

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2013.01.09	(73) Titular(es): HOVIONE FARMACIENCIA SA	
(30) Prioridade(s):	SETE CASAS 2674-506 LOURES	PT
(43) Data de publicação do pedido: 2014.07.09	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: /	JOAQUIM PEDRO BOTAS	PT
	DAVID GONÇALVES	PT
	DAVID MARTINS	PT
	FILIPE NEVES	PT
	JOSÉ MELO	PT
	(74) Mandatário:	

(54) Epígrafe: **SECAGEM DINÂMICA DE SUSPENSÕES PARA O CONTROLO DO FENÓMENO DE DEGRADAÇÃO DIFUSIONAL DE OSTWALD (OSTWALD RIPENING)**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO ESTÁ RELACIONADA COM UM PROCESSO PARA CONTROLO DE FENÓMENOS DE DEGRADAÇÃO DIFUSIONAL DE OSTWALD (OSTWALD RIPENING), QUE OCORREM EM SUSPENSÕES DE PARTÍCULAS, SEM A NECESSIDADE DE ADIÇÃO DE AGENTES ESTABILIZANTES, ATRAVÉS DA UTILIZAÇÃO DE HOMOGENEIZAÇÃO DE ALTA PRESSÃO SOB CONDIÇÕES DE PRESSÃO MODERADAS DE FORMA QUE NENHUM AUMENTO OU DIMINUIÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULA OCORRA, PERMITINDO A ESTABILIZAÇÃO DA SUSPENSÃO DURANTE O PASSO DE ISOLAMENTO DAS PARTÍCULAS SOB A FORMA DE UM PÓ SECO.

Resumo

Secagem dinâmica de suspensões para o controlo do fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening).

A presente invenção está relacionada com um processo para controlo de fenómenos de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening), que ocorrem em suspensões de partículas, sem a necessidade de adição de agentes estabilizantes, através da utilização de homogeneização de alta pressão sob condições de pressão moderadas de forma que nenhum aumento ou diminuição do tamanho de partícula ocorra, permitindo a estabilização da suspensão durante o passo de isolamento das partículas sob a forma de um pó seco.

Descrição

Secagem dinâmica de suspensões para o controlo do fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening).

Campo da invenção

A presente invenção está relacionada com um processo de controlo do fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening), que ocorre em suspensões de partículas, sem a necessidade de adição de agentes estabilizantes, utilizando a homogeneização de alta pressão sob condições de pressão moderadas, de forma que nenhum aumento ou diminuição do tamanho de partícula ocorra, permitindo a estabilização da suspensão durante o passo de isolamento das partículas suspensas sob a forma de um pó seco.

Estado da arte

Fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening)

O fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) (Rawlins 1982; Muller & Bohm 1998) tem sido descrito para sistemas dispersos ultra-finos, sendo responsável pelo crescimento de cristais, resultando este no aumento do tamanho médio das partículas em suspensão.

O fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) é causado por diferenças de solubilidade entre partículas pequenas e partículas grandes.

Na prática o fenómeno resulta da maior solubilidade das partículas muito pequenas, em comparação com a solubilidade das partículas maiores.

As moléculas difundem por isso das regiões mais concentradas, na proximidade das partículas mais pequenas, para as regiões mais próximas das partículas maiores, que possuem menor concentração dessas moléculas.

Isto origina a formação de uma solução super-saturada na proximidade das partículas maiores e, conseqüentemente, a cristalização das moléculas e crescimento das partículas maiores. O processo de difusão das moléculas das partículas mais pequenas para as partículas maiores, faz com que a solução na proximidade das partículas mais pequenas deixe de estar saturada e conseqüentemente leva á dissolução de moléculas das partículas mais pequenas até ao seu desaparecimento. (V. B. Patravale, 2004)

Importância de controlar o fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening)

A presença do referido fenómeno (que provoca o aumento do diâmetro médio das partículas em suspensão com o tempo) resulta numa instabilidade da suspensão; como tal, durante o processo de secagem (para isolar as partículas suspensas sob a forma de um pó seco), a distribuição do tamanho de partícula vai aumentar e como consequência pode afectar a biodisponibilidade, toxicidade e eficácia do produto final.

