



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

(11) PI 0213220-6 B1

(22) Data do Depósito: 11/10/2002

(45) Data de Concessão: 18/09/2018



(54) Título: PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE INTERAÇÃO DE UMA SUBSTÂNCIA ATIVA POUCO SOLÚVEL EM UM MEIO AQUOSO COM UM SUPORTE POROSO

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61P 29/00; A61P 37/00; A61P 1/00; A61P 3/00

(30) Prioridade Unionista: 12/10/2001 FR 01/13178

(73) Titular(es): PIERRE FABRE MEDICAMENT

(72) Inventor(es): BERNARD FREISS; FLORENCE MARCIACQ; JACQUES FAGES; MARTIAL SAUCEAU; HUBERT LOCHARD; JEAN-JACQUES LETOURNEAU; CHRISTOPHE JOUSSOT-DUBIEN

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/04/2004

"PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE INTERAÇÃO DE UMA SUBSTÂNCIA ATIVA POUCO SOLÚVEL EM UM MEIO AQUOSO COM UM SUPORTE POROSO"

5 A presente invenção refere-se a um processo de interação de uma substância ativa nanoparticulada com um suporte poroso, pela tecnologia dos fluídos supercríticos, particularmente a do CO₂.

10 As novas moléculas farmacêuticas, com forte valor agregado, são em 40% dos casos insolúveis ou pouco solúveis na água, o que prejudica sua biodisponibilidade. O aumento da superfície específica dos pós permite melhorar sua velocidade de dissolução.

Ora, a biodisponibilidade de princípios ativos pode ser consideravelmente aumentada se sua velocidade de dissolução for melhorada.

15 A geração de pós finos com superfícies específicas elevadas pela tecnologia dos fluídos supercríticos vem sendo usada há quinze anos. Dois tipos de processos são classicamente empregados: o processo RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution), e o processo SAS (solvente-anti-solvente). Pela modificação das condições operatórias, é possível controlar a morfologia e o tamanho das partículas formadas de substância ativa.

20 As vantagens da utilização do CO₂ supercrítico enquanto solvente são múltiplas:

- possibilidade de trabalhar em baixa temperatura (>31 °C) para as substâncias ativas termossensíveis,
- poder solvente facilmente modulável desempenhado sobre ps parâmetros do processo (pressão, temperatura, vazão...),
- 25 - separação fácil da mistura solvente- soluto por simples descompressão,
- inércia química do solvente: não-tóxico, não inflamável,

não corrosivo,

- custo menor em comparação aos solventes orgânicos classicamente usados.

Nos domínios farmacêuticos, cosméticos e nutracêuticos, há um certo número de patentes e publicações relativas à microencapsulação de uma substância ativa em um agente de revestimento. No entanto, a maior parte dos processos descritos não se referem à melhora da biodisponibilidade, mas antes à adsorção de uma substância ativa sobre um suporte.

Bertucco et al. (*Drug encapsulation using a compressed gas antisolvent technique* – Proceeding of the 4th Italian Conference on Supercritical Fluids and their Application 1997, 327-334 – Ed. Reverchon) descrevem um processo no qual se coloca em suspensão a substância ativa em uma solução de bio-polímero desempenhando o papel do suporte. Esta suspensão, colocada na autoclave, é em seguida colocada na presença de CO₂ supercrítico para a dessolvatação (extração do solvente pelo fluido supercrítico), acarretando a complexação do suporte por supersaturação sobre a substância ativa. Este processo é um processo em batelada, no qual a substância ativa não é precipitada pelo fluido supercrítico visto que ela está em suspensão. A estrutura das partículas de substância ativa é então inalterada, o que não contribui para melhorar sua dissolução em um meio aquoso.

Um processo idêntico é descrito por Benoît et al. no seu pedido de patente WO98/13136.

Uma outra técnica de deposição de um suporte consiste em solubilizar o dito suporte no fluido supercrítico, e depois precipitar este suporte sobre a substância ativa. Para fazer isto, a substância e seu suporte são previamente colocados na autoclave agitada, e a injeção de CO₂ supercrítico solubiliza unicamente o suporte (isto implica que o suporte seja solúvel no fluido supercrítico e que a substância ativa não o seja), que é precipitado por



modificação da pressão e da temperatura no meio da autoclave. Neste caso, a estrutura inicial da substância ativa fica inalterada, e é difícil dominar a relação ativa/suporte obtida no complexo precipitado. Este processo em batelada é detalhado no pedido de patente EP 706 821 de Benoît et al.

O processo de microencapsulação descrito por Shine et Gelb no seu pedido de patente WO98/15348 consiste em:

1. misturar uma substância ativa com um polímero de encapsulação,
2. liquefazer o polímero por passagem de um fluido supercrítico,
3. despressurizar rapidamente de modo a solidificar o polímero em torno da substância ativa.

Este processo não é aplicável senão com uma substância ativa e um polímero, insolúveis no fluido supercrítico. Deste fato, a substância ativa conserva sua estrutura original, o que não contribui para melhorar sua biodisponibilidade. No pedido de patente FR2798863 de Purrut et Majewski, a substância ativa (kava-kava, cúrcuma, mistura de pimenta-preta e de páprica doce), previamente extraída por fluido supercrítico, é precipitada em uma autoclave que contém um suporte poroso. O meio poroso estudado é a maltodextrina. Trata-se, pois, de uma simples inclusão em um suporte poroso sem etapa de difusão em modo estático da substância ativa em seu suporte. Ora a precipitação sobre um suporte não é satisfatória para melhorar de modo conseqüente a solubilidade da substância ativa em meio aquoso.

A equipe de Tomasko (Chou et al. *GAS crystallization of polymerpharmaceutical composite particles*, Proceedings of the 4th International Symposium on Supercritical, 1997, 55-57 and Kim J.-H et al., *Microencapsulation of Naproxen using Rapid Expansion of Supercritical Solutions*, Biotechnol. Prog. 1996, 12, 650-661) menciona dois processos de co-precipitação por RESS e por SAS com o CO₂ supercrítico. A substância

ativa estudada é a naproxena, enquanto que o suporte é o ácido poli-L-láctico (L-PLA). Estes dois compostos são dissolvidos simultaneamente na acetona antes de serem precipitados pela injeção de CO₂ na contra-corrente, no caso do processo SAS. O complexo assim formado é recuperado após um tempo de lavagem. Uma mistura de naproxeno e de L-PLA é colocada em um recipiente, a partir do qual os dois compostos são extraídos pelo fluido supercrítico, e precipitados em uma segunda autoclave, no que se refere ao processo RESS. Ora, a precipitação ou co-precipitação de uma substância ativa e de um suporte não é suficiente para melhora de modo conseqüente da solubilidade da substância ativa em meio aquoso. Além disso, ainda, nenhuma etapa de difusão molecular em modo estático a fim de melhorar a interpenetração da substância ativa com seu suporte é descrita nestes dois processos. Enfim, a solubilidade da substância ativa em um meio aquoso não é estudada.

Isto ocorre, da mesma forma, para os processos de co-precipitação descritos por Sze tu et al. (*Applications of dense gases in pharmaceutical processing*, Proceeding of the 5th Meeting on Supercritical Fluids 1998, Tome 1, 263-269), Weber et al. (*Coprecipitation with compressed antisolvents for the manufacture of microcomposites*, Proceeding of the 5th Meeting on Supercritical Fluids 1998, Tomo 1, 243-248) et Bleich et Müller (*Production of drug loaded by the use of supercritical gases with the Aerosol Solvent Extraction System (ESES) process*, J. Microencapsulation 1996, 13, 131-139).

Subramaniam et al. no seu pedido de patente WO97/31691 desenvolveram um equipamento e um processo a partir de anti-solventes próximos do ponto crítico e supercríticos, que possibilitam precipitar e envolver partículas. A fase de contato entre a solução, a suspensão que contém o soluto, e o anti-solvente supercrítico acontece de tal modo que ela gera ondas de alta frequência, que dividem a solução em uma multiplicidade

11

de pequenas gotas. Nesta patente, o tamanho das partículas reivindicadas é de 0,1 a 10 μm . Conseqüentemente, processos de envolvimento são igualmente descritos. As cristalizações da hidrocortisona, do poli(D,L-láctico-glicolídico), do ibuprofeno e da camptotecina são descritos. Ora, a precipitação ou co-precipitação de uma substância ativa e de um suporte não é suficiente para melhorar, de modo conseqüente, a solubilidade da substância ativa em meio aquoso. Além disso, este processo não descreve uma etapa de difusão molecular em modo estático que permite melhorar a biodisponibilidade da substância ativa.

Tom et al. (*Applications of supercritical fluids in controlled release of drugs*, Supercritical Fluids Engineering ACS Symp. Ser 514, American Chemical Society, Washington DC, 1992) relatam a primeira co-precipitação pelo processo RESS de micropartículas de substância ativa de lovastatina (anticolesterolemizante) ligado a um polímero, o DL-PLA. Os dois compostos são colocados em uma autoclave, extraídos pelo CO_2 supercrítico e precipitados em um segundo recipiente. O maior inconveniente de um tal processo é a relação substância ativa / suporte obtido no complexo. Com efeito, esta relação não pode ser escolhida precisamente visto que ela é determinada pela solubilidade de cada um dos dois compostos no CO_2 no estado supercrítico. Ora a co-precipitação de uma substância ativa e de um suporte não é suficiente para melhorar de modo conseqüente a solubilidade da substância ativa em meio aquoso. Além disso, este processo não descreve uma etapa de difusão molecular em modo estático que permita melhorar a biodisponibilidade da substância ativa, e, além disso, sua solubilidade em um meio aquoso não é estudada.

Um processo de impregnação de ativos farmacêuticos é reivindicado no pedido de patente WO 99/25322 de Carli et al. Ele compreende o seguinte:

1. solubilização do princípio ativo pelo processo RESS,

17/

2. colocação em contato do fluido supercrítico que contém o princípio ativo com o polímero reticulado,

3. impregnação do polímero reticulado em modo estático ou dinâmico,

5 4. eliminação do fluido supercrítico.

Apenas as substâncias ativas solúveis no fluido supercrítico podem ser preparadas por este processo, visto que a primeira etapa consiste na extração do princípio ativo assim preparado. Enfim, o polímero impregnado não sofre a etapa de lavagem pelo fluido supercrítico.

