



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

(21) BR 102015016882-9 A2

(22) Data do Depósito: 14/07/2015

(43) Data da Publicação: 29/05/2018



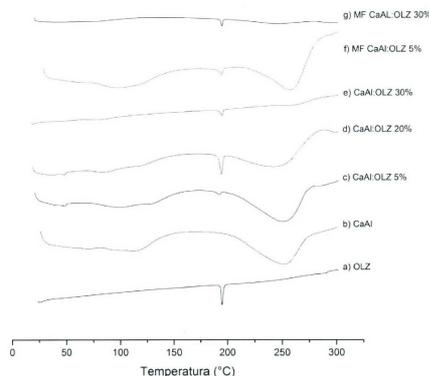
**(54) Título:** OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DE OLANZAPINA COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS.

**(51) Int. Cl.:** A61K 31/551; A61K 47/02; C07D 243/12; C01F 7/02; C01F 11/02; (...)

**(73) Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO

**(72) Inventor(es):** JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; MAGALY ANDREZA MARQUES DE LYRA; JOÃO GOMES PONTES NETO; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES; MARIA LUIZA CARNEIRO MOURA GONÇALVES; PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; LARISSA ARAÚJO ROLIM; DANILO AUGUSTO FERREIRA FONTES; GIOVANNA CHRISTINE ROCHA DE MEDEIROS SCHVER

**(57) Resumo:** OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DE OLANZAPINA COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS A presente patente de invenção tem por objetivo o processo de obtenção de sistemas de Olanzapina (OLZ) (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno-(2,3-b)-(1,5) benzodiazepina) com os Hidróxidos Duplos Lamelares à base de Cálcio (CaAl-HDL) e à base de Níquel (NiAl-HDL), promovendo o incremento de solubilidade deste fármaco, em relação ao fármaco sem associação com o HDL, tendo sua aplicação na formulação de medicamentos de liberação imediata e/ou modificada. O processo de obtenção do sistema de OLZ e HDL, com diferentes concentrações de fármaco, envolve etapas como a preparação do sistema HDL e OLZ em solução, agitação, secagem do solvente e caracterização. Devido seu alto custo e baixa solubilidade em água, o conhecimento aprofundado sobre a OLZ e técnicas capazes de melhorar sua solubilidade aquosa terão como consequência um aumento na biodisponibilidade oral deste fármaco e, conseqüente diminuição do seu custo de fabricação, disponibilizando à população um medicamento mais barato, seguro e eficaz para (...)



## OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DE OLANZAPINA COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS

### → Campo da Invenção

01. A presente invenção tem por objetivo a obtenção de sistemas utilizando o fármaco Olanzapina (OLZ) (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno-(2,3-b)-(1,5) benzodiazepina) com Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), os quais promovem melhorias no perfil de dissolução deste fármaco, em relação ao fármaco isolado sem a associação com o HDL, tendo sua aplicação na formulação de medicamentos de liberação imediata e/ou modificada com este fármaco para tratamento de psicoses, ou qualquer outra patologia onde a OLZ tenha sua utilização clinicamente comprovada. Conferir incremento na solubilidade da OLZ através de interações com a estrutura do HDL, em concentrações diferentes de fármaco, permitiu a obtenção de sistemas sólidos para administração oral em formas farmacêuticas.

### → Fundamentos da Invenção

02. A OLZ é o antipsicótico de maior relevância da nova geração e reduz efeitos secundários extrapiramidais, quando comparada com terapias anteriores, tornando-se uma alternativa de tratamento a pacientes refratários a outros medicamentos clássicos (FREITAS, et. al., 2012; MERLI, et. al., 2012). Este fármaco é de alto custo e baixa solubilidade em água, porém, ainda é o antipsicótico atípico mais utilizado nos Estados unidos e já é comercializado desde 1996 em mais de 84 países, sendo o parâmetro hidrofóbico um obstáculo ao tratamento da esquizofrenia e transtorno bipolar, (REGULSKA, KARPIN´SKA, 2012). Assim, se faz necessário o desenvolvimento de um sistema com o uso de excipientes farmacêuticos que proporcione uma melhor

dissolução e, conseqüentemente, uma melhor biodisponibilidade deste fármaco (FREITAS, et. al., 2012).

03. Entre as diversas alternativas tecnológicas de incremento de solubilidade, a aplicação de Hidróxidos Duplos Lamelares apresenta-se como inovação no desenvolvimento de sistemas com fármacos de baixa solubilidade, pois são compostos que possuem espaços entre lamelas e cargas no domínio interlamelar que permitem a interação com diversos compostos. Os HDLs podem ser de origem sintética ou natural, que apresentam uma estrutura bidimensional organizada e poros flexíveis como argilo-minerais (BOTAN et al. 2011).

04. Os HDLs vêm apresentando uma grande variedade de aplicações. Além de promotores de solubilidade, por exemplo, também são utilizados em sistemas de liberação sustentada de fármacos. Essa propriedade em particular, permite que o HDL seja um dos materiais inorgânicos apontados como promissor para uso no armazenamento e liberação controlada da substância intercalada. Eles apresentam camadas empilhadas, umas sobre as outras, formando multicamadas que se mantém unidas através de interações do tipo pontes de hidrogênio (WYPYCH, ARÍZAGA & SATYANARAYANA, 2008). Estas lamelas para serem estabilizadas necessitam da presença de ânions de compensação interlamelares que podem ser moléculas orgânicas como fármacos, aminoácidos entre outros para manter a eletroneutralidade (IIIAlK, et. al., 2008). Nesse caso além das pontes de hidrogênio, existem principalmente atrações eletrostáticas entre as lamelas e os ânions de compensação interlamelares (ZHU, et. al., 2008).

05. Outras interações ocorridas entre o HDL e diferentes fármacos podem ser em nível de superfície, já que uma das propriedades do HDL é a sua capacidade de adsorção de moléculas independente de sua carga, devido a diversas formas de interação que o HDL pode realizar

como interações eletroestáticas, pontes de hidrogênio, troca iônica, entre outras (TAKAHASHI & YAMAGUCHI, 1991).

06. O processo de obtenção do sistema HDL:OLZ e a posterior incorporação deste na forma farmacêutica envolve etapas, tais como, a preparação do sistema OLZ e HDL em solução, secagem, caracterização físico-química, cálculos teóricos do processo de adsorção/sorção e incorporação destes nas formulações farmacêuticas sólidas orais.

