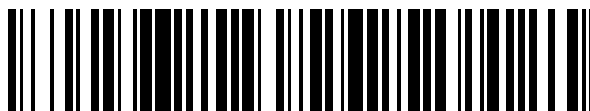


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 164**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06819063 .6**

96 Fecha de presentación: **29.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1928424**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE CLORHIDRATO DE VENLAFAXINA, Y PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE LA MISMA.**

30 Prioridad:
30.09.2005 IT FI20050206

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2012

73 Titular/es:
**VALPHARMA S.A.
VIA RANCO, 112
47899 SERRAVALLE, SM**

72 Inventor/es:
**VALDUCCI, Roberto;
ALIGHIERI, Tiziano y
AVANESSIAN, Serozh**

74 Agente: **Ruo, Alessandro**

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).

ES 2 373 164 T3

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de liberación controlada de clorhidrato de venlafaxina, y procedimiento para la preparación de la misma

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere al campo de las composiciones farmacéuticas, y particularmente a una nueva composición para la liberación controlada de clorhidrato de venlafaxina.

ESTADO DE LA TÉCNICA

[0002] Venlafaxina, es decir, 1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol, es un producto con actividad reconocida en el tratamiento de trastornos por depresión, pero también en el tratamiento de otras enfermedades neurológicas, tales como epilepsia, enfermedad de Parkinson, etc.

[0003] La dosis diaria recomendada del principio activo varía de 75 a 350 mg por día que debe administrarse en dos o tres dosis divididas. Dichas administraciones frecuentes son particularmente complicadas, especialmente considerando que los pacientes están afectados por trastornos neurológicos. Por lo tanto, es evidente la necesidad de idear composiciones de liberación controlada de venlafaxina o sus sales, que permiten evitar la frecuente administración de fármacos y, al mismo tiempo, son adecuadas para la farmacocinética particular de las sales de venlafaxina.

[0004] De hecho, el clorhidrato de venlafaxina es un producto con alta solubilidad, por lo tanto, si no se formula apropiadamente; se libera muy rápidamente, dando como resultado un aumento elevado de los niveles plasmáticos del principio activo en un corto periodo de tiempo después de la administración, seguido de una caída por debajo de los niveles terapéuticos aproximadamente 12 horas después de la administración. De hecho, esto hace necesario una dosificación diaria múltiple, lo que provoca muchos efectos secundarios no deseados, tales como náuseas y vómitos en la mayor parte de los paciente que se someten a esta régimen de dosificación.

[0005] Por los motivos que se han explicado anteriormente, hasta la fecha se han inventado diversas formulaciones de liberación controlada de clorhidrato de venlafaxina, en las que el principio activo está estratificado en un núcleo inerte y revestido con una o más capas de materiales poliméricos que ralentizan su liberación. En el documento US 2005/118264 se describen gránulos en los que se aplica Venlafaxina al núcleo inerte usando los aglutinantes adecuados y después se revisten por una capa aislante que consiste en polímeros y ceras. El documento WO 2004/047718 describe composiciones que comprenden un núcleo inerte revestido con Venlafaxina, aglutinante y agente anti carencia después revestido con etilcelulosa y triacetina.

[0006] Sin embargo, debe decirse que dichas formulaciones generalmente se preparan por medio de procedimientos complicados y costosos, que no son adecuados para la preparación a gran escala de composiciones farmacéuticas uniformes y estables.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0007] A continuación, el Solicitante ha descubierto que es posible modificar el perfil de liberación del clorhidrato de venlafaxina, obteniendo una liberación controlada del principio activo hasta 24 horas después de la administración, aplicando un revestimiento lipófilo, como se define a continuación, a los núcleos inertes sobre los que el compuesto activo se ha estratificado previamente. El principio activo formulado de esta manera ha mostrado *in vitro* un tipo ideal de liberación con el fin de conseguir niveles plasmáticos *in vivo* adecuados para obtener un efecto farmacéutico prolongado, de tal forma que pueda establecerse un solo régimen de administración de dosificación diario. Además, el presente procedimiento de preparación ha demostrado una buena reproducibilidad lote a lote, y una buena estabilidad de las composiciones obtenidas.

[0008] Por lo tanto, es objeto de la presente invención una composición farmacéutica para la liberación controlada del clorhidrato de venlafaxina, que comprende un núcleo inerte sobre el que se aplica el principio activo clorhidrato de venlafaxina, y un revestimiento lipófilo que comprende un compuesto lipófilo y un agente endurecedor.

[0009] El procedimiento para la preparación de las composiciones farmacéuticas que se han mencionado anteriormente es un objeto adicional de la invención.