10 Fischer e Muller descrevem na patente US 5 043 280 um processo de preparação de substâncias ativas sobre um suporte por fluido supercrítico. Este processo consiste em colocar em contato um ou vários ativo(s) com um ou vários suporte(s) em meio supercrítico. Para fazer isto, os ativos e os suportes são precipitados ou co-precipitados pelos processos SAS
15 e/ou RESS. Os compostos são obtidos sob forma estéril. Ora, a precipitação ou co-precipitação de uma substância ativa e de um suporte não é satisfatória para melhorar de modo conseqüente a solubilidade da substância ativa em meio aquoso. Além disso, este processo não descreve uma etapa de difusão molecular em modo estático que permita a melhora da biodisponibilidade da substância ativa e, além disso, sua solubilidade em um meio aquoso não é
20 estudada.

Van Hees et al. (*Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a Piroxicam- β -cyclodextrin inclusion compound*, Pharmaceutical Research, Vol. 16, N°12, 1999) descreve na presente
25 publicação um processo de inclusão de Piroxicam nas β -ciclodextrinas pelo CO₂ supercrítico. O processo consiste em colocar uma mistura de piroxicam e de β -ciclodextrinas (relação molecular 1/2,5) em uma autoclave pressurizada, deixada em modo estático. Após despressurização, a mistura obtida é triturada e homogeneizada antes da caracterização.

Estas análises permitem concluir quanto à taxa de complexação do piroxicam com a β -ciclodextrina, mas não dão nenhum resultado sobre a melhora da dissolução em meio aquoso do complexo piroxicam/ β -ciclodextrina em relação ao piroxicam sozinho. Além disso, a substância ativa usada não foi gerada pelo fluido supercrítico e nenhuma etapa de lavagem por fluido supercrítico do complexo foi realizada.

Kamihira M. et al. (*Formation of inclusion complexes between cyclodextrins and aromatic compounds under pressurized carbon dioxide*, J. of Fermentation and Bioengineering, Vol 69, N°6, 350-353, 1990) descrevem um processo de extração de compostos aromáticos voláteis, e de aprisionamento por inclusão nas ciclodextrinas. O geraniol e o óleo de mostarda são assim extraídos por um processo RESS, e vaporizados em modo dinâmico em uma segunda autoclave que contém uma mistura de ciclodextrina e água. A influência dos parâmetros, temperatura, pressão e teor em água, é estudada pela medida da taxa de inclusão das substâncias ativas nas ciclodextrinas. A etapa de inclusão descrita nesta publicação é realizada de modo dinâmico e não estático como reivindicado na presente invenção. Conseqüentemente, este processo não compreende a etapa de lavagem por fluido supercrítico. Enfim, a solubilidade da substância ativa em um meio aquoso não foi estudada.

Sze Tu L. et al. (*Application of dense gases in pharmaceutical processing*, Proceeding of 5th meeting on supercritical fluids, Nice, França, Março de 1998) descrevem na sua publicação como praticar uma precipitação por SAS de uma substância ativa (ácido para-hidrobenczóico) e de polímeros (PLGA – polilactictídeo co-glicolídeo– ou o PLA – ácido poli L-láctico). Esta co-precipitação é realizada seguindo duas técnicas; seja com o polímero e a substância ativa nas duas soluções diferentes; seja ainda na mesma solução. Nos dois casos, as duas soluções, ou a solução, que contém os dois compostos, são tratadas pelo SAS CO₂ supercrítico. Ora, a co-precipitação de

14

uma substância ativa e de um suporte poroso não é suficiente para melhorar de modo conseqüente a solubilidade da substância ativa em meio aquoso. Além disso, este método não descreve uma etapa de difusão molecular em modo estático que permite melhorar a biodisponibilidade da substância ativa, e, além disso, sua solubilidade em um meio aquoso não foi estudada.

O mesmo acontece para aos processos de co-precipitação descritos por Jung et al. na sua patente FR 2 815 540. Trata-se de um processo de fabricação de partículas muito finas que contêm pelo menos um princípio ativo inserido em uma molécula hospedeira, assim como um dispositivo que permite o emprego deste processo. Este processo consiste em colocar em solução o princípio ativo em um primeiro solvente líquido, e um produto formado das moléculas hospedeiras, de tipo ciclodextrinas ou éter- coroa, em um segundo solvente líquido. As soluções são então colocadas em contato com um fluido a uma pressão supercrítica, de modo a precipitar as moléculas, de acordo com um processo SAS. Os componentes, como no processo descrito por SZE Tu L. no artigo citado anteriormente, podem ser solubilizados no mesmo solvente. Os resultados apresentados por Jung et al. não reivindicam a melhora da velocidade de dissolução. Ora, a co-precipitação de um substância ativa e de um suporte de tipo ciclodextrina não é suficiente para melhorar de modo conseqüente a solubilidade da substância ativa em meio aquoso. Além disso, este método não descreve uma etapa de difusão molecular em modo estático que permite melhorar a biodisponibilidade da substância ativa, e, além disso, sua solubilidade em um meio aquoso não foi estudada.

De modo surpreendente, os inventores do presente pedido descobriram que um método que compreende as etapas de geração de uma substância ativa pouco solúvel em um meio aquoso por um fluido supercrítico, sua mistura com um suporte poroso seguido de uma etapa de difusão molecular pelo fluido supercrítico em modo estático e da lavagem

pelo fluido supercrítico permitia a preparação de um composto de interação, aumentando fortemente a solubilidade em um meio aquoso da substância ativa e, então, sua biodisponibilidade.

Com efeito, a etapa de inclusão em modo estático acoplado à fase de precipitação da substância ativa a seu suporte permitiu, de modo surpreendente, melhorar a dissolução da substância ativa em meio aquoso. Além disso, a terceira fase de lavagem em meio supercrítico, que consiste em eliminar os solventes residuais pela passagem de um fluxo de CO₂ supercrítico permite igualmente, de modo surpreendente, além da lavagem do composto de interação, aumentar a dissolução consecutiva nesta etapa.

Além disso, estas etapas podem ser realizadas em batelada ou continuamente, como é notadamente o caso para a difusão e a lavagem. Isto permite pois diminuir as etapas do processo em relação às convencionais que seriam:

1. Cristalização
2. Separação sólido/líquido
3. Secagem
4. Inclusão no suporte
5. Micronização

Assim, a presente invenção refere-se a um processo de preparação de um composto de interação de uma substância ativa pouco solúvel em um meio aquoso com um suporte poroso, caracterizado pelo fato de que ele compreende as seguintes etapas:

(a) misturar vantajosamente de modo íntimo a substância ativa gerada por fluido supercrítico e a quantidade determinada de suporte poroso.

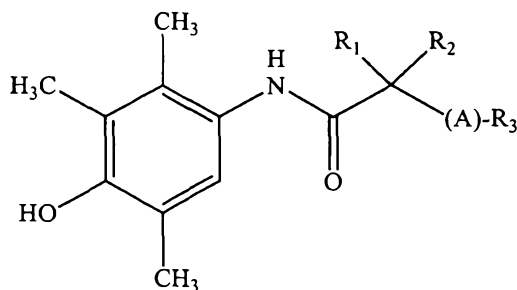
(b) empregar uma etapa de difusão molecular por colocação em contato em modo estático de um fluido supercrítico com a mistura obtida na etapa (a) durante o tempo necessário para melhorar a dissolução em um meio aquoso da mistura obtida na etapa (a),

16

(c) lavar o composto de interação obtido na etapa (b) por um fluxo de fluido supercrítico,

(d) recuperar as partículas do composto de interação assim formado.

5 Por “substância ativa pouco solúvel em um meio aquoso”, entende-se no sentido da presente invenção qualquer substância ativa pouco ou não solúvel em um meio aquoso e tendo particularmente uma solubilidade inferior a pelo menos 20 µg/ml. Particularmente, pode-se tratar de um ativo farmacêutico, cosmético ou nutracêutico. Vantajosamente, trata-se de uma
10 substância ativa escolhida no grupo constituído pelos derivados de anilida, os derivados de epipodofilotoxina, o piroxicam, o ácido valérico, o ácido octanóico, o ácido láurico e o ácido esteárico. No caso dos derivados de anilida, trata-se de modo vantajoso de um derivado de fórmula geral I seguinte:



15 na qual:

R_1 e R_2 idênticos ou diferentes representam independentemente um do outro um átomo de hidrogênio; um radical alquila linear ou ramificado em C_1 - C_6 ; um grupamento aromático tal como a fenila, naftila ou piridila eventualmente substituída por um ou vários grupamentos alquila em C_1 - C_4 ,
20 alcoxi em C_1 - C_4 , hidroxila ou halogênio,

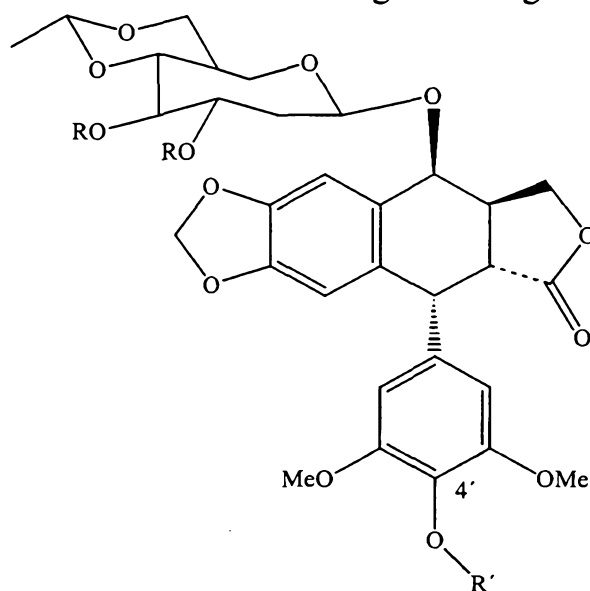
R_3 representa uma cadeia alquila linear ou ramificada em C_6 - C_{15} ou um grupamento fenila eventualmente substituído por um ou vários grupamentos alquila em C_1 - C_4 , alcoxi em C_1 - C_4 , hidroxila ou halogênio,

A representa um átomo de enxofre ou de oxigênio ou o

grupamento sulfóxi.

De modo ainda mais vantajoso, trata-se de (S)-2',3',5'-trimetil-4'-hidroxi- α -dodeciltiofenil acetanilida (F12511). Os compostos de fórmula I podem possuir centros de assimetria, a substância ativa de acordo com a presente invenção pode ser um dos diferentes estereoisômeros ou enantiômeros ou sua mistura. Estes derivados e seu modo de preparação são descritos do pedido de patente FR2741619.