#### → Breve Descrição da Invenção

07. Devido à sua toxicidade e baixa solubilidade em água, o conhecimento aprofundado sobre a OLZ e técnicas capazes de melhorar sua solubilidade aquosa, terão como consequência um aumento na biodisponibilidade oral e possível diminuição da toxicidade do fármaco, disponibilizando à população um medicamento mais seguro e eficaz no tratamento da doença.

08. A aplicação de HDL na obtenção dos sistemas com fármacos poucos solúveis, para aumentar a velocidade de dissolução, tem sido uma tendência atual entre pesquisadores na área da tecnologia farmacêutica. A presente invenção possibilitou a formação de sistemas de HDL:OLZ, que foram posteriormente caracterizados através de técnicas analíticas como Análise térmica por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), difração de Raio-X (DRX) e teste de dissolução *in vitro*, confirmando a influência e modificação das características cristalinas do fármaco no sistema com HDL, o que possibilitou o incremento de solubilidade da OLZ.

09. Os resultados de DSC das misturas físicas e sistemas mostraram que a proporção de 5% de fármaco foi mais eficaz em diminuir a estabilidade térmica do fármaco, o que já é esperado para substâncias que perdem suas características cristalinas. Isto foi

evidenciado nos resultados da difração de raios X do pó das amostras, onde tanto as misturas físicas quanto os sistemas HDL:OLZ na proporção de 5% de fármaco exibiram um padrão de difração de raios X apenas com os picos referentes aos HDLs, mostrando a ausência de padrões cristalinos referentes a OLZ. Na análise do perfil de dissolução *in vitro* das amostras, os sistemas contendo 5% de fármaco também apresentaram melhores resultados, exibindo uma maior área sobre a curva.

10. Após a obtenção e caracterização dos sistemas, estes serão incorporados em formas farmacêuticas de uso oral com finalidade terapêutica antipsicótica.

#### → Descrição Detalhada da Invenção

11. A presente invenção resultou num sistema que apresenta melhorias nas características de solubilidade do fármaco OLZ quando associado tanto ao HDL à base de Cálcio (CaAl-HDL) quanto ao HDL à base de Níquel (NiAl-HDL) para o desenvolvimento de formas farmacêuticas mais eficazes.

12. O processo de obtenção do HDL foi através da síntese por coprecipitação convencional proposto por Shafiei e colaboradores (2013), método em que se adiciona a solução dos sais dos cátions e a solução alcalina simultaneamente sob agitação e gotejamento. Os reagentes utilizados na síntese do HDL foram: Nitrato de Alumínio nonahidratado  $[Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O]$  da Sigma-Aldrich<sup>®</sup> e Hidróxido de Sódio P.A. da Sigma-Aldrich<sup>®</sup> para ambos os tipos de HDL, Nitrato de Cálcio Tetrahidratado  $[Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O]$  da Sigma-Aldrich<sup>®</sup> para o CaAl-HDL e Nitrato de Níquel (II) Hexahidratado  $[Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O]$  da Sigma-Aldrich<sup>®</sup> para o NiAl-HDL. Em todo o processo da síntese utilizou-se água deionizada. As demais substâncias utilizadas foram acetona da Merck<sup>®</sup>,

água ultrapurificada pelo sistema Milli-Q Millipore e sonicada em banho ultrassônico Limp Sonic®.

13. O método da coprecipitação convencional, utilizado para preparação dos HDLs, sofreu pequenas alterações da ordem de concentração dos reagentes e tempo de obtenção. O HDL foi sintetizado a partir de soluções dos sais Nitrato de Cálcio e Nitrato de Alumínio em meio básico para o CaAl-HDL e soluções dos sais de Nitrato de Níquel e Nitrato de Alumínio em meio básico para o NiAl-HDL. A solução contendo a mistura dos sais foi gotejada, numa razão de 1 mL/min, na solução de Hidróxido de Sódio. Este processo foi realizado sob agitação constante, temperatura ambiente, pH  $10 \pm 0,5$  e atmosfera de nitrogênio. Após a formação do precipitado e término do gotejamento, o composto foi resfriado à temperatura ambiente, lavado com água, centrifugado por 10 minutos a uma rotação de 2.000 rpm e levados à estufa para secagem a temperatura 50°C durante 3 horas. As operações de lavagem e centrifugação foram realizadas em triplicata.

14. O processo de obtenção dos sistemas HDL:OLZ foi realizado pela técnica do solvente, descrito por Takahashi & Yamaguchi (1991). A OLZ foi completamente dissolvida em acetona e posteriormente foi adicionado o HDL (CaAl-HDL ou NiAl-HDL). A suspensão formada foi colocada em chapa agitadora (MS 3 Digital) IKA® por 1 hora para evaporação do solvente, e o resíduo foi seco em estufa à vácuo (MOD 302) TekSet® à 60°C. O HDL, sem a presença de OLZ, foi similarmente tratado com acetona para ser usado como um material de referência. As misturas físicas (MF) do HDL e OLZ foram preparadas sob a atmosfera de nitrogênio líquido para comparação com os sistemas. A caracterização dos sistemas e das misturas físicas foi realizada através de técnicas como Análise Térmica por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC), Difração de Raio-X (DR-X) e Testes de Dissolução *in vitro*.

15. Os termogramas da OLZ isolada, dos HDLs (CaAl-HDL e NiAl-HDL), das MFs e dos sistemas CaAl:OLZ e NiAl:OLZ em diferentes concentrações de ativo, foram obtidos em Calorímetro de Varredura DSC Q200 (TA instruments), interligado ao software TA60 versão 2.20 (TA instruments), com atmosfera de nitrogênio de  $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  e razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , na faixa de temperatura de  $25\text{-}300^\circ\text{C}$ . As amostras foram colocadas em porta-amostras de alumínio hermeticamente fechados com um equivalente de  $4\text{-}5 \text{ mg}$  ( $\pm 0.2$ ) de OLZ. Este tipo de porta-amostra foi utilizado como referência em todas as verificações. As determinações foram realizadas em triplicata. Índio e zinco foram utilizados para calibrar a escala de temperatura e a resposta de entalpia.