Estratégias comuns para prevenir a ocorrência do fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening)

As formas mais tradicionais de prevenir o fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) incluem a adição de agentes estabilizantes á suspensão.

A patente WO 2008/013785 descreve um processo para a estabilização de partículas sólidas de docetaxel em suspensão aquosa usando um processo de emulsificação óleo/água, onde proteínas e outros polímeros são aplicados como surfactantes. A dispersão preparada exibia um aumento da distribuição de partícula pouco significativo ou inexistente causado por Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening). Neste documento um composto hidrofóbico e não polimérico, substancialmente insolúvel em água, é usado como inibidor do fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening).

A patente US No. 6,749,868 e WO 98/14174 descrevem um processo de estabilização de suspensões de partículas sólidas de paclitaxel através do seu revestimento com proteínas (que actuam como agente estabilizante) na ausência de surfactantes convencionais para obter uma dispersão estável do princípio farmacologicamente activo com um tamanho de partícula reduzido.

Outro exemplo é a utilização de três surfactantes Poloxamer 188; Tween[®]80 e glicerol, usados em duas concentrações diferentes para a estabilização de partículas de tarazepida após homogeneização em meio húmido á escala laboratorial, em que a nanosuspensão obtida foi considerada estável (considerando um intervalo aceitável) pelo menos durante 3 meses, em que a distribuição do tamanho de partícula não aumentou significativamente durante 91 dias. (C. Jacobs, 2000)

Adicionalmente, a publicação No. 2005/009908, dos Estados Unidos, refere-se a um processo para prevenir a ocorrência de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) em partículas (particularmente com tamanho ao nível sub-micro) suspensas em meio aquoso. Este processo inclui dois passos para a obtenção de uma suspensão estável:

- a) Produção de uma solução contendo um princípio farmacologicamente activo (substancialmente insolúvel em água) e um inibidor num solvente orgânico miscível em água;
- b) Adição de uma fase aquosa, incluindo água e um agente estabilizante, provocando a precipitação de partículas sólidas formadas pelo princípio farmacologicamente activo e pelo inibidor.

Neste documento, a precipitação controlada e a presença do agente estabilizante são considerados eficazes na prevenção do fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) em meio aquoso.

Os agentes estabilizantes precisam no entanto ser cuidadosamente seleccionados de forma que se obtenha o desejado controlo do fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening). Por exemplo, nanocristais de palmitato ascorbilo estabilizados com Tween[®] 80 permaneceram com tamanho nano durante 3 meses de armazenamento a três temperaturas diferentes, pelo contrário, este efeito não foi observado quando foi utilizado sulfato de sódio dodecil para a estabilização da mesma nano-suspensão (V. Teeranachaideekul, 2008).

Adicionalmente, a utilização destes agentes estabilizantes pode não ser desejável e/ou aplicável em todos os casos;

por exemplo, há um numero reduzido de excipientes aprovados para administração por inalação, e ainda se aprovados, a sua adição pode impactar na performance aerodinâmica das partículas, afectando a performance do produto. Tendo isto em consideração, quaisquer abordagens que permitam o controlo do fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) sem a necessidade de adição de agentes estabilizantes são vantajosas.

Teoricamente, o crescimento das partículas causado por fenómenos de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) poderia ser eliminado, sem a necessidade de agentes estabilizantes, se todas as partículas numa dispersão sólida tivessem o mesmo tamanho (distribuição unimodal) melhorando a homogeneidade da população de partículas (Cornelia M. Keck, et all, 2006); este controlo pode ser ainda mais potenciado combinando uma distribuição unimodal com uma baixa solubilidade do princípio farmacologicamente activo no anti-solvente aplicado, mantendo as diferenças de concentração suficiente baixas para evitar o efeito de aumento do tamanho de partícula (R.H. Muller, et all, 2001).

A patente US Pat. No. 4,826,689 descreve um processo para preparar partículas com tamanho uniforme. Este processo é feito através da infusão de um líquido precipitante aquoso numa solução do sólido em solvente orgânico sob condições controladas de temperatura e velocidade de infusão, controlando o tamanho de partícula obtido. A patente US Pat. No. 4,997,454 descreve um processo semelhante, em que uma solução aquosa ou não-aquosa é utilizada como líquido precipitante.