No caso dos derivados de epipodofilotoxina, trata-se vantajosamente de um derivado de fórmula geral II seguinte:



II

na qual R' representa um átomo de hidrogênio; um grupamento fosfato monoéster; um grupamento carbamato de tipo $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2)$ em que (R_1R_2) representa os grupamentos aminodiacéticos e uma amina policíclica como a 3-amino-quinuclidina; um grupamento de tipo fosfonoacético $\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CH}_2-\text{CO}$ ou um radical R,

R representa um grupo acila de fórmula $\text{A}-\text{Z}-\text{CH}_2-\text{CO}$ em que Z representa um átomo de oxigênio, de enxofre, um grupamento SO_2 , um alquilenos linear ou ramificado em C_{1-4} , neste caso A representa um núcleo fenil substituído ou não, com a condição de que:

- no caso em que $\text{R}=\text{R}$, isto é os derivados triacilados, A

B

representa um núcleo aromático que possui uma função salificável,

- no caso em que $R' \neq R$, A representa um resto benzila, naftila, heteroarila, fenila substituída ou não, neste caso a fenila podendo ser substituída uma ou várias vezes qualquer que seja sua posição sobre o núcleo aromático por grupos tais como halogênios, F, Cl, Br, alcóxi linear ou cíclico em C_{1-6} , alquila em C_{1-6} , metileno dióxi, OCF_3 , CF_3 , NO_2 , CN , OCH_2 , Arila, OH, OPO_3H_2 , $CH_2PO_3H_2$, PO_3H_2 , OCH_2CO_2H , $COOH$, $COCH_3$, CHO ,

A-Z pode igualmente representar um grupamento OCH_2CO_2H , SO_2CH_2COOH , PO_3H_2 .

De modo ainda mais vantajoso, trata-se da 4'-demetil-4'-desoxi-4'-fosfato-4-O-(2,3-bis (2,3,4,5,6-pentafluorofenóxiacetil)-4,6-etilideno- β -D-glucosil)-epipodofilotoxina (L0081).

Estes derivados e seu modo de preparação são descritos no pedido de patente FR2725990.

Por "substância ativa gerada por fluído supercrítico", entende-se, no sentido da presente invenção, qualquer substância ativa tal como definida acima que sofreu uma etapa de geração por fluído supercrítico, isto é, uma etapa permitindo, graças à utilização do fluido supercrítico, aumentar sua superfície específica. Vantajosamente, uma tal etapa consiste em um processo RESS ou SAS.

Por "suporte poroso", entende-se no sentido da presente invenção qualquer suporte poroso apropriado solúvel em um meio aquoso. Vantajosamente, o suporte poroso é escolhido no grupo constituído pelas ciclodextrinas e sua mistura. Vantajosamente, trata-se da γ -ciclodextrina.

Por "fluído supercrítico", entende-se no sentido da presente invenção qualquer fluído usado em uma temperatura e uma pressão superiores a seu valor crítico. Vantajosamente, trata-se de CO_2 .

Por "modo estático", entende-se no sentido da presente invenção uma reação ou um processo no qual todos os reativos são colocados

simultaneamente na presença e em que se deixa a reação se desenrolar. Por exemplo, na etapa (b) da presente invenção, coloca-se em uma autoclave um pó co-cristalizado, água e CO₂ supercrítico e deixa-se reagir durante 16 horas. A massa de produto não evolui durante a reação.

19

5 Inversamente, em modo dinâmico, os reativos são conduzidos na medida de sua evolução da reação ou da produção. Frequentemente, no quadro de um modo dinâmico, há circulação de um fluido ou agitação. A massa de produto evolui durante a produção. No processo da presente invenção, a etapa (a) é tipicamente uma fase dinâmica.

10 Por “mistura íntima”, entende-se no sentido da presente invenção uma mistura de A e B na qual A e B se encontram de modo uniforme repartidas no meio da mistura obtida.

Em um modo de realização particular, o processo de acordo com a presente invenção é tal que o suporte poroso é gerado por fluido supercrítico e que a etapa (a) compreende as seguintes etapas:

15 (a1) colocar em solução a substância ativa e o suporte poroso em um solvente orgânico, o dito solvente orgânico sendo solúvel no fluido supercrítico,

20 (a2) colocar em contato de modo contínuo a solução à etapa (a1) como dito fluido supercrítico a fim de dessolvatar de modo controlado a substância ativa e o suporte, e assegurar sua co-acervação,

(a3) lavar o complexo assim formado por extração do solvente residual pelo fluido supercrítico, e depois proceder à separação do solvente em estado líquido e do fluido supercrítico em estado gasoso.

25 Vantajosamente, a etapa (a) consiste em uma coprecipitação da substância ativa e do suporte poroso pelo processo SAS.

Em um outro modo de realização, o processo de acordo com a presente invenção é tal que a substância ativa, antes de sua utilização na etapa (a), é gerada pelo processo que compreende as seguintes etapas:



(i) colocar em solução a substância ativa em um solvente orgânico, o dito solvente orgânico sendo solúvel no fluido supercrítico,

(ii) colocar em contato de modo contínuo a solução obtida na etapa (i) com o dito fluido supercrítico a fim de dessolvatar a substância ativa e assegurar sua co-acervação,

(iii) lavar as partículas de substância ativa assim formadas por extração do solvente residual pelo dito fluido supercrítico, e depois proceder à separação do solvente em estado líquido e do fluido supercrítico em estado gasoso,

e que o suporte poroso usado na etapa (a) está sob a forma sólida.

Vantajosamente, a substância ativa, antes de sua utilização na etapa (a) é gerada por precipitação de acordo com o processo SAS.

Em um terceiro modo de realização, o processo de acordo com a presente invenção é tal que a substância ativa, antes de sua utilização na etapa (a), é gerada pelo processo que compreende as seguintes etapas:

(i) extrair a substância ativa pelo fluido supercrítico, eventualmente adicionado de um co-solvente,

(ii) vaporizar a mistura supercrítica a fim de dessolvatar a substância ativa, e assegurar sua co-acervação,

(iii) lavar as partículas de substância ativa assim formadas pelo fluido supercrítico, e depois eventualmente proceder à separação do co-solvente em estado líquido e do fluido supercrítico em estado gasoso,

e que o suporte poroso usado na etapa (a) está sob forma sólida.

Vantajosamente, a substância ativa, antes de sua utilização na etapa (a), é gerada por precipitação de acordo com o processo RESS.

Em um quarto modo de realização, o processo de acordo com a presente invenção é tal que a etapa (a) compreende as seguintes etapas:

(a1) colocar em solução a substância ativa em um solvente orgânico, dito solvente orgânico sendo solúvel no fluido supercrítico,

(a2) colocar em contato de modo contínuo a solução assim obtida com o fluido supercrítico a fim de dessolvatar a substância ativa, e assegurar sua co-acervação sobre o suporte poroso previamente colocado no reator,

(a3) lavar o complexo assim formado por extração do solvente residual pelo fluido supercrítico, e depois proceder à separação do solvente em estado líquido e do fluido supercrítico em estado gasoso.

Vantajosamente, a etapa (a) consiste na precipitação pelo processo SAS da substância ativa sobre o suporte poroso.

Em um quinto modo de realização, o processo de acordo com a presente invenção é tal que a etapa (a) compreende as seguintes etapas:

(a1) extrair a substância ativa por um fluido supercrítico, eventualmente adicionado de um co-solvente,

(a2) vaporizar a mistura supercrítica a fim de dessolvatar a substância ativa, e assegurar sua co-acervação sobre o suporte poroso previamente colocado no reator,

(a3) lavar o complexo assim formado pelo fluido supercrítico, e depois eventualmente proceder à separação do co-solvente em estado líquido e do fluido supercrítico em estado gasoso.

Vantajosamente, a etapa (a) consiste na precipitação pelo processo RESS da substância ativa sobre o suporte poroso.

De modo vantajoso, o solvente orgânico ou o co-solvente é escolhido no grupo constituído pelos álcoois, particularmente o metanol ou o butanol, as cetonas, particularmente a acetona, a metiletilcetona, a ciclohexanona ou a N-metilpirrolidona, o ácido acético, o acetato de etila, o diclorometano, a acetonitrila, a dimetilformamida, o sulfóxido de dimetila (DMSO) e sua mistura. Vantajosamente, trata-se do etanol ou do sulfóxido de

dimetila.

De modo vantajoso, a etapa (b) de difusão molecular do processo de acordo com a presente invenção é realizada sob agitação.

De modo ainda mais vantajoso, a etapa (b) de difusão molecular do processo de acordo com a presente invenção é realizada na presença de um agente de difusão.

Por “agente de difusão”, entende-se, no sentido da presente invenção, qualquer solvente que favoreça uma interação da substância ativa com o suporte.

Vantajosamente, este agente de difusão é escolhido no grupo constituído pelo álcool, a água com ou sem agente tensoativo e suas misturas. De modo ainda mais vantajoso, trata-se de água.

Este agente de difusão pode ser adicionado continuamente ou descontinuamente.

O tempo necessário para a difusão molecular da etapa (b) é determinado por qualquer método apropriado. Esta etapa (b) pode ser repetida quantas vezes quanto for desejado para obter uma velocidade de dissolução satisfatória. Vantajosamente, a etapa (b) dura cerca de 16 horas.

As condições de pressão e de temperatura da etapa (b) são escolhidas de modo a favorecer a difusão molecular. Vantajosamente, a pressão do fluido supercrítico está compreendida entre 10 MPa e 40 MPa e a temperatura entre 0 e 120°C.

De modo ainda mais vantajoso, o fluido supercrítico é usado em uma pressão compreendida entre 10 MPa e 40 MPa em uma temperatura compreendida entre 0 e 120°C em todas etapas do processo de acordo com presente invenção.

Vantajosamente, cada uma das etapas do processo de acordo com a presente invenção é empregada em um reator fechado, particularmente uma autoclave.

83/

De modo vantajoso, o processo de acordo com a invenção é realizado em contínuo.

A presente invenção refere-se igualmente a um composto de interação de uma substância ativa pouco solúvel em um meio aquoso com um suporte poroso caracterizado em que é susceptível de ser obtido pelo processo de acordo com a presente invenção.

De modo vantajoso, o composto de interação de acordo com a presente invenção é como a substância ativa assim complexada apresenta uma solubilidade em uma solução aquosa de lauril sulfato de sódio a 5% superior a cerca de 600 µg/ml.