16. Os resultados obtidos por DSC das MFs, dos sistemas em diferentes proporções de OLZ e do fármaco isolado são mostrados na Figura 01 e 02. O comportamento térmico da OLZ (fig. 01 a) pode ser evidenciado através de um pico endotérmico em  $194,89^\circ\text{C}$  característico do processo de fusão da sua forma cristalina, semelhante ao observado por Freitas e colaboradores (2012). Nas MFs com o CaAl-HDL (fig. 01 f e g) e com o NiAl-HDL (fig. 02 f e g) foi possível observar a presença do pico referente à fusão da OLZ tanto na proporção de 5% quanto na de 30% de fármaco, indicando, ainda, a presença de sua forma cristalina.

17. Para os sistemas com CaAl-HDL obtidos pelo método do solvente, foi evidenciada uma alteração no pico endotérmico do fármaco na proporção de 5% (fig. 01 c), que apresentou um menor valor de onset ( $187,27^\circ\text{C}$ ), quando comparado ao fármaco isolado, representando uma diferença de  $6,32^\circ\text{C}$ , e também houve diminuição do pico de fusão para  $192,44^\circ\text{C}$ , mostrando uma já esperada perda de estabilidade térmica do fármaco devido a possível diminuição de sua cristalinidade. Os sistemas CaAl:OLZ 20% (fig. 01 d) e 30% (fig. 01 e)

também apresentaram um menor valor de onset, porém com pontos de fusão semelhantes ao fármaco isolado.

18. Os sistemas obtidos com NiAl-HDL nas proporções de 5% (fig. 02 c) e 20% (fig. 02 d) apresentaram o pico endotérmico referente a fusão do fármaco em 194 °C sem alteração significativa. Porém, na análise do NiAl:OLZ 30% (fig. 02 e) observa-se um deslocamento do pico de fusão para 196,13 °C e uma quantidade de calor seis vezes maior necessária para sua fusão (1570 J/g) quando comparada ao fármaco isolado, o que indica aumento da estabilidade térmica da olanzapina.

19. A difração de Raios-X do pó das amostras foi realizada utilizando o Shimadzu XRD-700, com radiação  $\text{CuK}\alpha$  (1,54 Å), equipado com ânodo de cobre. Foi preparada uma camada fina do pó das amostras num suporte de vidro e analisadas no intervalo entre 0 e 60°, numa velocidade de 0,02° /s. Os difratogramas (Fig. 03 e Fig. 04) mostram informações sobre o grau de cristalinidade do fármaco e dos padrões de difração das misturas físicas, dos sistemas HDL:OLZ em diferentes concentrações e do fármaco isolado.

20. A natureza cristalina da OLZ pode ser verificada através do aparecimento de planos característicos do fármaco com um pico bem definido de maior intensidade em  $2\theta = 8,8$  e picos de menor intensidade entre  $2\theta = 10,5 - 23,9$  também identificados por Freitas e colaboradores (2012).

21. Analisando as amostras contendo CaAl-HDL, os difratogramas das MFs contendo 5% e 30% de fármaco apresentaram sobreposição dos picos referentes ao HDL. Na MF contendo 5% de fármaco, observa-se um pico em  $2\theta = 8,5$  referente ao padrão cristalino da OLZ. Já para MF com 30% do fármaco nota-se, além do pico característico da OLZ em  $2\theta = 8,6$ , picos de menor intensidade entre  $2\theta = 17,0 - 24,0$  ainda evidenciando a presença em sua forma cristalina. Nos difratogramas dos sistemas com 5, 20 e 30% de fármaco, podemos notar que na proporção

de 5% os perfis difratométricos apresentam-se apenas com reflexões referentes ao HDL, não sendo evidenciada a presença de picos referentes ao fármaco. Na proporção de 20% de OLZ, nota-se a presença de um único pico de baixa intensidade em  $2\theta = 8,7$  referente ao fármaco, demonstrando, ainda, uma considerável diminuição de sua cristalinidade. No sistema com teor mais elevado, CaAl:OLZ 30%, foi observada, de maneira mais evidente, a presença de picos referentes à OLZ em sua forma cristalina, embora as suas intensidades sejam menores do que no fármaco isolado.

22. As análises de DR-X das amostras contendo NiAl-HDL demonstraram nas misturas físicas a sobreposição dos picos referentes ao HDL em ambas as proporções de fármaco, com um aumento de intensidade do pico em  $2\theta = 29,5$  na mistura com 5% de fármaco. Na MF NiAl:OLZ 30% é possível observar picos referentes a Olanzapina em  $2\theta = 8,7$  e entre  $2\theta = 19,9 - 24,0$  evidenciando, ainda, a presença de seus padrões cristalinos.

23. Os difratogramas dos sistemas NiAl:OLZ, nas diferentes proporções, apresentam sobreposição dos picos referentes ao HDL isolado. O sistema NiAl:OLZ 5% apresenta apenas os picos referentes ao HDL isolado, não evidenciando a presença de picos referente ao fármaco. Na proporção de 20 e 30% é possível notar a presença do de um pico em  $2\theta = 8,9$  referente a Olanzapina, indicando que o fármaco ainda se apresenta em sua forma cristalina, embora haja diminuição na intensidade dos picos.

24. Os resultados das MFs e sistemas com CaAl-HDL e NiAl-HDL sugerem que, através do método da MF houve alteração da estrutura cristalina do fármaco, porém ainda foi possível observar os padrões cristalinos do mesmo. Através da obtenção dos sistemas pelo método do solvente, o fármaco apresentou maior alteração no seu difratograma, onde nos sistemas CaAl:OLZ 5% e NiAl:OLZ 5% notamos ausência total

dos picos referentes ao fármaco e no sistema CaAl:OLZ 20% há apenas um discreto pico em  $2\theta = 8,7$ . No sistema NiAl:OLZ 20%, além do pico característico em  $2\theta = 8,9$ , notam-se outros picos característicos da OLZ entre  $2\theta = 20,0 - 24,1$ . Isto demonstra que o método do solvente foi mais eficaz em diminuir a cristalinidade do fármaco, levando-o a um estado mais amorfo, pois já na MF CaAl:OLZ 5% é possível notar a presença do pico em  $2\theta = 8,6$  referente ao fármaco. Dessa forma, a Olanzapina tornou-se menos cristalina, formando uma fase amorfa mediante a formação de um sistema com o HDL, acarretando na ausência dos planos cristalinos, na proporção de 5% de fármaco.