No entanto, em ambos os casos, a necessidade de isolar as partículas logo que estas estejam formadas é mencionada, minimizando assim qualquer crescimento adicional (o que pode ser indicativo da impraticabilidade de obter uma distribuição de tamanho de partícula verdadeiramente monodispersa e/ou de um inevitável efeito de solubilidade residual). Como tal em processos que envolvam a redução de partícula por via húmida e que necessitem de longos tempos de residência, o crescimento de partícula no anti-solvente torna-se difícil de controlar ou até mesmo inevitável.

Até este momento, nenhuma estratégia descrita foi capaz de estabilizar o tamanho de partícula na presença de fenómenos de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) sem recorrer ao isolamento imediato das partículas sob a forma de um pó seco e/ou á adição de agentes estabilizantes.

Tendo desenvolvido uma metodologia capaz de estabilizar o tamanho de partícula na presença do fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening), sem a adição de agentes estabilizantes ou a necessidade de isolamento imediato das partículas sob a forma de um pó seco, consideramos que a presente invenção representa um importante benefício para este tipo de processos.

Breve descrição da invenção

A presente invenção providencia uma metodologia para o processamento de partículas de um ingrediente farmacêutico em suspensão num anti-solvente incluindo os passos de:

- a) Redução do tamanho das partículas do ingrediente farmacêutico em suspensão utilizando homogeneização de alta pressão;
- b) Isolamento das partículas (a partir da suspensão) na forma de um pó seco, em que durante o processo de isolamento a suspensão é recirculada através do homogeneizador de alta pressão sob condições de pressão moderadas.

Preferencialmente a recirculação ao homogeneizador de alta pressão é feita continuamente durante o processo de secagem.

A presente invenção providencia assim também partículas obtidas através do método referido.

A presente invenção providencia também uma formulação farmacêutica incluindo as partículas obtidas pelo método referido.

A presente invenção providencia um dispositivo para o processamento de partículas de um ingrediente farmacêutico em suspensão, incluindo:

- (1) Um reactor de alimentação para a produção de uma suspensão incluindo o ingrediente farmacêutico e um anti-solvente;
- (2) Um dispositivo de homogeneização de alta pressão, capaz de operar em modo de recirculação para a obtenção do tamanho de partícula desejado;
- (3) Um dispositivo de secagem, que permita o isolamento das partículas a partir da suspensão sob a forma de um pó seco configurado de forma que, durante o isolamento do ingrediente farmacêutico, a suspensão seja recirculada ao dispositivo de homogeneização de alta pressão continuamente. A mencionada

recirculação minimiza substancialmente ou previne a ocorrência de fenômenos de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) na suspensão.

Preferencialmente, o dispositivo de homogeneização de alta pressão pode ser do tipo de "com controle de abertura de valvula" ("gap valve"), de "estator rotor" ("rotor stator"), ultrasonico, célula de homogeneização ou uma unidade de processamento de fluidos do tipo "tensão de corte" ("high sheer").

Preferencialmente o equipamento de secagem da suspensão pode incluir dispositivos do tipo secagem por atomização ("spray drying"), liofilização, evaporação até secagem e secagem em leito fluido ("fluid bed drying").

A presente invenção providencia adicionalmente um método para prevenir a ocorrência de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) durante o processo de obtenção das partículas de um ingredient farmaceutico, sob a forma de um pó seco a partir da suspensão, utilizando a homogeneização de alta pressão, através da recirculação da suspensão ao homogeneizador de alta pressão sob condições de pressão moderadas.

A presente invenção providencia ainda o uso, num proceso para obtenção de particulas de um ingrediente farmaceutico sob a forma de pó a partir de uma suspensão, usando um processo de homogeneização a alta pressão, de um passo de recirculação de pelo menos parte da suspensão em condições de pressão moderadas, durante o passo de isolamento das

partículas da suspensão para prevenir a ocorrência de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening).

Designamos esta tecnologia por secagem dinâmica de suspensões.

Na aplicação do referido método, a recirculação da suspensão ao homogeneizador de alta pressão é feita preferencialmente de forma contínua.