Características físicas dos pós nas diferentes etapas:

Pó de princípio ativo obtido por RESS:

- pó extremamente leve e pulverulento,
- tamanho e tipo dos cristais monodispersos: bastonetes de comprimento de 1-3 µm e diâmetro 100 a 200 nm,
- densidade aparente de 12 kg/m³.

Pó de princípio ativo obtido por SAS:

- Pó muito leve e pulverulento,
- tamanho e tipo de cristais monodispersos: bastonetes de comprimento de 10-20 µm e diâmetro 100 nm,
- densidade aparente 97 kg/m³.

Pó co-cristalizado (princípio ativo/ ciclodextrina)

- pó fino leve e pulverulento,
- densidade aparente 176 kg/m³

Pó co-cristalizado, maturado (princípio ativo/ ciclodextrina)

- pó denso e não pulverulento,
- densidade aparente 639 kg/m³.

Outros objetos e vantagens da invenção se tornarão evidentes para o versado na arte a partir da descrição detalhada abaixo e por referência

24

aos desenhos ilustrativos seguintes.

A Figura 1 representa uma fotografia MEB com uma ampliação de 1000x do produto F12511 obtido após cristalização e secagem por via clássica.

A Figura 2 representa uma fotografia MEB com uma ampliação de 2000x do produto F12511 obtido após cristalização e secagem por via clássica.

A Figura 3 representa uma fotografia MEB com uma ampliação de 1000x do complexo obtido após co-precipitação pelo processo SAS e lavagem por CO₂ supercrítica de uma solução do produto F12511 e de γ -ciclodextrina no DMSO.

A Figura 4 representa uma fotografia MEB com uma ampliação de 2000x do complexo obtido após co-precipitação pelo processo SAS e lavagem por CO₂ supercrítica de uma solução do produto F12511 e de γ -ciclodextrina no DMSO.

A Figura 5 representa uma fotografia MEB com uma ampliação de 1000x do mesmo complexo que nas Figuras 3 e 4 após 16 horas de difusão molecular em meio supercrítico, em presença de água.

A Figura 6 representa uma fotografia MEB com uma ampliação de 2000x do mesmo complexo que nas Figuras 3 e 4 após 16 horas de difusão molecular em meio supercrítico, em presença de água.

A Figura 7 representa um histograma da biodisponibilidade do produto F12511 de acordo com a formulação usada (composto de interação com a γ -ciclodextrina de acordo com o processo da presente invenção ou produto F12511 cristalizado) junto ao cão.

O processo de acordo com a invenção compreende notadamente uma etapa de difusão molecular em meio supercrítico permitindo uma forte interação das partículas de substância ativa no suporte visado, como mostram as fotos realizadas no microscópio com varredura

eletrônica (Figuras 1 a 6). Pode-se notar nas fotografias que a estrutura do composto é totalmente modificada durante a difusão. Além disso, a dissolução em meio aquoso é igualmente modificada.

Assim, o composto de acordo com as Figuras 1 e 2 tem uma solubilidade no fim de 2 horas de 6 µg/ml em uma solução aquosa a 5% de lauril sulfato de sódio.

O complexo de acordo com as Figuras 3 e 4 tem uma solubilidade no fim de 2 h de 86 µg/ml em uma solução aquosa a 5% de lauril sulfato de sódio.

O complexo de acordo com as Figuras 5 e 6 tem uma solubilidade no fim de 2 h de 516 µg/ml em uma solução aquosa a 5% de lauril sulfato de sódio.

O objetivo procurado durante esta etapa de difusão é de melhorar a dissolução das micro-partículas de substância ativa.

A etapa seguinte que é uma etapa de lavagem por fluido supercrítico permite ainda aumentar a velocidade de dissolução do composto de interação da substância ativa no suporte poroso.

A dissolução no fim de duas horas no meio aquoso é multiplicada por cerca de 100 pelo processo de acordo com a presente invenção.

Os exemplos seguinte de realização do processo são dados a título indicativo não limitativo.

Protocolos de análise de pós

Testes de dissolução do produto F12511

Condições operatórias

Detector espectrofotométrico regulado a 220 nm.

Coluna de enxerto C8 (Lichrospher 60RP-Select B), dimensões 25 x 0,4 cm, granulometria, 5 µm.

Fase móvel:

* acetonitrila	820 ml
* água purificada	180 ml
* ácido acético glacial	1 ml

Vazão: 1 ml/min.

5 Preparação das soluções

Solução a examinar

Introduzir uma quantidade de complexo correspondendo a cerca de 100 mg do produto F12511 em 100 ml de lauril sulfato de sódio a 5% (m/V) em H₂O. Colocar sob agitação magnética em um banho-maria a 37°C ± 0,5°C. Retirar 2 ml desta suspensão após 2 h de agitação e filtrar em filtro GELMAN GHP ACRODISC GF (R).

Diluir as amostras em 1/5 na fase móvel.

Efetuar 2 testes.

Solução testemunho

Introduzir 8 mg do produto F12511 de referência (matéria prima tendo servido à fabricação do complexo) em um frasco de 100 ml, dissolver em 1 ml de tetraidrofurano (THF).

Completar com volume com a fase móvel.

Gama

	T1	T2	T3	T4	T5
Solução de testemunho(ml)	0,5	1,5	2,0	3,0	4,0
Fase móvel	qsp 20 ml				
Concentração (µg/ml)	2,0	6,0	8,0	12,0	16,0

20 Realização do teste:

Injetar 20 µl de cada solução de testemunho. Medir a área do pico do produto F12511 e representar em gráfico sua variação em função da concentração. O coeficiente de correlação é de > 0,995. Injetar 20 µl da solução de teste. Mediar a área de pico do produto F12511 presente na solução de teste, e assegurar que ela está compreendida entre a do T1 e a do T5 da gama.

No caso contrário, efetuar uma diluição no solvente de

solubilização e/ou ajustar o volume de injeção da solução de teste.

Deduzir a concentração X (µg/ml) da solução de teste.

Calcular a quantidade do produto F12511 solubilizado em mg/ml pela fórmula:

$$\frac{X \times 20 \times F \times 5}{1000 \times Y}$$

5 Y: volume de injeção da solução de teste

F : fator de diluição

Medidas de superfícies específicas

As medidas da superfície específica foram efetuadas em um aparelho com adsorção BET ASAP 2010, Micrometrics.

10 Preparação da amostra

Antes da fase de medida, a amostra necessita de uma etapa de degaseificação. Esta etapa consiste em fazer vácuo na célula contendo a amostra até que se tenha atingido, pelo menos, um vácuo de 0,003 mm Hg, seja cerca de 0,004 mbars, e isto de modo estável. Esta degaseificação é realizada a uma temperatura de 50 °C (duração: cerca de 16 h).

No fim da degaseificação, a célula contendo a amostra é cheia com hélio, e transferida ao posto de medida onde se refaz o vácuo antes da análise.

Exploração das isotermas de adsorção

20 A determinação das superfícies específicas foi feita de acordo com a teoria BET, seja de acordo com a relação :

$$\frac{1}{W \cdot [P_0 / P - 1]} = \frac{1}{C W_m} + \frac{C - 1}{W_m \cdot C} \cdot (P / P_0)$$

W: volume de gás adsorvido (nas condições padrões de temperatura e de pressão (STP)) por unidade de massa da amostra.

25 W_m: volume de gás adsorvido (nas condições STP) em uma monocamada por unidade de massa da amostra.

P₀ : pressão de saturação.

C : constante

Retraça-se, então, a isoterma de acordo com:

$$\frac{1}{W \cdot [P_0 / P] - 1}$$

Em função de P/P_0 : tem-se então uma reta cujo declive e a ordenada na origem dão C e W_m .

A superfície específica é então dada pela fórmula:

$$a \text{ (m}^2 \cdot \text{g}^{-1}) = N_m N_A E$$

E: volume da molécula de nitrogênio. Toma-se geralmente por nitrogênio a 77 K, temperatura operatória, $E = 0,162 \text{ nm}^2$.

N_A : número de Avogadro.

N_m : número de moles de nitrogênio adsorvidos sobre uma monocamada por unidade de massa de amostra, calculada a partir de W_m .

As medidas são realizadas em um domínio clássico de pressão relativa onde a teoria BET é valiosa, seja $0,05 < P/P_0 < 0,02$. Para verificar a validade desta teoria, um meio prático é considerar em que sentido evolui a quantidade $N_{\text{adsorvido}} \cdot (1 - P/P_0)$ em função de P/P_0 ; ela deve continuamente aumentar com P/P_0 . Verificar deste modo o domínio de aplicabilidade da teoria BET, e reajustar se for necessário, o domínio das pressões relativas.

Exemplo comparativo 1 : precipitação por SAS /DMSO do produto F12511

Uma solução de 150 ml de concentração : 115 g/l de produto F12511 no DMSO, é precipitada em contínuo pelo processo solvente - anti-solvente (SAS) em presença de CO_2 , em uma autoclave de 2l munida de um cesto de 1,37 l. A vazão da bomba solvente é de 0,6 ml/min. A temperatura e a pressão no seio da autoclave são escolhidas para obter uma densidade de CO_2 igual a 0,8. Após ter precipitado cerca de 130 ml de solução, as injeções de soluto depois de CO_2 são paradas, e procede-se à lavagem por passagem de um fluxo de CO_2 (300 bars, 50 °C) durante 3 h. A autoclave é, em seguida, despressurizada. O rendimento desta etapa é de 87%.

Natureza do pó	dissolução ($\mu\text{g/ml}$)	BET (m^2/g)
P 12511	6-12	14
P 12511 precipitado por SAS	62	54

Exemplo comparativo 2 : precipitação por RESS do produto F12511

Coloca-se 10 g de produto F 12511 em uma autoclave, que se extrai por CO_2 supercrítico a 100°C , 265 bars. O fluido é então precipitado em um segundo recinto, e recupera-se 0,6 g de produto F12511. Mede-se a dissolução no fim de 2 horas, assim como a superfície específica:

Natureza do pó	dissolução ($\mu\text{g/ml}$)	BET (m^2/g)
P 12511	12	14
P 12511 precipitado por RESS	76	67

Exemplo comparativo 3: co-precipitação de produto F12511 e de γ -ciclodextrina por SAS/ DMSO

Uma solução de 150 ml de produto F12511 (concentração: 57,5 g/l) e de γ -ciclodextrina (concentração de 172,5 g/l) em DMSO, é precipitada em contínuo pelo processo solvente - anti- solvente (SAS) em presença de CO_2 em uma autoclave de 2 l munida de um cesto de 1,37 l. A vazão da bomba de solvente é de 0,4 ml/min. A temperatura e a pressão no seio da autoclave são escolhidos para obter uma densidade de CO_2 igual a 0,9. Após ter precipitado cerca de 100 ml de solução, as injeções do soluto depois de CO_2 são paradas, e procede-se à lavagem do pó obtido por passagem de um fluxo de CO_2 (300 bars, 50°C) durante 2 h. A autoclave é em seguida despressurizada.