25. A avaliação do incremento de solubilidade da OLZ através da obtenção dos sistemas com o HDL foi realizado o procedimento de dissolução nas condições *sink*. A dissolução *in vitro* tem sido utilizada rotineiramente na indústria farmacêutica para avaliar o desempenho das formulações em desenvolvimento antes de realizar testes em animais. Esses estudos são geralmente realizados em condições *sink*, ou seja, onde as concentrações do fármaco são mantidas três a cinco vezes menores que a sua solubilidade (FDA, 1997).

26. Alíquotas das amostras (OLZ e OLZ-HDL) foram adicionadas em cápsulas incolores contendo o equivalente a 5 mg de OLZ em cada. Os testes de dissolução foram realizados no dissolutor Varian® 7010 VK a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), utilizando 900 mL de tampão fosfato pH 6,8, previamente areado, como meio de dissolução, aparato pá sob velocidade de agitação de 50 rpm. O ensaio de quantificação do fármaco foi realizado por UV/Vis a 260 nm em intervalos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120 e 180 min. A concentração de fármaco nos perfis de dissolução foi determinada através da curva de calibração inicial (FREITAS, et al., 2012).

27. Os perfis de dissolução da OLZ isolada, MFs e sistemas HDL:OLZ em diferentes concentrações são exibidos nas figuras 5, 6, 7 e

8. Na figura 5, podemos comparar os perfis de dissolução da OLZ isolada e no sistema com o CaAl-HDL nas concentrações de 5, 20 e 30% de fármaco. Com 20 minutos de dissolução, pode-se observar que a quantidade de OLZ dissolvida no meio é próxima a 0%, enquanto o sistema CaAl:OLZ 5% apresenta 49,11% de fármaco dissolvido, o CaAl:OLZ 20% apresenta 15,19% e o CaAl:OLZ 30% apresenta aproximadamente 7,5% do fármaco em solução. Em 45 minutos, temos 3,5% da OLZ isolada dissolvida, porém, no sistema CaAl:OLZ 5%, temos 60,7% de fármaco em solução, que representa um incremento acima de 1734% em sua solubilidade. Já para os sistemas CaAl:OLZ 20 e 30%, estes apresentaram 26,5% e 30,4%, respectivamente, de fármaco dissolvido. A figura 6 representa a comparação entre a OLZ isolada e a mistura física CaAl:OLZ 5% e 30%. É possível, também, observar incremento na solubilidade do fármaco. Com 20 minutos de dissolução, a OLZ livre não apresenta-se dissolvida no meio, enquanto a MF CaAl:OLZ 5% possui 32,47% de fármaco dissolvido e a MF CaAl:OLZ 30% apresenta 12,42%, de seu total em solução no mesmo tempo de experimento.

28. Na figura 7, podemos comparar os perfis de dissolução da OLZ livre e complexada com o NiAl nas concentrações de 5, 20 e 30% de fármaco. Com 20 minutos de experimento, a concentração de OLZ dissolvida no meio, tanto para o fármaco livre quanto para os sistemas NiAl:OLZ 20 e 30%, é próxima de 0%. Porém, o sistema NiAl:OLZ 5% apresenta 26,2% de fármaco dissolvido. Aos 45 minutos de dissolução, o fármaco isolado possui 3,5% do seu total dissolvido, enquanto o sistema NiAl:OLZ 5% apresenta 31,9% de fármaco dissolvido, representando um incremento de solubilidade acima de 905%. Já para os sistemas NiAl:OLZ 20 e 30%, apresentaram 8,3% e 2,7%, respectivamente, de fármaco dissolvido. A figura 8 representa a comparação entre a OLZ isolada e a mistura física NiAl:OLZ 5% e 30%. É possível, também, observar incremento na solubilidade do fármaco. Com 20 minutos de dissolução,

enquanto a OLZ livre apresenta praticamente 0% de seu total dissolvido, a MF NiAl:OLZ 5% possui 49,1% de fármaco dissolvido e a MF CaAl:OLZ 30% apresenta 41,62%, de seu total em solução no mesmo tempo de experimento.

29. O fato dos sistemas e MFs na proporção de 5% de fármaco apresentarem um perfil de dissolução com maior incremento de solubilidade, quando comparado às outras proporções, corrobora com os resultados apresentados pelo DR-X e DSC. A interação HDL:OLZ, nesta concentração de fármaco, se mostrou mais eficaz em diminuir sua cristalinidade. Portanto, na aplicação do HDL sintetizado frente ao fármaco OLZ, podemos notar que houve uma interação que proporcionou uma perda de cristalinidade do fármaco, quando utilizadas condições específicas de proporção e método de obtenção. Quando um fármaco torna-se mais amorfo, comumente sua capacidade de solubilização em meio aquoso aumenta, como foi exposto nos resultados, o que é de extrema importância para fármacos como a OLZ que pertence à Classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (Baixa solubilidade/Alta permeabilidade). Desta forma, o fármaco torna-se mais solúvel nos fluidos gastrointestinais, ficando mais disponível para ser absorvido e realizar sua ação terapêutica.

30. Sobre a descrição das figuras mencionadas no texto, a figura 1 representa o perfil térmico da OLZ, CaAl-HDL, misturas físicas e sistemas OLZ:CaAl, em diferentes concentrações, obtidos por DSC. A figura 2 representa o perfil térmico da OLZ, NiAl-HDL, misturas físicas e sistemas OLZ:NiAl, em diferentes concentrações, obtidos por DSC. A figura 3 representa os difratogramas da OLZ, CaAl-HDL, misturas físicas e sistemas OLZ:CaAl nas diferentes concentrações. A figura 4 representa os difratogramas da OLZ, NiAl-HDL, misturas físicas e sistemas OLZ:NiAl. A figura 5 representa os perfis de dissolução da OLZ e dos sistemas CaAl:OLZ, enquanto a figura 6 representa os perfis de dissolução da OLZ

e das misturas físicas CaAl:OLZ. A figura 7 representa os perfís de dissolução da OLZ e dos sistemas NiAl:OLZ, enquanto a figura 8 representa os perfís de dissolução da OLZ e das misturas físicas NiAl:OLZ.