Breve descrição das figuras

A Figura 1 é uma representação esquemática do processamento dinâmico das partículas de acordo com a presente invenção;

A Figura 2 mostra os dados de controlo em processo (tamanho de partícula) durante o processo de secagem de um lote de mometasona furoato monohidratada (MFM) após a realização de homogeneização de alta pressão.

A Figure 3 mostra um modelo teórico de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) versus dados experimentais (gráfico à esquerda) e dados observados versus previstos pelo modelo (gráfico à direita);

A Figura 4 mostra os dados de controlo em processo durante a secagem de um lote de MFM utilizando a metodologia de secagem dinâmica de suspensões.

Descrição detalhada da invenção:

A presente invenção refere-se a um processo para controlar o fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) em suspensões de partículas utilizando homogeneização de alta pressão sob condições de pressão optimizadas.

Este processo controla o fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) em dispersões sólidas sem a necessidade de adição de agentes estabilizantes e/ou necessidade de isolamento imediato das partículas sob a forma de um pó seco.

A homogeneização de alta pressão requer que o ingrediente farmacêutico esteja suspenso num anti-solvente. Na pratica produtos suspensos apresentam solubilidade residual mesmo utilizando o anti-solvente mais apropriado. Desta forma o ingrediente farmacêutico fica vulnerável a fenómenos de instabilidade de tamanho de partícula, nomeadamente Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening). Assim sendo este processo é aplicável a qualquer ingrediente farmacêutico que sofra deste fenómeno quando suspenso num anti-solvente.

Este é um processo inventivo em que o ingrediente farmacêutico, suspenso num anti-solvente, após a redução do seu tamanho de partícula através de homogeneização de alta pressão (e o seu tamanho de partícula tenha atingido os valores desejados), é isolado na forma de um pó seco enquanto pelo menos parte da suspensão em que se encontra é recirculada a uma unidade de homogeneização de alta pressão sob condições de pressão moderadas optimizadas.

As referidas condições de pressão moderadas têm que ser seleccionadas cuidadosamente de forma que:

- a) qualquer aumento do tamanho de partícula causado por fenómenos de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) seja prevenido, através do efeito estabilizador do procedimento de recirculação á unidade de homogeneização de alta pressão sob condições de pressão moderadas;
- b) não ocorra nenhuma redução adicional do tamanho de partícula, sendo que apenas o crescimento das partículas é eliminado nas condições de pressão mencionadas.

Através deste equilíbrio delicado (em que não ocorre nem aumento, nem redução do tamanho de partícula), consegue-se estabilizar a suspensão sem necessidade de adição de agentes estabilizantes. Este procedimento permite assim que o ingrediente farmacêutico seja isolado na ausência de tendências de crescimento do tamanho de partícula e sem limitações quanto ao tempo em o passo de isolamento das partículas sob a forma de um pó seco decorre.

Uma vez que não há necessidade de adição á suspensão de agentes estabilizantes (excipientes), testes de compatibilidade entre excipientes, entre excipientes e o anti-solvente e entre excipientes e um princípio farmacologicamente activo tornam-se irrelevantes uma vez que o processo é executado apenas com recurso ao princípio farmacologicamente activo e a um anti-solvente adequado. Isto oferece uma vantagem significativa em relação às abordagens anteriormente reportadas, uma vez que este é um processo mais simples e eficiente que não necessita da

adição de agentes estabilizantes e que como tal não tem impacto na performance do produto final (ex. estabilidade, biodisponibilidade) ou na sua capacidade de produção.

A presente invenção providencia adicionalmente alta reprodutibilidade do processo de isolamento do ingrediente farmacêutico, uma vez que mantém o tamanho de partícula estável durante o processo. Outra vantagem é que a invenção descrita não altera a forma polimorfa do ingrediente farmacêutico, apenas eliminando problemas de crescimento do tamanho de partícula causados pelo fenómeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening). Adicionalmente a presente invenção pode ser facilmente escalada para qualquer escala de produção.

A Figura 1 mostra o dispositivo para o processamento por secagem dinâmica de suspensões das partículas de acordo com o descrito na presente invenção. O dispositivo inclui um homogeneizador de alta pressão (1), um reactor de alimentação (2) e um equipamento de secagem da suspensão (3).