O rendimento desta etapa é de 81%.

Os resultados das medidas de dissolução são reunidas na tabela

abaixo:

Natureza do pó	Dissolução ($\mu\text{g/ml}$)
F 12511	12
F 12511 co-precipitado por SAS/DMSO	100

Exemplo 4 : Co-precipitação, inclusão e lavagem a partir de uma solução

do produto F 12511 e de γ -ciclodextrina em DMSO

Uma solução de 450 ml de produto F12511 (concentração: 40 g/l) e de γ -ciclodextrina (concentração de 240 g/l) em DMSO, é precipitada em contínuo pelo processo solvente -anti-solvente (SAS) em presença de CO₂, em uma autoclave de 6 l munida de um cesto de 4 l. A vazão da bomba solvente é de 1,1 ml/min. A temperatura e a pressão no seio da autoclave são escolhidas para obter uma densidade de CO₂ igual a $0,9 \pm 0,05$. Após ter precipitado cerca de 450 ml de solução, as injeções de soluto depois de CO₂ são paradas, e procede-se a uma parada suave da instalação, de modo a não liquefazer o fluido supercrítico.

O rendimento médio desta etapa é de 94%.

Mistura-se o pó co-precipitado à etapa precedente com água submetida a osmose (relação em massa de 25% de água) e a mistura é colocada em um cesto com poros de 4 L, então depositada na autoclave de precipitação de 6 l.

A autoclave é fechada, e incha-se a instalação com CO₂ supercrítico de modo a ter uma pressão estática de 300 bars, e uma temperatura de 65 °C no seio da autoclave.

Procede-se à parada suave após uma noite de difusão molecular, e repete-se esta etapa, sem adição do agente de difusão (água) durante uma noite.

Depois procede-se à lavagem do complexo assim obtido por fluxo de CO₂ supercrítico (270 bars, 40 °C) durante 8 h. Efetua-se, após parada, uma medida de dissolução sobre o pó obtido.

Natureza do pó	Dissolução ($\mu\text{g/ml}$)
F 12511 antes da co-precipitação	~ 15
Composto F 12511 / γ -ciclodextrina após difusão molecular	440
Composto F 12511 / γ - ciclodextrina após difusão molecular e lavado	662

Estes resultados demonstram o interesse de um processo

associando a co-precipitação, a inclusão e a lavagem em meio supercrítico para melhorar a dissolução em meio aquoso do princípio ativo.

Os testes farmacocinéticos no cão foram realizados com um composto de interação F 12511/ γ ciclodextrina obtido por este processo. As doses normalizadas de 3 mg/kg foram administradas a 5 cães, e a concentração plasmática (expressa em ng/ml.h) em F 12511 foi medida. Os resultados com referência a F 12511, obtido após cristalização e secagem por via clássica e os com relação ao composto de interação F 12511 / γ -ciclodextrina obtido pelo processo descrito acima da presente invenção são representados no histograma da Figura 7.

Constata-se que a administração das doses preparadas a partir do composto de interação F 12511/ γ -ciclodextrina obtido pelo processo de acordo com a presente invenção permite melhorar a biodisponibilidade junto ao cão em um fator de 10.

Exemplo comparativo 5 : precipitação e inclusão na γ - ciclodextrina do produto F 12511 gerado pelo processo SAS/ Etanol

Uma solução de 8 l do produto F 12511 (concentração: 5 g/l) em etanol, é precipitada em contínuo pelo processo solvente- anti-solvente (SAS) em presença de CO₂, na autoclave de 6 l munida com um cesto de 4 l. A vazão da bomba solvente é de 41,7 ml/min. A temperatura e a pressão no seio da autoclave são escolhidas para obter uma densidade de CO₂ igual a 0,8. Após ter precipitado cerca de 8 l de solução, as injeções do soluto, depois de CO₂, são paradas, e procede-se à parada suave da instalação, de modo a não liquefazer o fluido supercrítico. Mistura-se 4,3 g de substância ativa precipitada na etapa precedente com 25,8 g de γ -ciclodextrina e 10 g de água submetida a osmose, e a mistura é colocada em um cesto com poros de 4 l, ele mesmo depositado na autoclave de precipitação de 6 l.

A autoclave é fechada, e incha-se a instalação com CO₂ supercrítico de modo a ter uma pressão estática de 300 bars, e uma

32

temperatura de 65 °C no seio da autoclave.

Procede-se a uma parada suave após 16 h de difusão molecular.

Natureza do pó	Dissolução (em µg/ml)
F 12511 antes da precipitação	~15
F 12511 precipitado por CO ₂ supercrítico	80
Composto F 12511 / γ ciclodextrina após difusão molecular	155

Exemplo comparativo 6 : precipitação e inclusão em γ-ciclodextrina do produto F 12511 gerado pelo processo SAS/ DMSO

Uma solução de 150 ml do produto F 12511 (concentração : 200 g/l) em DMSO, é precipitada em contínuo pelo processo solvente anti-solvente (SAS) em presença de CO₂, em uma autoclave de 2 l munida de um cesto de 1,37 l. A vazão da bomba solvente é de 0,5 ml/min. A temperatura e a pressão no seio da autoclave são escolhidas para obter uma densidade de CO₂ igual a 0,9. Após ter precipitado cerca de 135 ml de solução, as injeções de soluto depois de CO₂ são paradas, e procede-se à parada suave da instalação, de modo a não liquefazer o fluido supercrítico.

Mistura-se 1 g da substância ativa precipitada na etapa precedente com 6 g de γ-ciclodextrina e 2,33 g de água submetida a osmose, e a mistura é colocada no cesto com poros de 1,37 l, ele mesmo depositado na autoclave de precipitação de 2 l.

A autoclave é fechada, e incha-se a instalação com CO₂ supercrítico de modo a ter uma pressão estática de 300 bars, e uma temperatura de 100 °C no seio da autoclave.

Procede-se à parada suave após 16 h de difusão molecular.

Natureza do pó	Dissolução (em µg/ml)
F 12511 antes da precipitação	5
F 12511 precipitado por CO ₂ supercrítico	57
Composto F 12511 / γ ciclodextrina após difusão molecular	165

Exemplo comparativo 7 : Inclusão em γ -ciclodextrina do produto F 12511 gerado pelo processo RESS

Coloca-se 40 g de produto F 12511 em um cesto de 4 l, ele mesmo depositado em uma autoclave de 6 l. A substância ativa é extraída por uma mistura supercrítica de CO₂ e etanol (5% em massa) e a substância é precipitada a 120 bars e 55 °C. Após 3 h, as injeções de CO₂ e de etanol são paradas.

Mistura-se 8,96 g da substância ativa precipitada na etapa precedente com 53,76 g de γ -ciclodextrina e 20,87 g de água submetida a osmose, e a mistura é colocada no cesto com poros de 4 l, ele mesmo depositado na autoclave de precipitação de 6 l.

A autoclave é fechada, e incha-se a instalação com CO₂ supercrítico de modo a ter uma pressão estática de 300 bars, e uma temperatura de 65 °C no seio da autoclave.

Procede-se à parada suave após 16 h de difusão molecular.

Natureza do pó	Dissolução (em µg/ml)
F 12511 antes da precipitação	~10
F 12511 precipitado por CO ₂ supercrítico	8
Composto F 12511 / γ ciclodextrina após difusão molecular	292

Exemplo comparativo 8: inclusão em γ - ciclodextrina do produto L 0081 por difusão molecular agitada

Mistura-se 4,0 g de produto L0081, 24,0 g de γ -ciclodextrina e 9,3 g de água.

A mistura assim obtida é colocada no fundo de uma autoclave e agitada com 1 litro. A autoclave é fechada hermeticamente, depois inchado a 300 bars com CO₂ no estado supercrítico. A temperatura foi fixada a 50 °C $\pm$ 10 °C. A agitação é iniciada (400 rpm), a pressão e a temperatura são mantidas durante uma noite. Após uma noite, pára-se o aquecimento e a agitação, e despressuriza-se lentamente a autoclave. A totalidade do pó é

recuperada, e procede-se a testes de dissolução que se compara com os do pó obtido nas mesmas condições mas sem agitação:

Natureza do pó	Dissolução (em µg/ml)
Composto L0081/ γ-ciclodextrina obtida por difusão molecular sem agitação	124
Composto L0081/ γ-ciclodextrina obtida por difusão molecular com agitação	334

Resumo dos resultados

5 A tabela abaixo resume os diferentes processos empregados, assim como os resultados de dissolução correspondentes, e permite deduzir o processo o mais apto à fabricação do produto F 12511 de dissolução elevada em meio aquoso:

Processo	Ex. Comp. 1	Ex. Comp. 2	Ex. Comp. 3	Ex. 4	Ex. 4	Ex. Comp. 5	Ex. Comp. 5
Precipitação * por RESS		X					
Precipitação * por SAS/ DMSO	X						
Co-precipitação ** por SAS/ DMSO			X	X	X		
Precipitação * por SAS/ EtOH						X	X
Cristalização clássica							
Difusão molecular agitada							
Difusão molecular não agitada				X	X		X
Lavagem	X		X		X		
Dissolução (µg/ml)	62	76	100	440	662	80	155

Processo	Ex. Comp. 6	Ex. Comp. 6	Ex. Comp. 7	Ex. Comp. 7	Ex. Comp. 8	Ex. Comp. 8
Precipitação * por RESS			X	X		
Precipitação * por SAS/ DMSO	X	X				
Co-precipitação ** por SAS/ DMSO						
Precipitação * por SAS/ EtOH						
Cristalização clássica					X	X
Difusão molecular agitada						X
Difusão molecular não agitada		X		X	X	
Lavagem	X					
Dissolução (µg/ml)	57	165	8	292	124	334

- * precipitação do produto F 12511 sozinho
- ** co-precipitação de uma solução do produto F12511 e de γ -ciclodextrina

Em vista destes resultados, é evidente que o processo que permite obter a mais importante dissolução do produto F12511 em um meio aquoso é o processo combinando as etapas de geração do produto F12511 por fluido supercrítico, com vantagem por co-precipitação do produto F12511 e γ -ciclodextrina, difusão molecular em modo estático, com vantagem sob agitação, lavagem.