**Reivindicações****OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DE OLANZAPINA COM  
HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE  
MEDICAMENTOS**

1. “OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DE OLANZAPINA COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS” caracterizado por associação do fármaco Olanzapina (OLZ) com Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), também conhecidos como argilas aniônicas, argilas sintéticas, hidrotalcitas, dentre outros.
2. Produto de sistemas binários de olanzapina com hidróxidos duplos lamelares citado na reivindicação 1, em qualquer proporção HDL:OLZ, independente da técnica e/ou processo tecnológico empregado em sua obtenção, sendo este produto possível de ser obtido por meio da técnica do solvente, intercalação por coprecipitação, reconstituição, mistura simples, malaxagem, rotaevaporação, liofilização, dentre outras.
3. Produto de sistemas binários de olanzapina com hidróxidos duplos lamelares citado na reivindicação 1, caracterizado por apresentar maior velocidade de dissolução do fármaco Olanzapina em um meio de dissolução e/ou aumento do percentual de fármaco dissolvido neste em relação ao fármaco isolado.
4. Processo de formulação do produto de sistemas binários de olanzapina com hidróxidos duplos lamelares, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por apresentar maior solubilidade aquosa que o fármaco sem associação com o HDL.
5. Produto farmacêutico caracterizado por ser formulado com sistema (HDL:OLZ) de liberação imediata e/ou modificada, para administração oral em formulações farmacêuticas.
6. Produto de sistemas binários de olanzapina com hidróxidos duplos lamelares da reivindicação 1, caracterizado por poder ser adicionado de qualquer excipiente farmacêutico com finalidade de potencializar, ou não, seu incremento de

solubilidade, sua velocidade de dissolução do fármaco e percentual final do fármaco dissolvido, com o objetivo de formulação de um produto farmacêutico acabado, de acordo com a reivindicação 5.

7. Produto de sistemas binários de olanzapina com hidróxidos duplos lamelares citado na reivindicação 6, caracterizado por ser um medicamento composto pela associação HDL:OLZ obtidos pelos métodos de obtenção descritos na reivindicação 2, sendo este medicamento obtido tecnologicamente por qualquer técnica de produção de medicamento e acondicionado em qualquer embalagem farmacêutica.
8. Produto sistemas binários de olanzapina com hidróxidos duplos lamelares da reivindicação 6 caracterizado por ter indicação terapêutica para o tratamento da esquizofrenia, transtorno bipolar ou qualquer outra indicação terapêutica clinicamente comprovada para uso humano ou veterinário.
9. Produto de sistemas binários de olanzapina com hidróxidos duplos lamelares da reivindicação 6 caracterizado por ser veiculado em qualquer forma farmacêutica e/ou tipo de embalagem adequada ao seu armazenamento.