[0010] En la siguiente descripción se ilustrarán en detalle las características y ventajas de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**[0011]**

- 5 Figura 1: Muestra el perfil de tiempo de los niveles plasmáticos de la venlafaxina.
Figura 2: Muestra el perfil de tiempo de los niveles plasmáticos de O-desmetilvenlafaxina, el metabolito principal de la venlafaxina.

- 10 **[0012]** Tanto en la figura 1 como en la figura 2 el símbolo $\blacksquare$ indica la curva obtenida después de la administración de una cápsula de la invención, preparada como se describe en el Ejemplo 2, mientras que el símbolo $\bullet$ indica la curva de referencia obtenida después de la administración un una cápsula de liberación sostenida de clorhidrato de venlafaxina conocida en la técnica; y $t = 0$ es el tiempo de administración.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 15 **[0013]** De acuerdo con la invención, la proporción en peso entre el compuesto lipófilo y en agente endurecedor puede comprimirse, por ejemplo, entre 1:1 y 1:20; preferiblemente, la proporción en peso entre el compuesto lipófilo y el agente endurecedor es 1:10.

- 20 **[0014]** De acuerdo con una realización preferida de la invención, la presente composición comprende una cantidad de clorhidrato de venlafaxina del 39,3% al 54,0% en peso con respecto al peso total de la composición, y del 1,35% al 2,10% en peso de revestimiento lipófilo con respecto al peso total de la composición; constituyéndose la parte restante de la composición por el núcleo inerte.

- 25 **[0015]** Son agentes endurecedores derivados de celulosa, ácido metacrílico y sus copolímeros, poliglicoles, polivinilos y mezclas de los mismos.

- 30 **[0016]** En la presente invención, por la expresión "derivados de celulosa" se entiende, por ejemplo, productos seleccionados entre el grupo que consiste en etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetoftalato de celulosa; mientras que por el término "polivinilos" se entiende, por ejemplo, productos escogidos entre acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona y acetoftalato de polivinilo. Polietilenglicol es un ejemplo de poliglicoles de acuerdo con la invención.

- 35 **[0017]** Se prefiere particularmente etilcelulosa como agente endurecedor de acuerdo con la presente invención.

[0018] Los compuestos lipófilos de uso posible de acuerdo con la invención se escogen entre parafina, ácidos grasos con 12 a 20 átomos de carbono, y sus mezclas; se prefiere ácido esteárico.

- 40 **[0019]** Puede usarse cualquier gránulo inerte de uso farmacéutico para preparar el núcleo de acuerdo con la invención; por ejemplo, pueden usarse gránulos hechos de sacarosa y almidón. Preferiblemente, los gránulos de la invención tienen una distribución de tamaño de partícula comprendida entre 710 y 1340 μm .

- 45 **[0020]** Las composiciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la invención son las que tienen la siguiente composición expresada en porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición:

Componentes	% en peso
clorhidrato de venlafaxina	49,10
gránulos neutros	49,16
etilcelulosa	1,40
ácido esteárico	0,14
talco	0,20

[0021] El presente procedimiento de preparación incluye las siguientes etapas:

- 50 i) aplicación del principio activo en gránulos inertes por medio de nebulización de una solución acuosa de clorhidrato de venlafaxina;
ii) aplicación del revestimiento lipófilo en el núcleo que comprende el principio activo procedente de la etapa i).

- 55 **[0022]** Preferiblemente, la aplicación del revestimiento lipófilo de la etapa ii) se realiza por medio de nebulización, en el núcleo procedente de la etapa i), de una solución que comprende el compuesto lipófilo y el agente endurecedor en un disolvente adecuado. Preferiblemente, se añade talco durante dicha nebulización de la solución que comprende el compuesto lipófilo y el agente endurecedor.

[0023] La aplicación del compuesto lipófilo mezclado con el agente endurecedor se da en la solución; los

disolventes orgánicos usados para la solubilización se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en acetona, etanol, cloruro de metileno y sus mezclas. Las mezclas de etanol y acetona son los disolventes preferidos para la preparación de la solución del compuesto lipófilo que se va a aplicar sobre el núcleo activo. Dicha mezcla de etanol y acetona está preferiblemente en una proporción en peso 1:1.

[0024] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender, además del principio activo y los componentes del revestimiento lipófilo que se han mencionado anteriormente, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, escogidos entre los usados convencionalmente para las composiciones farmacéuticas, con el fin de realizar una composición adecuada para una administración oral de liberación controlada.

[0025] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención.

