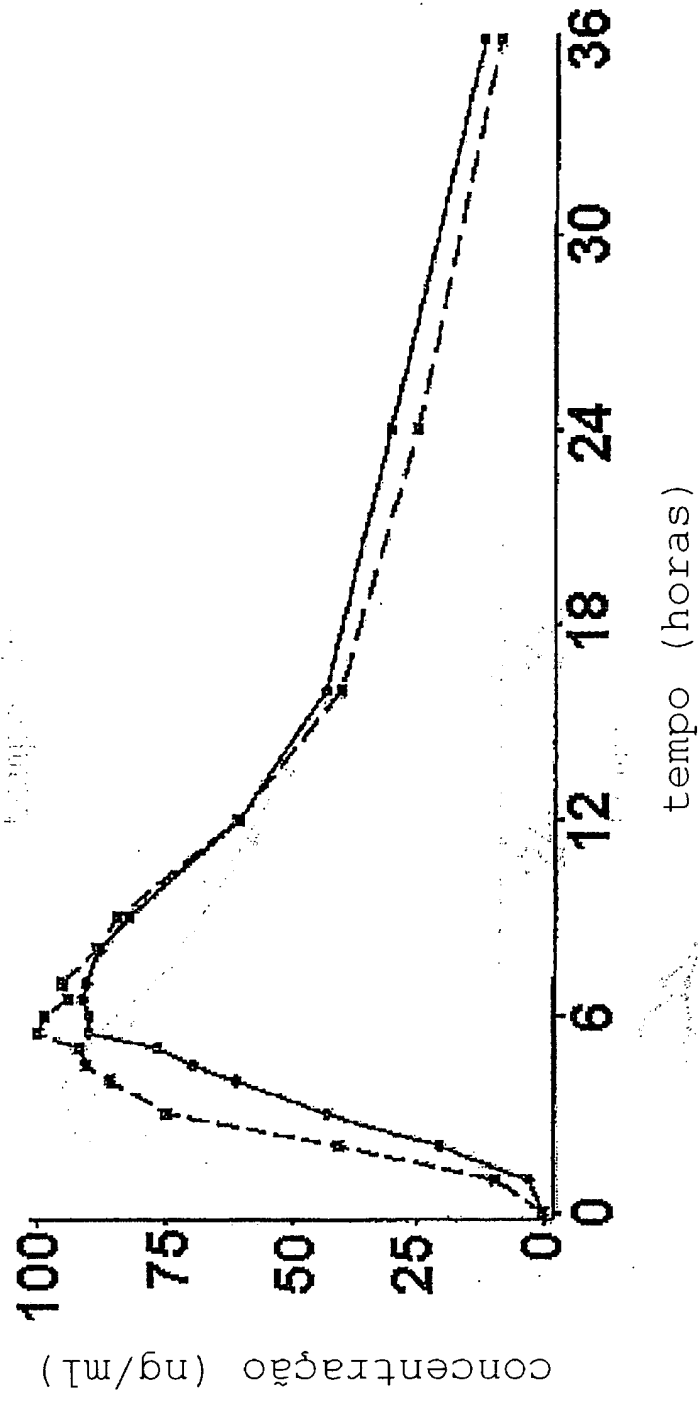


Fig. 1

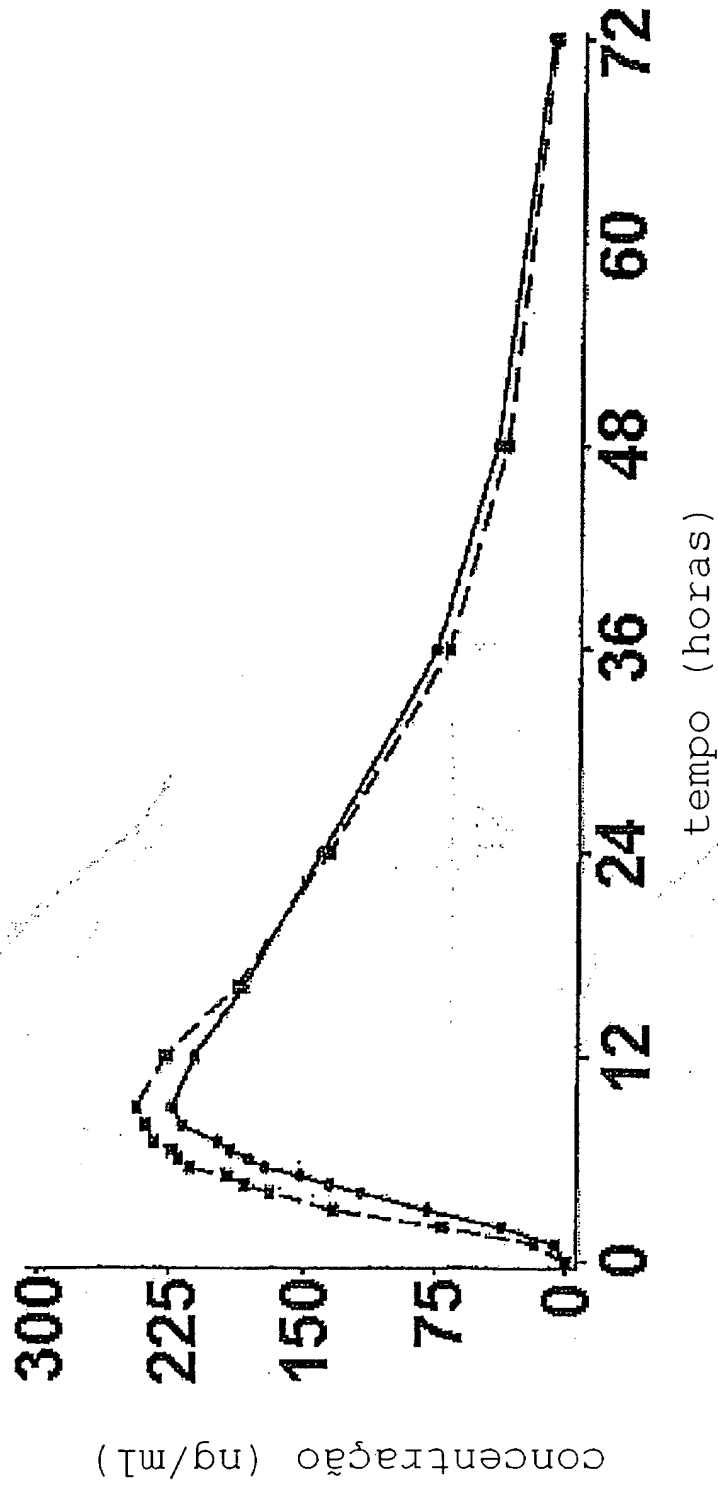


Fig. 2

R0000216-2

RESUMO**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE
CLORIDRATO DE VENLAFAXINA E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DA
MESMA"**

5

É descrita uma composição farmacêutica de liberação controlada de cloridrato de venlafaxina, um efetivo antidepressor, compreendendo um núcleo inerte no qual o princípio ativo é revestido em camadas uniformemente, que por sua vez é coberto com uma camada que compreende um agente de endurecimento e um agente lipofílico; o processo para a preparação da dita composição farmacêutica também é descrito.

10