## Figuras

Figura 1

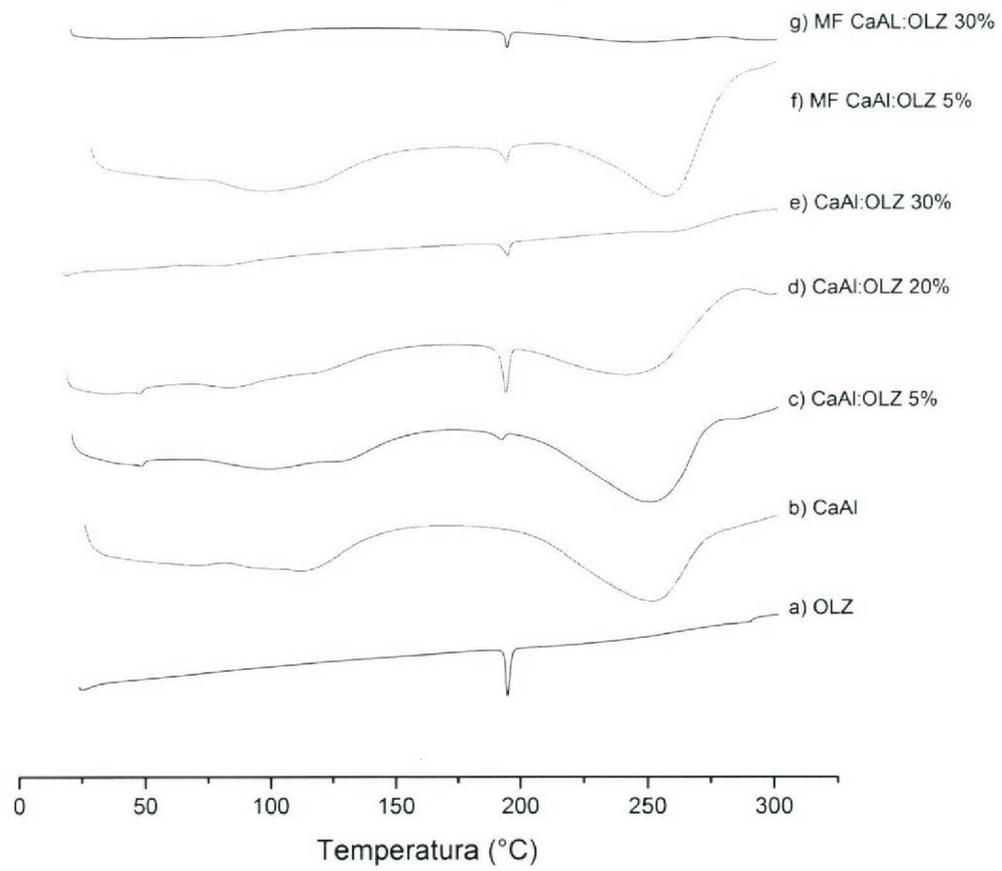


Figura 2

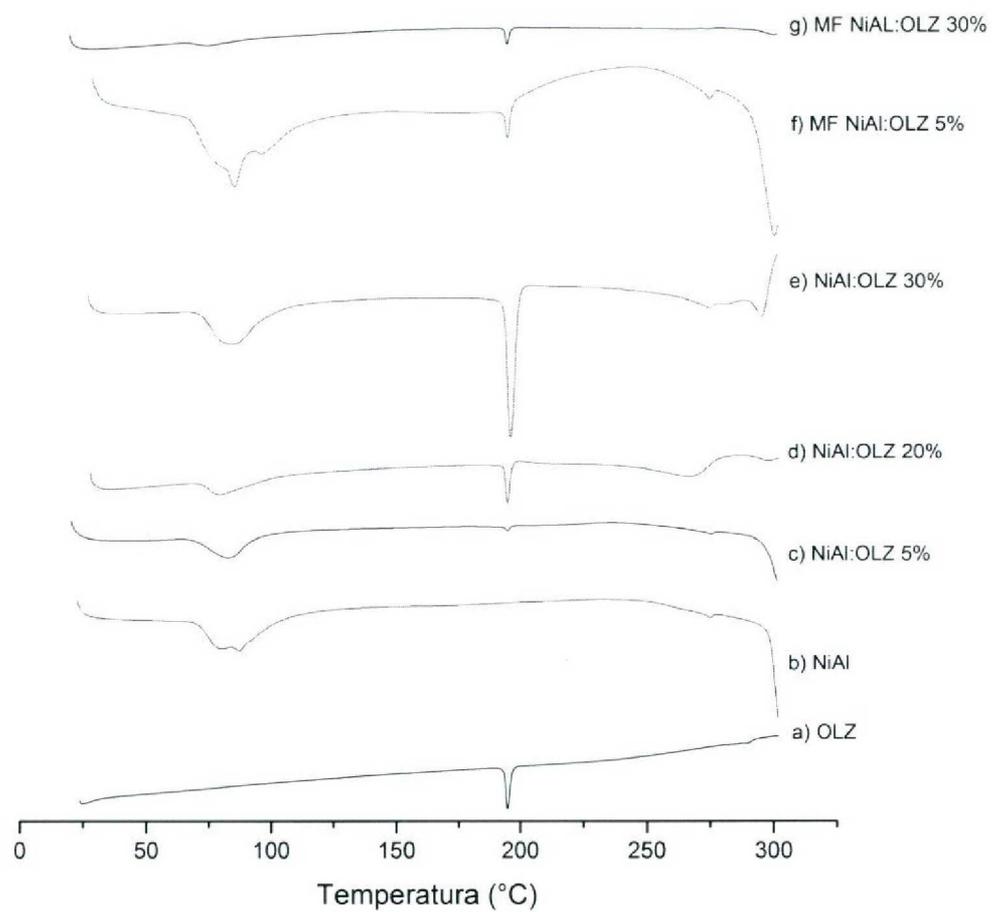


Figura 3

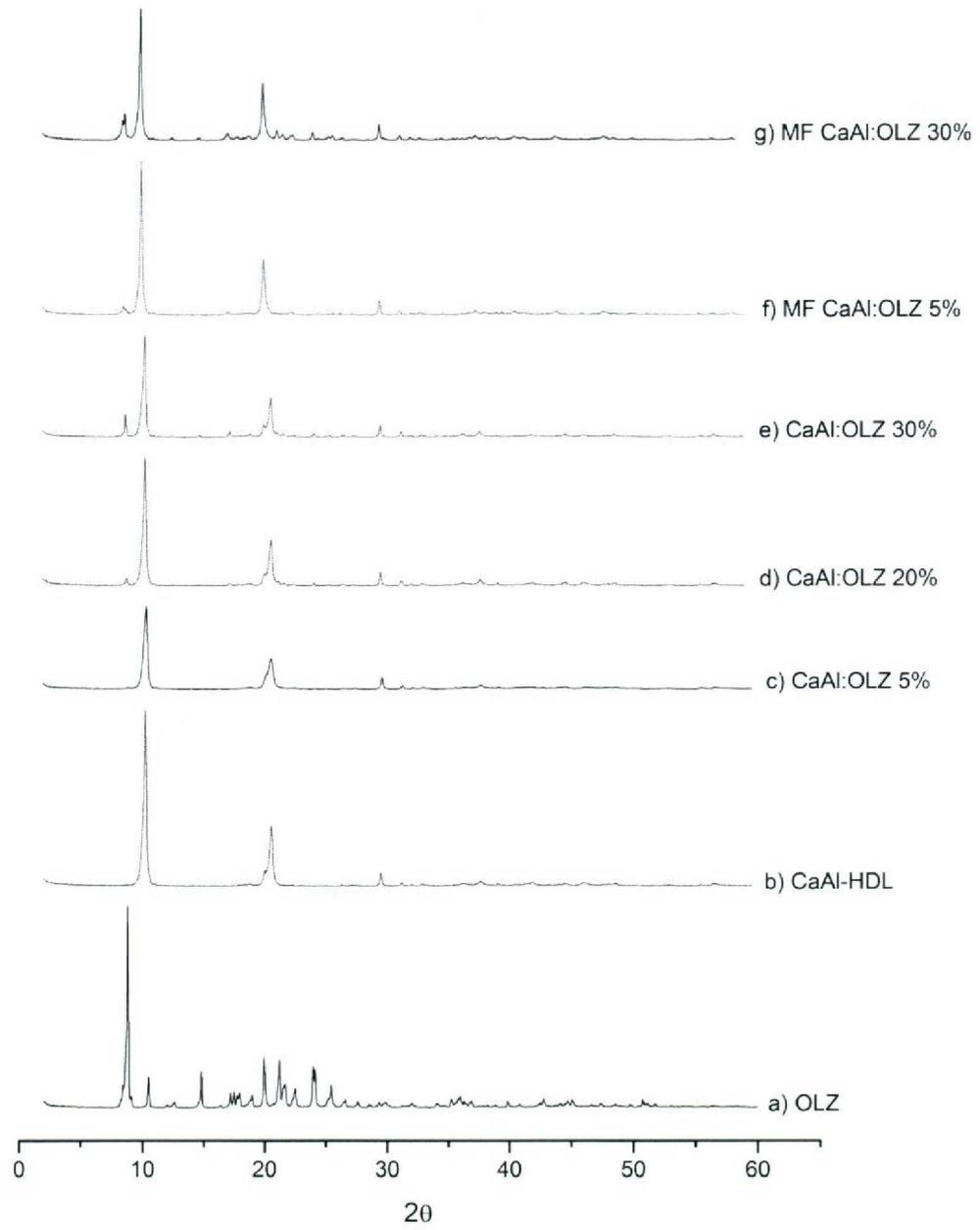


Figura 4

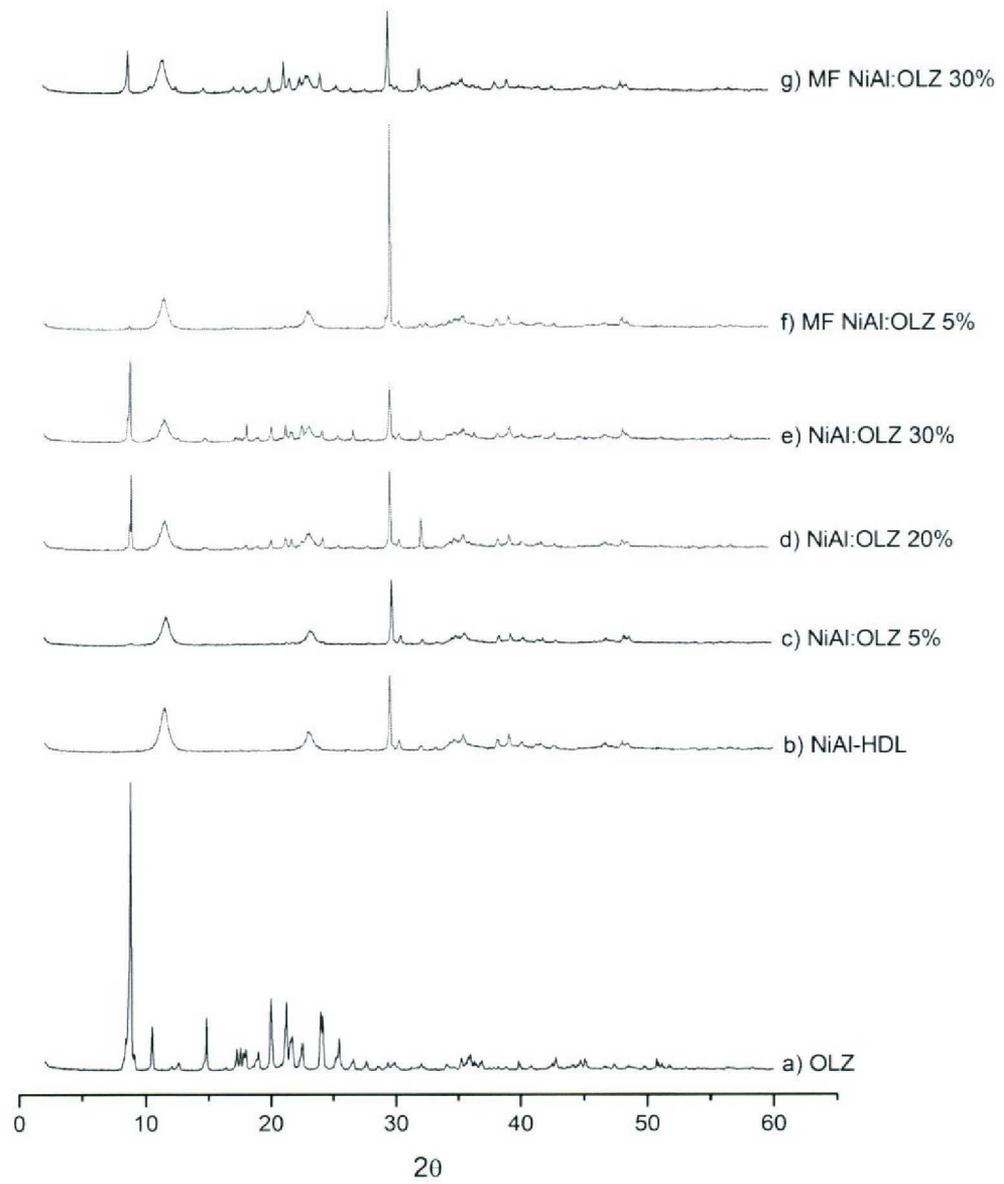


Figura 5

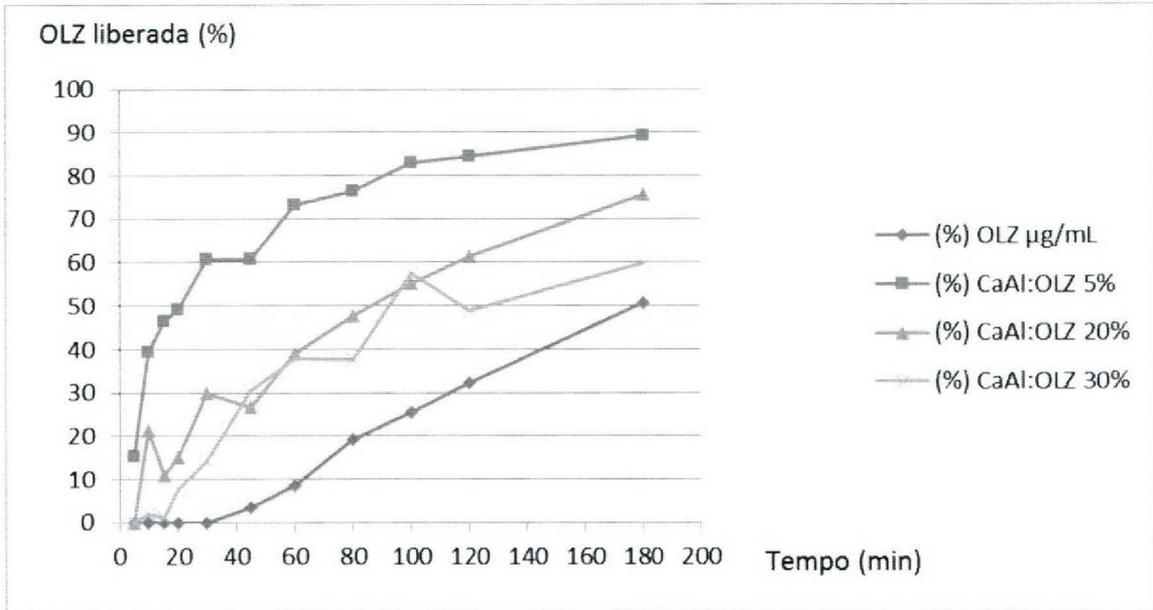


Figura 6

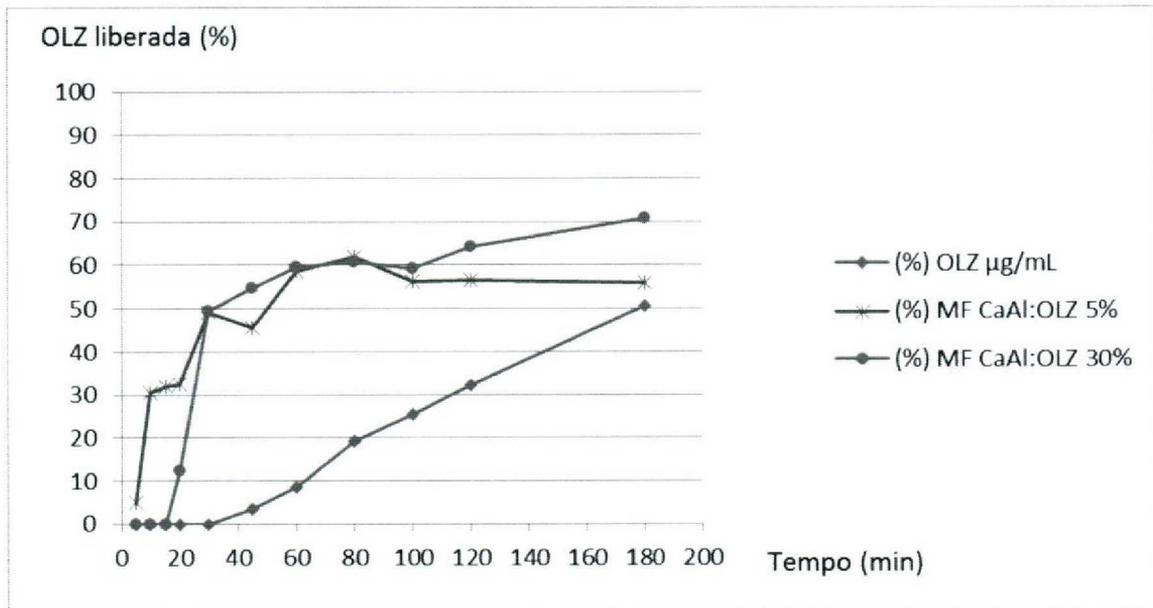


Figura 7

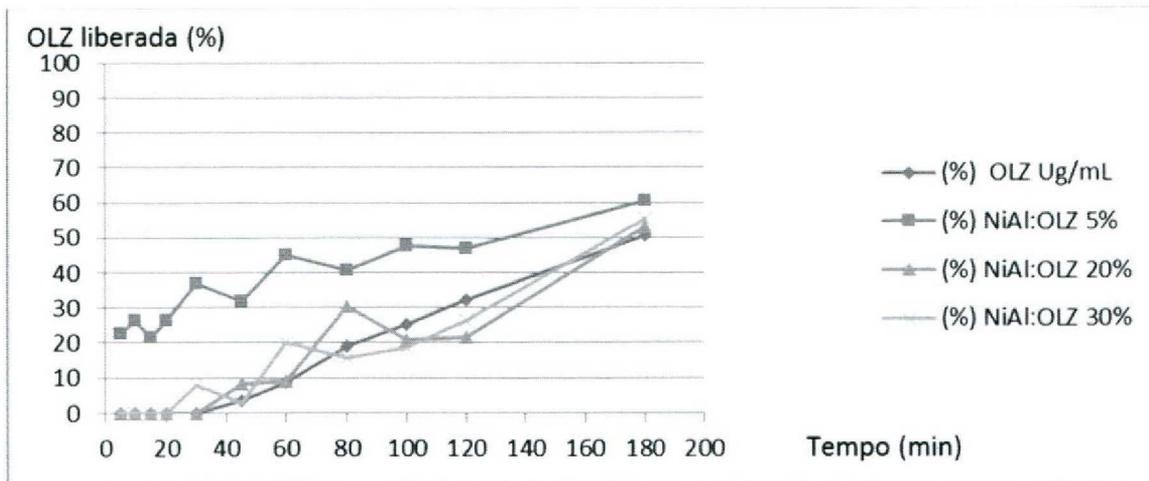
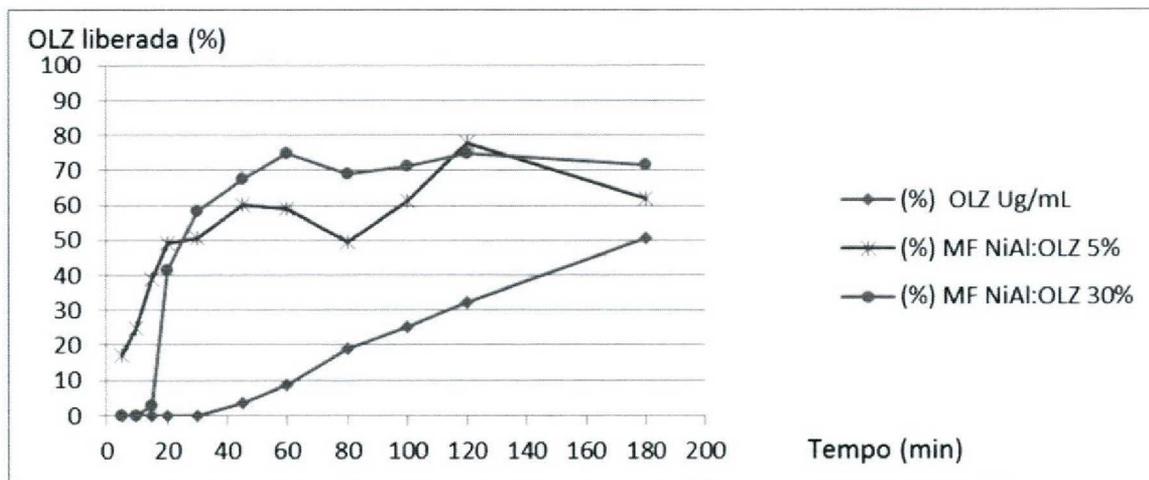


Figura 8



**RESUMO****OBTENÇÃO DE SISTEMAS BINÁRIOS DE OLANZAPINA COM HIDRÓXIDOS DUPLOS LAMELARES DESTINADO A FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS**

A presente patente de invenção tem por objetivo o processo de obtenção de sistemas de Olanzapina (OLZ) (2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno-(2,3-b)-(1,5) benzodiazepina) com os Hidróxidos Duplos Lamelares à base de Cálcio (CaAl-HDL) e à base de Níquel (NiAl-HDL), promovendo o incremento de solubilidade deste fármaco, em relação ao fármaco sem associação com o HDL, tendo sua aplicação na formulação de medicamentos de liberação imediata e/ou modificada. O processo de obtenção do sistema de OLZ e HDL, com diferentes concentrações de fármaco, envolve etapas como a preparação do sistema HDL e OLZ em solução, agitação, secagem do solvente e caracterização. Devido seu alto custo e baixa solubilidade em água, o conhecimento aprofundado sobre a OLZ e técnicas capazes de melhorar sua solubilidade aquosa terão como consequência um aumento na biodisponibilidade oral deste fármaco e, conseqüente diminuição do seu custo de fabricação, disponibilizando à população um medicamento mais barato, seguro e eficaz para utilização na terapêutica.