EJEMPLO 1

Preparación del núcleo del principio activo

[0026] Se cargan 10 kg de gránulos neutros de Sugar Spheres (composición: sacarosa al 80% en peso, almidón al 20%), que tienen una distribución de tamaño de partícula entre 710 y 1000 μm , en un sistema automático GS modelo HP/M025.

[0027] Sobre estos gránulos neutros se aplica una solución de venlafaxina HCl, que se separa por solubilización de 10 kg del principio activo en 10 kg de agua purificada.

[0028] La siguiente Tabla 1 indica las condiciones de funcionamiento para la aplicación y los valores de los principales parámetros de funcionamiento ajustados en el equipo.

Tabla 1

Parámetros	Configuración
Diámetro de la boquilla	1-0,8 mm
Presión de nebulización	0,5-1,5
Velocidad del revestimiento	16 rpm
Temperatura de aire entrante	60 °C
Temperatura del producto	30-40 °C
Ciclo de nebulización	continuo

[0029] Los gránulos obtenidos de esta manera se tamizan con una red de 1200 μm y se secan durante 12 horas a 60 °C.

EJEMPLO 2

Preparación del revestimiento de liberación controlada

[0030] Se añaden 290 g de etilcelulosa y 29 g de ácido esteárico a 2,7 kg de acetona y 2,7 kg de etanol al 96%, y la mezcla se coloca en agitación hasta que se completa la solubilización.

[0031] La solución obtenida de esta manera se ha usado para la aplicación de una película retardante sobre los gránulos preparados como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

[0032] Se añade talco en pequeñas cantidades durante la nebulización de la solución, hasta una cantidad total de 40 g de talco añadido.

[0033] La siguiente Tabla 2 indica las condiciones de funcionamiento para la aplicación del revestimiento retardante y los valores de los principales parámetros ajustados en el equipo.

Tabla 2

Parámetros	Configuración
Diámetro de la boquilla	1,0 mm
Presión de nebulización	0,5-1,5
Velocidad del revestimiento	16 rpm
Temperatura de aire entrante	60-65 °C
Temperatura del producto	30-45 °C
Ciclo de nebulización	continuo

[0034] Los gránulos obtenidos de esta manera se tamizan con una red de 1340 μm y se secan durante 12 horas a 60 °C. Al final de la desecación, los gránulos se encapsulan en cápsulas "0", que comprenden 150 mg de la venlafaxina que corresponden a 169,7 mg de venlafaxina HCl.

EJEMPLO 3

Preparación del núcleo del principio activo

[0035] Se cargan 2 kg de gránulos neutros Sugar Spheres, del mismo tipo que ya se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, en un lecho fluido Glatt modelo GPCG 3, y se aplica una solución al 50% de venlafaxina HCl sobre ellos.

[0036] Al final de la aplicación de 4 kg de solución, los gránulos se tamizan con una red de 1200 μm y se secan durante 30 minutos a 60 °C en el mismo lecho fluido.

[0037] La siguiente Tabla 3 indica las condiciones de funcionamiento para la aplicación y los valores de los principales parámetros de funcionamiento ajustados en el equipo.

Tabla 3

Parámetros	Configuración
Diámetro de la boquilla	1,2 mm
Temperatura de aire entrante	35-50 °C
Temperatura del aire saliente	22-33 °C
Temperatura del producto	21-34 °C
Presión de nebulización	0,5-1,5
Velocidad de bombeo	4-9 rpm

EJEMPLO 4

Preparación del revestimiento de liberación controlada

[0038] Se añadieron 58 g de etilcelulosa y 5,8 g de ácido esteárico a 0,54 kg de acetona y 0,54 kg de etanol al 96%, y la mezcla se coloca en agitación hasta que se completa la solubilización.

[0039] La solución obtenida de esta manera se ha usado para la aplicación de una película retardante sobre los gránulos preparados como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 3 y se colocan de nuevo en el lecho fluido equipado con la inserción Wurster.

[0040] Se añade talco en pequeñas cantidades durante la nebulización de la solución, hasta una cantidad total de 8 g de talco añadido.

[0041] La siguiente Tabla 4 indica las condiciones de funcionamiento para la aplicación del revestimiento retardante y los valores de los principales parámetros ajustados en el equipo.

Tabla 4

Parámetros	Configuración
Diámetro de la boquilla	1,2 mm
Temperatura de aire entrante	35-50 °C
Temperatura del aire saliente	22-33 °C
Temperatura del producto	21-34 °C
Presión de nebulización	0,5-1,5

[0042] Los gránulos obtenidos de esta manera se tamizan con una red de 1340 μm y se secan durante 12 horas a 60 °C. Al final de la desecación, los gránulos se encapsulan en cápsulas "0", que contienen 150 mg de venlafaxina que corresponden a 169,7 mg de venlafaxina HCl.