Testes comparativos 9:

A fim de validar o fato de que é apenas o processo completo que permite a obtenção de resultados finais e não de uma das etapas intermediárias, os requerentes realizaram testes de dissolução como descrito previamente em diferentes misturas e foram obtidos os resultados seguintes:

	Antes da difusão	Após difusão
F12511/ γ ciclodextrina Pós brutos Mistura física	19 $\mu\text{g}/\text{m}$	142 $\mu\text{g}/\text{ml}$
F12511/ γ ciclodextrina Pós cristalizados por SAS Separação Mistura física	69 $\mu\text{g}/\text{ml}$	150 $\mu\text{g}/\text{ml}$
P12511/ γ -ciclodextrina Pós co-cristalizados	100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	671 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Teste com outras substâncias ativas, com outros suportes e com outros solventes:

A fim de validar os resultados obtidos com o F12511, diferentes moléculas pertencendo a diferentes classes terapêuticas foram testadas:

Princípio ativo	Classe terapêutica
Cetoprofeno	Anti-inflamatório
Omeprazol	Anti-úlceras
Simvastatina	Hipo-colesterolemizante
Terfenadina	Anti-histamínico

Condições operatórias de fabricação dos pós estudados:

Aplica-se o processo seguinte para cada um dos pós estudados

36

- colocação em solução do princípio ativo e da ciclodextrina estudados no solvente.

- mistura íntima do princípio ativo e da ciclodextrina estudados por SAS em presença de CO₂ supercrítico.

- 5
- secagem do pó obtido.
 - retirada de uma amostra (em alguns casos),
 - mistura do pó com água submetida a osmose depois inclusão sob CO₂ em pressão supercrítica,
 - secagem do pó obtido,
 - 10 - retirada de uma amostra.

Os testes sobre estas novas moléculas foram realizados com diferentes solventes e diferentes tipos de suporte. Os diferentes testes realizados são retomados na tabela seguinte:

Princípio ativo	Ciclodextrina	Solvente	Concentração em princípio ativo (g/l)
Cetoprofeno	β	DMSO	25
Omeprazol	γ	DMSO	33
	γ	DMF	30
Simvastatina	γ	DMSO	25
	γ	DMF	15
Terfenadina	β	DMSO	16
	β	DMF	30
	Metil- β	Etanol	8

Exemplo 10 - Cetoprofeno/ β - ciclodextrina /DMSO

15 Parâmetros operatórios\

Mistura	
Duração (h)	2
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313
relação molar (CO ₂ / solvente)	400
vazão da solução (ml/ min)	1
Secagem	
Duração (h)	1
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	313
vazão de CO ₂ (kg/h)	15
Inclusão	
Adição de água (% massa total)	25
Duração (h)	16

Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	333

Protocolo de análise dos pós: teste de dissolução

Condições operatórias

Análise UV com comprimento de onda de 260 nm.

Solução testemunho

- 5 Preparar uma solução padrão em H₂O. Assegurar-se de manter uma absorbância < 2.

Realização da análise

Preparar 50 ml de uma solução de cetoprofeno em água introduzindo uma quantidade de pó equivalente a 50 mg de princípio ativo.

- 10 Deixar dissolver sob agitação magnética com barra com imã em um banho-maria a $37 \pm 0,5$ °C.

Retirar 2 ml desta suspensão após 2 h de agitação e filtrar em filtro GELMAN GHP 0,45 µm.

- 15 Efetuar a análise UV assegurando-se que a absorbância é inferior a 2. No caso contrário, efetuar uma diluição.

Resultado obtido

Após 2 h de dissolução, as concentrações (µg/ml) medidas são:

Princípio ativo sozinho	Pó após processo completo
333	923

Exemplo 11 - Omeprazol / γ- ciclodextrina /DMSO

Parâmetros operatórios:

Mistura	
Duração (h)	2
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313
relação molar (CO ₂ / solvente)	400
vazão da solução (ml/ min)	1
Secagem	
Duração (h)	1
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313
vazão de CO ₂ (kg/h)	15
Inclusão	

Adição de água (% massa total)	25
Duração (h)	16
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	333

Protocolo de análise dos pós: teste de dissolução

Condições operatórias

Análise UV com comprimento de onda de 296 nm.

Solução testemunho

Preparar uma solução padrão em lauril sulfato de sódio a 1% (m/v) em H₂O. Assegurar-se de manter uma absorbância < 2.

Realização da análise

Preparar 50 ml de uma solução de omeprazol em água introduzindo uma quantidade de pó equivalente a 50 mg de princípio ativo.

Deixar dissolver sob agitação magnética com barra com imã em um banho-maria a $37 \pm 0,5$ °C.

Retirar 2 ml desta suspensão após 2 h de agitação e filtrar em filtro GELMAN GHP 0,45 µm.

Efetuar a análise UV assegurando-se que a absorbância é inferior a 2. No caso contrário, efetuar uma diluição.

Resultado obtido

Após 2 h de dissolução, as concentrações (µg/ml) medidas são:

Princípio ativo sozinho	Pó após processo completo
91	129

Exemplo 12 - Omeprazol / γ- ciclodextrina /DMF

Parâmetros operatórios:

Mistura	
Duração (h)	2
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313
relação molar (CO ₂ / solvente	400
vazão da solução (ml/ min)	1
Secagem	
Duração (h)	1
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313

vazão de CO ₂ (kg/h)	15
Inclusão	
Adição de água (% massa total)	25
Duração (h)	16
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	333

Protocolo de análise dos pós: teste de dissolução

Condições operatórias

Análise UV com comprimento de onda de 296 nm.

Solução testemunho

- 5 Preparar uma solução padrão em lauril sulfato de sódio a 1% (m/v) em H₂O. Assegurar-se de manter uma absorbância < 2.

Realização da análise

Preparar 50 ml de uma solução de omeprazol em água introduzindo uma quantidade de pó equivalente a 50 mg de princípio ativo.

- 10 Deixar dissolver sob agitação magnética com uma barra com imã, em um banho-maria a $37 \pm 0,5$ °C.

Retirar 2 ml desta suspensão após 2 h de agitação e filtrar em filtro GELMAN GHP 0,45 µm.

- 15 Efetuar a análise de UV assegurando que a absorbância é inferior a 2. No caso contrário, efetuar uma diluição.

Resultado obtido

Após 2 h de dissolução, as concentrações (µg/ml) medidas são:

Princípio ativo sozinho	Pó após processo completo
91	216

Exemplo 13 - Simvastatina / γ- ciclodextrina /DMSO

Parâmetros operatórios\

Mistura	
Duração (h)	2
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313
relação molar (CO ₂ / solvente	400
vazão da solução (ml/ min)	1
Secagem	
Duração (h)	1

10/

Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	313
vazão de CO ₂ (kg/h)	15
Inclusão	
Adição de água (% massa total)	25
Duração (h)	16
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	333

Protocolo de análise dos pós: teste de dissolução

Condições operatórias

Análise UV com comprimento de onda de 248 nm.

Solução testemunho

- 5 Preparar uma solução padrão em lauril sulfato de sódio a 1% (m/v) em H₂O. Assegurar-se de manter uma absorbância < 2.

Realização da análise

Preparar 50 ml de uma solução de simvastatina em água introduzindo uma quantidade de pó equivalente a 50 mg de princípio ativo.

- 10 Deixar dissolver sob agitação magnética com uma barra com imã, em um banho-maria a $37 \pm 0,5$ °C.

Retirar 2 ml desta suspensão após 2 h de agitação e filtrar em filtro GELMAN GHP 0,45 µm.

- 15 Efetuar a análise de UV assegurando que a absorbância é inferior a 2. No caso contrário, efetuar uma diluição.

Resultado obtido

Após 2 h de dissolução, as concentrações (µg/ml) medidas são:

Princípio ativo sozinho	Pó após mistura	Pó após processo completo
< 1	23	300

Exemplo 14 - Simvastatina / γ- ciclodextrina /DMF

Parâmetros operatórios:

u/

Mistura	
Duração (h)	2
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313
relação molar (CO ₂ / solvente)	400
vazão da solução (ml/ min)	1
Secagem	
Duração (h)	1
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	313
vazão de CO ₂ (kg/h)	15
Inclusão	
Adição de água (% massa total)	25
Duração (h)	16
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	333

Protocolo de análise dos pós: teste de dissolução

Condições operatórias

Análise UV com comprimento de onda de 248 nm.

Solução testemunho

- 5 Preparar uma solução padrão em lauril sulfato de sódio a 1% (m/v) em H₂O. Assegurar-se de manter uma absorbância < 2.

Realização da análise

Preparar 50 ml de uma solução de simvastatina em água introduzindo uma quantidade de pó equivalente a 50 mg de princípio ativo.

- 10 Deixar dissolver sob agitação magnética com uma barra com imã, em um banho-maria a $37 \pm 0,5$ °C.

Retirar 2 ml desta suspensão após 2 h de agitação e filtrar em filtro GELMAN GHP 0,45 µm.

- 15 Efetuar a análise de UV assegurando que a absorbância é inferior a 2. No caso contrário, efetuar uma diluição.

Resultado obtido

Após 2 h de dissolução, as concentrações (µg/ml) medidas são:

Princípio ativo sozinho	Pó após mistura	Pó após processo completo
< 1	13	212

Exemplo 15 - Terfenadina / β - ciclodextrina /DMSO

Parâmetros operatórios:

Mistura	
Duração (h)	2
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313
relação molar (CO ₂ / solvente)	400
vazão da solução (ml/ min)	1 a 1,2
Secagem	
Duração (h)	1
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	313
vazão de CO ₂ (kg/h)	15
Inclusão	
Adição de água (% massa total)	25
Duração (h)	16
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	333

Protocolo de análise dos pós: teste de dissolução

Condições operatórias

Análise UV com comprimento de onda de 259 nm.

5 Solução testemunho

Preparar uma solução padrão em lauril sulfato de sódio a 1% (m/v) em H₂O. Assegurar-se de manter uma absorbância < 2.

Realização da análise

10 Preparar 50 ml de uma solução de Terfenadina em água introduzindo uma quantidade de pó equivalente a 50 mg de princípio ativo.

Deixar dissolver sob agitação magnética com uma barra com imã, em um banho-maria a $37 \pm 0,5$ °C.

Retirar 2 ml desta suspensão após 2 h de agitação e filtrar em filtro GELMAN GHP 0,45 µm.

15 Efetuar a análise de UV assegurando que a absorbância é inferior a 2. No caso contrário, efetuar uma diluição.

Resultado obtido

Após 2 h de dissolução, as concentrações (µg/ml) medidas são:

Princípio ativo sozinho	Pó após mistura	Pó após processo completo
< 1	290	990

Exemplo 16 - Terfenadina / β - ciclodextrina /DMF

Parâmetros operatórios

Mistura	
Duração (h)	2
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313
relação molar (CO ₂ / solvente	400
vazão da solução (ml/ min)	1 a 1,2
Secagem	
Duração (h)	1
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	313
vazão de CO ₂ (kg/h)	15
Inclusão	
Adição de água (% massa total)	25
Duração (h)	16
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	333

Protocolo de análise dos pós: teste de dissolução

Condições operatórias

5 Análise UV com comprimento de onda de 259 nm

Solução testemunho

Preparar uma solução padrão em lauril sulfato de sódio a 1% (m/v) em H₂O. Assegurar-se de manter uma absorbância < 2.

Realização da análise

10 Preparar 50 ml de uma solução de terfenadina em água introduzindo uma quantidade de pó equivalente a 50 mg de princípio ativo.

Deixar dissolver sob agitação magnética com uma barra com imã, em um banho-maria a $37 \pm 0,5$ °C.

15 Retirar 2 ml desta suspensão após 2 h de agitação e filtrar em filtro GELMAN GHP 0,45 μ m.

Efetuar a análise de UV assegurando que a absorbância é inferior a 2. No caso contrário, efetuar uma diluição.

Resultado obtido

64

Após 2 h de dissolução, as concentrações ($\mu\text{g/ml}$) medidas são:

Princípio ativo sozinho	Pó após processo completo
< 1	323

Exemplo 17 - Terfenadina / metil - β - ciclodextrina / etanol

Parâmetros operatórios

Mistura	
Duração (h)	2
Pressão (MPa)	15
Temperatura (K)	313
relação molar (CO_2 / solvente)	400
vazão da solução (ml/ min)	1 a 1,2
Secagem	
Duração (h)	1
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	313
vazão de CO_2 (kg/h)	15
Inclusão	
Adição de água (% massa total)	25
Duração (h)	16
Pressão (MPa)	15
Temperatura (k)	333

Protocolo de análise dos pós: teste de dissolução

5 Condições operatórias

Análise UV com comprimento de onda de 259 nm.

Solução testemunho

Preparar uma solução padrão em lauril sulfato de sódio a 1% (m/v) em H_2O . Assegurar-se de manter uma absorbância < 2.

10 Realização da análise

Preparar 50 ml de uma solução de terfenadina em água introduzindo uma quantidade de pó equivalente a 50 mg de princípio ativo.

Deixar dissolver sob agitação magnética com uma barra com imã, em um banho-maria a $37 \pm 0,5$ °C.

15 Retirar 2 ml desta suspensão após 2 h de agitação e filtrar em filtro GELMAN GHP 0,45 μm .

Efetuar a análise de UV assegurando que a absorbância é inferior a 2. No caso contrário, efetuar uma diluição.

41

Resultado obtido

Após 2 h de dissolução, as concentrações ($\mu\text{g/ml}$) medidas são:

Princípio ativo sozinho	Pó após mistura	Pó após processo completo
< 1	420	552

A tabela seguinte reúne os diferentes resultados de dissolução ($\mu\text{g/ml}$) obtidos para todas as moléculas testadas.



Molécula	Solvente	Ciclo	Princípio ativo sozinho	Dissolução em 2 horas	
				Pó após co- cristalização	Pó após processo completo
F12511	DMSO	β	12	100	662
Cetoprofeno	DMSO	β	333	X	923
Omeprazol	DMSO	γ	91	X	129
	DMF	γ	91	X	216
Simvastatina	DMSO	γ	<1	23	300
	DMF	γ	<1	13	212
Terfenadina	DMSO	β	<1	290	990
	DMF	β	<1	X	323
	Etanol	Metil- β	<1	420	552

NB: os casos indicando X correspondem às amostras não retiradas.

48

- Tendo em vista estes resultados, é evidente que o processo que permite obter a maior dissolução dos princípios ativos em um meio aquoso é o combinando as etapas de mistura de princípio ativo e de suporte poroso, com vantagem a ciclodextrina, de difusão molecular e de secagem. Esta
- 5 propriedade é observada para diferentes princípios ativos, diferentes tipos de ciclodextrinas e diferentes solventes.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação de compostos de interação de uma substância ativa pouco solúvel em um meio aquoso com um suporte poroso, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas seguintes:

5 (a) misturar a substância ativa gerada pelo fluido supercrítico e a quantidade determinada de suporte poroso selecionado do grupo consistindo de ciclodextrinas e sua mistura,

 (b) realizar uma etapa de difusão molecular por colocação em contato em modo estático de um fluido supercrítico com a mistura obtida na etapa (a) 10 durante o tempo necessário para melhorar a dissolução em um meio aquoso da mistura obtida na etapa (a),

 (c) lavar o composto de interação obtido na etapa (b) por um fluxo de fluido supercrítico,

 (c) recuperar as partículas do composto de interação assim formado.

15 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o suporte poroso é gerado por fluido supercrítico e em que a etapa (a) compreende as etapas seguintes:

 (a1) colocar em solução a substância ativa e o suporte poroso em um solvente orgânico, o referido solvente orgânico sendo solúvel no fluido 20 supercrítico,

 (a2) colocar em contato, de modo contínuo, a solução obtida na etapa (a1) com o referido fluido supercrítico, a fim de dessolvatar, de modo controlado, a substância ativa e o suporte, e assegurar sua co-acervação,

 (a3) lavar o complexo assim formado por extração do solvente residual 25 pelo fluido supercrítico, depois proceder à separação do solvente no estado líquido e do fluido supercrítico no estado gasoso.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a substância ativa, antes de sua utilização na etapa (a), é gerada pelo

processo compreendendo as etapas seguintes:

(i) colocar em solução a substância ativa em um solvente orgânico, o referido solvente orgânico sendo solúvel no fluido supercrítico,

5 (ii) colocar em contato, de modo contínuo, a solução obtida na etapa (i) com o referido fluido supercrítico, a fim de dessolvatar a substância ativa e assegurar sua co-acervação,

10 (iii) lavar as partículas de substância ativa assim formadas por extração do solvente residual pelo referido fluido supercrítico, depois proceder à separação do solvente no estado líquido e do fluido supercrítico no estado gasoso,

e em que o suporte poroso usado na etapa (a) está sob forma sólida.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a substância ativa, antes de sua utilização na etapa (a), é gerada pelo processo compreendendo as etapas seguintes:

15 (i) extrair a substância ativa pelo fluido supercrítico, eventualmente adicionado com um co-solvente,

(ii) vaporizar a mistura supercrítica a fim de dessolvatar a substância ativa, e assegurar sua co-acervação,

20 (iii) lavar as partículas de substância ativa assim formadas pelo fluido supercrítico, depois eventualmente proceder à separação do co-solvente no estado líquido e do fluido supercrítico no estado gasoso,

e em que o suporte poroso usado na etapa (a) está sob a forma de sólido.

25 5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (a) compreende as etapas seguintes:

(a1) colocar em solução a substância ativa em um solvente orgânico, o referido solvente orgânico sendo solúvel no fluido supercrítico,

(a2) colocar em contato, de modo contínuo, a solução assim obtida com

o fluido supercrítico, a fim de dessolvatar a substância ativa e assegurar sua co-acervação sobre o suporte poroso previamente colocado no reator,

(a3) lavar o complexo assim formado por extração do solvente residual pelo fluido supercrítico, depois em proceder à separação do solvente no estado líquido e do fluido supercrítico no estado gasoso.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (a) compreende as etapas seguintes:

(a1) extrair a substância ativa pelo fluido supercrítico, eventualmente adicionada de um co-solvente,

(a2) vaporar a mistura supercrítica a fim de dessolvatar a substância ativa, e assegurar sua co-acervação sobre o suporte poroso previamente colocado no reator,

(a3) lavar o complexo assim formado pelo fluido supercrítico, depois eventualmente proceder à separação do co-solvente no estado líquido e do fluido supercrítico no estado gasoso.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6, caracterizado pelo fato de que o solvente orgânico ou o co-solvente é escolhido dentre o grupo constituído pelos álcoois, as cetonas, o ácido acético, o acetato de etila, o diclorometano, a acetonitrila, a dimetilformamida, o sulfóxido de dimetila e sua mistura.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o fluido supercrítico é CO₂.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a substância ativa é escolhida dentre o grupo constituído pelos derivados de anilida, particularmente (S)-2', 3', 5'- trimetil-4'- hidróxi- α - dodeciltiofenil acetanilida, os derivados de epipodofilotoxina, particularmente o 4'- dimetil-4'- desoxi-4'- fosfato- 4-O- (2,3-bis (2,3,4,5,6-pentafluorofenoxiacetil)-4,6- etilideno- β -D- glucosil) epipodofilotoxina, o

piroxicam, o ácido valérico, o ácido octanóico, o ácido láurico e o ácido esteárico.

5 10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) de difusão molecular é realizada sob agitação.