EJEMPLO 5

Prueba de liberación de las composiciones de la invención

[0043] Las cápsulas preparadas como se ha descrito anteriormente en los Ejemplos 2 y 4 se han analizado mediante el siguiente procedimiento:

Aparato: Canasta 100 rpm; Medio de solubilización: 900 ml de H₂O

Los resultados de las pruebas realizadas de esta manera se muestran en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5

Tiempo (horas)	% de liberación	
	Ejemplo 2:	Ejemplo 4:
2	27	23
4	48	47
8	67	69
24	90	99

EJEMPLO 6

Prueba de bioequivalencia de las composiciones de la invención

[0044] Se ha realizado un estudio de bioequivalencia en las cápsulas de la invención preparadas como en los Ejemplos 2 y 4, que tiene como referencia las cápsulas de 150 mg de clorhidrato de venlafaxina de liberación sostenida comercializadas actualmente.

[0045] Los resultados de este estudio destacados en las figuras 1 y 2, muestran que el producto de la invención es equivalente al producto que se comercializa actualmente, tanto en términos de velocidad y de duración de la absorción del principio activo de la venlafaxina, como en términos de velocidad y de duración de la formación del metabolito principal de la O-desmetilvenlafaxina.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación controlada de clorhidrato de venlafaxina, que comprende:

- 5 - un núcleo inerte sobre el que se aplica una capa que consiste en el principio activo de clorhidrato de venlafaxina, y
 - un revestimiento lipófilo que comprende un compuesto lipófilo y un agente endurecedor, en el que dicho compuesto lipófilo se selecciona en el grupo que consiste en ácidos grasos con 12 a 20 átomos de carbono, y mezclas de los mismos.

10 **2.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción en peso entre el compuesto lipófilo y el agente endurecedor en dicho revestimiento lipófilo está comprendido entre 1:1 y 1:20.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha proporción en peso entre el compuesto lipófilo y el agente endurecedor es 1:10.

15 **4.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente endurecedor se selecciona entre el grupo que consiste en derivados de celulosa, ácido metacrílico y sus copolímeros, poliglicoles, polivinilos y mezclas de los mismos.

20 **5.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho agente endurecedor se selecciona entre el grupo que consiste en etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetofthalato de celulosa, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, acetofthalato de polivinilo, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

25 **6.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho agente endurecedor es etilcelulosa.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto lipófilo es ácido esteárico.

30 **8.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho núcleo inerte consiste básicamente en gránulos neutros compuestos de sacarosa y almidón, que tienen una distribución de tamaño de partícula comprendida entre 710 y 1340 μm .

35 **9.** Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, que comprende adicionalmente excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en forma de cápsula.

40 **11.** Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, que comprende una cantidad de clorhidrato de venlafaxina del 39,3% al 54,0% en peso con respecto al peso total de la composición, y del 1,35% al 2,10% en peso de revestimiento lipófilo con respecto al peso total de la composición; estando constituida la parte restante de la composición por el núcleo inerte, y posiblemente por excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptable.

45 **12.** Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que tiene la siguiente composición expresada en porcentaje en peso con respecto al peso total de la composición:

Componentes	% en peso
clorhidrato de venlafaxina	49,10
gránulos neutros	49,16
etilcelulosa	1,40
ácido esteárico	0,14
talco	0,20

50 **13.** Procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones 1-12, que comprende las siguientes etapas:

i) aplicación del principio activo de clorhidrato de venlafaxina sobre el núcleo inerte por medio de nebulización de una solución acuosa de clorhidrato de venlafaxina;

55 ii) aplicación sobre el núcleo que comprende el principio activo, procedente de la etapa i), del revestimiento lipófilo que comprende un compuesto lipófilo y un agente endurecedor.

14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la aplicación del revestimiento lipófilo en la etapa ii) se realiza por medio de nebulización sobre el núcleo procedente de la etapa i), de una solución que comprende el compuesto lipófilo y el agente endurecedor en un disolvente adecuado.

15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicho disolvente es un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en acetona, etanol, cloruro de metileno y mezclas de los mismos.

5 **16.** Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho disolvente orgánico es una mezcla de etanol y acetona en una proporción en peso 1:1.

17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que se añade talco durante dicha nebulización de la solución que comprende el compuesto lipófilo y el agente endurecedor.

10