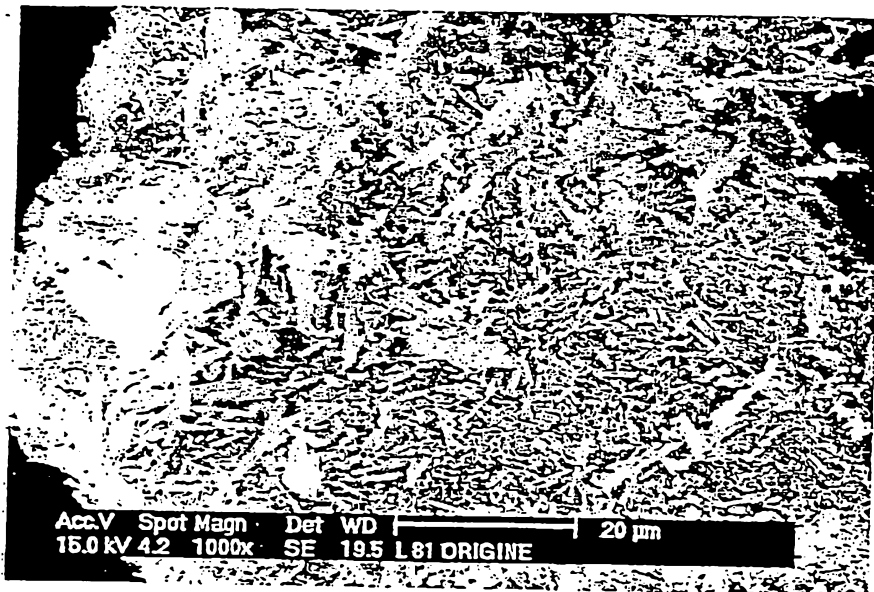
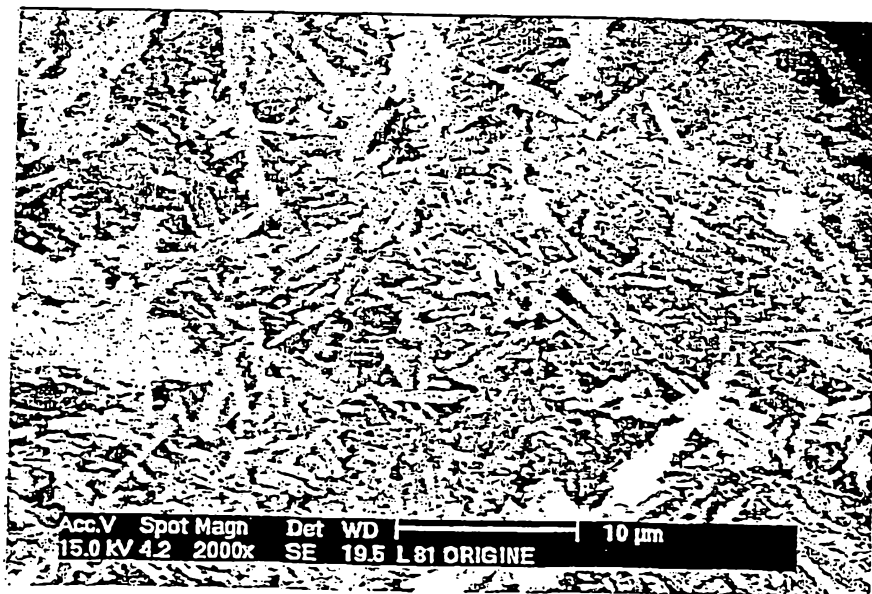
11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a etapa (b) de difusão molecular é realizada em presença de um agente de difusão.

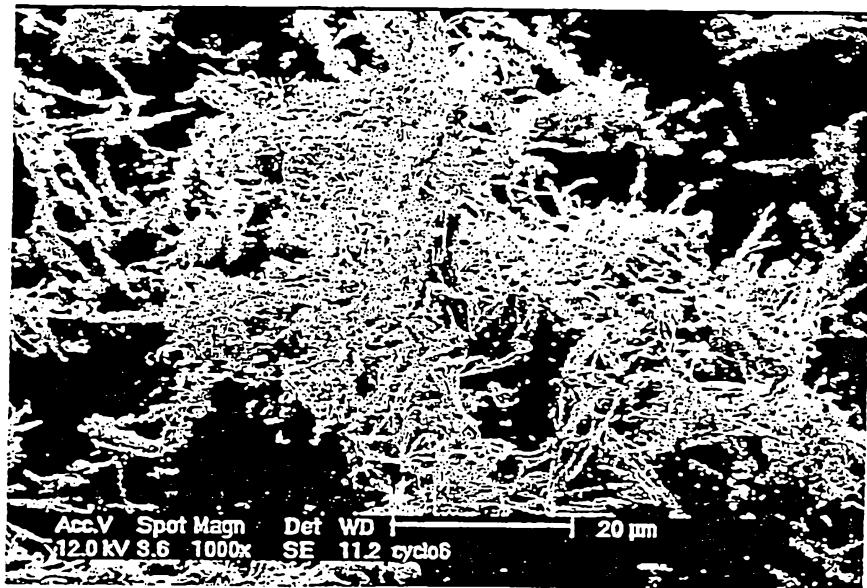
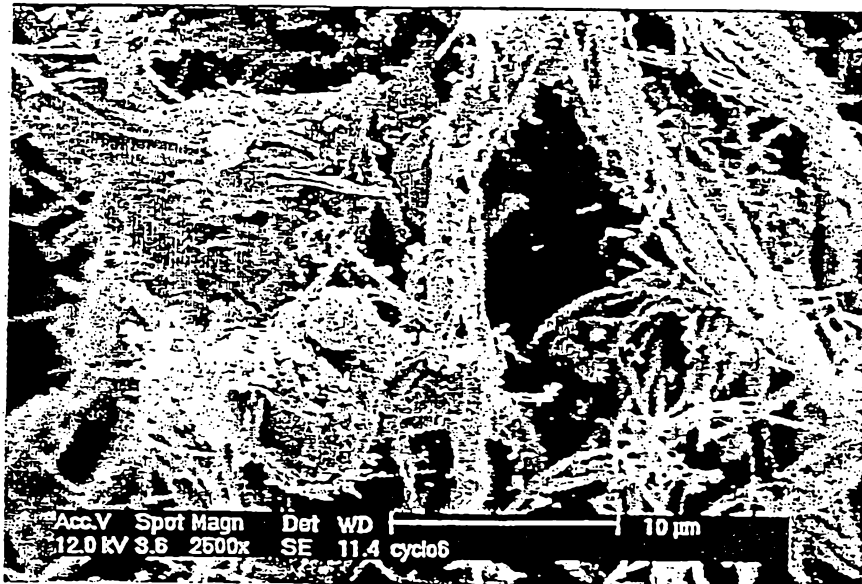
10 12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o agente de difusão é escolhido no grupo constituído pelo álcool, água com ou sem agente tensoativo e suas misturas.

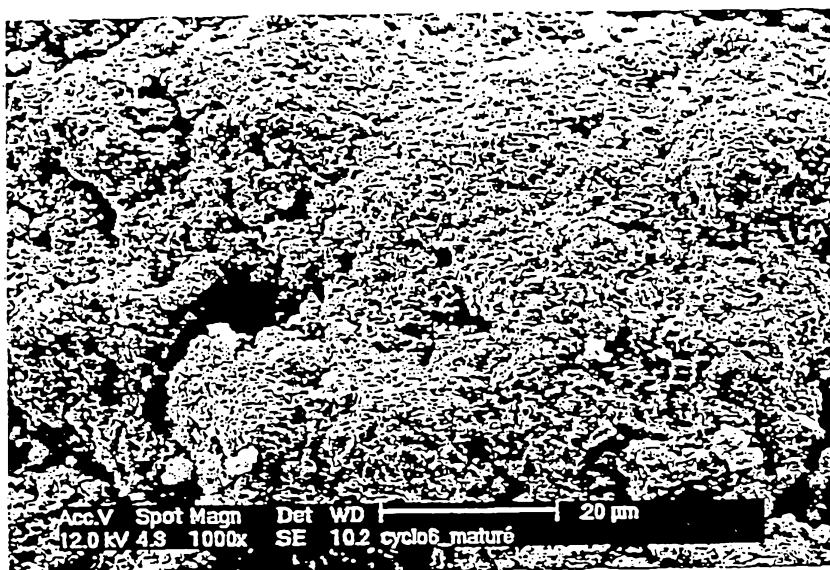
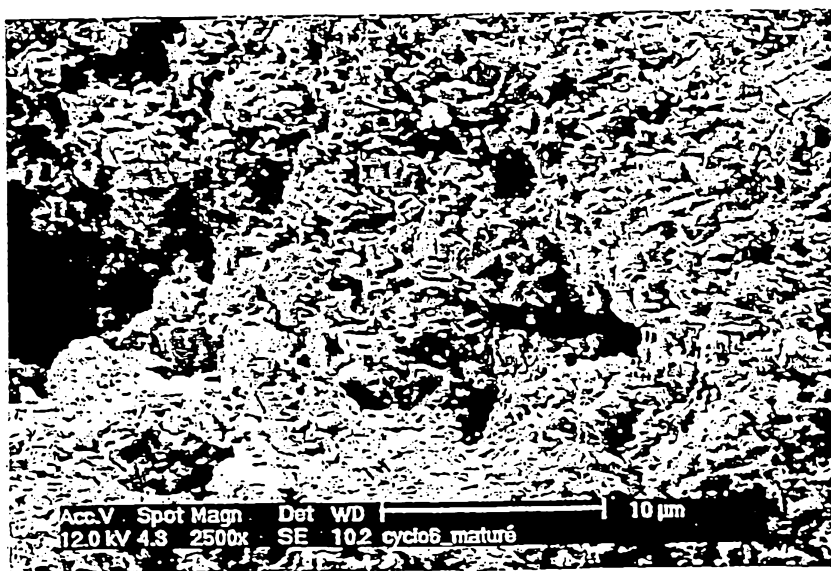
13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a pressão do fluido supercrítico está compreendida entre 10 MPa e 40 MPa e a temperatura entre 0 e 120 °C.

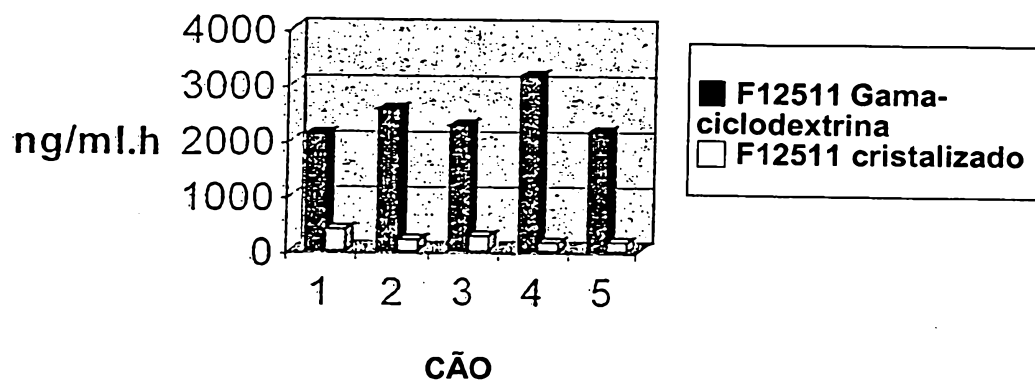
15 14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que cada uma das etapas do processo é realizada em um reator fechado, particularmente uma autoclave.

15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que é realizado em contínuo.

FIG.1FIG.2

FIG.3FIG.4

FIG.5FIG.6

FIG.7