Dentro do reactor de alimentação (2) o ingrediente farmacêutico é suspenso num anti-solvente e agitado para obtenção de uma suspensão preferencialmente homogénea. Essa suspensão homogénea é então alimentada a um homogeneizador de alta pressão (1) sob condições de pressão elevada e em modo de recirculação (com a descarga do homogeneizador a ser enviada para o reactor de alimentação (2)) até ser obtido o tamanho de partícula desejado.

Após o processo de redução do tamanho de partícula (como acima descrito) e após ter sido atingido o tamanho de

particular desejado, a suspensão é alimentada a um equipamento de secagem (3) de forma a isolar o ingrediente farmacêutico sob a forma de um pós seco.

Durante este passo de isolamento, pelo menos parte da suspensão é recirculada ao homogeneizador de alta pressão (1), preferencialmente de forma contínua (com a descarga do homogeneizador a ser enviada para o reactor de alimentação (2)) sob condições de pressão moderadas optimizadas, permitindo que o ingrediente farmacêutico seja isolado na ausência de tendências de aumento do tamanho de partícula e sem estrangimentos relacionados com o tempo necessário para a realização deste passo de isolamento.

Definições

Homogeneização de alta pressão é um processo mecânico que envolve a subdivisão de partículas em meio fluido para atingir tamanhos de partícula na ordem de grandeza micro.

O processo de homogeneização de alta pressão pode ser efectuado em qualquer tipo de homogeneizador de alta pressão, nomeadamente os disponíveis no mercado que empregam tecnologias do tipo "com controle de abertura de válvula" ("gap valve"), "estator rotor" ("rotor stator"), ultrasonico, célula de homogeneização ou uma unidade de processamento de fluidos do tipo "tensão de corte" ("high sheer") ou semelhante, produzidos por marcas como por exemplo Niro, Microfluidics, DeBee ou outras.

Pressão elevada pode ser definida como uma pressão de homogeneização entre 500 e 3500 bar - aplicada para reduzir o tamanho de partícula até valores desejados.

Condições moderadas de pressão, são quaisquer pressões abaixo da pressão elevada utilizada anteriormente para redução do tamanho de partícula, capaz de produzir o desejado efeito de estabilização da suspensão (prevenindo aumentos do tamanho de partícula) sem originar qualquer redução adicional do tamanho de partícula. Uma pessoa com experiência será capaz de estabelecer as condições de pressão moderada óptimas facilmente com algumas experiências rotineiras, uma vez que a ocorrência de qualquer aumento ou diminuição no tamanho de partícula pode ser monitorizado.

Convenientemente, as condições de pressão moderada referem-se a pressões mais baixas do que as previamente aplicadas no processamento para a redução do tamanho de partícula, preferencialmente pressões menores que 500 bar.

O passo de isolamento, tal como definido, inclui todo o processo que diz respeito ao isolamento das partículas sob a forma de um pó seco a partir da suspensão (uma vez atingido o tamanho de partícula desejado). Isto pode ser conseguido através de qualquer técnica de secagem conhecida capaz de isolar o ingrediente farmacêutico na forma de um pó. A técnica de secagem aplicada pode ser preferencialmente evaporação até secagem, liofilização, secagem por atomização ("spray drying"), secagem em leito fluido ("fluid bed drying"), etc.

O ingrediente farmacêutico pode ser qualquer ingrediente farmacologicamente activo ou excipiente que sofra de

fenómenos de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) quando em suspensão com um anti-solvente.

Um anti-solvente é um meio em que o ingrediente farmacêutico não mostra ou mostra fraca solubilidade, originando uma dispersão do ingrediente activo sólido. Exemplos de anti solventes tipicamente utilizados incluem metanol, acetona, acetato de etilo, n-heptano e água.

O exemplo seguinte utilizou a mometasona furoato monohidratada (MFM) como principio farmacologicamente activo modelo e não limita de modo algum o âmbito desta invenção.

Exemplo 1

1. 2330g de MFM foram suspensas em 23000g de água e a suspensão obtida agitada durante 5 horas para obtenção de uma suspensão uniforme; após este processo a suspensão foi alimentada a um dispositivo de homogeneização de alta pressão operando a pressões entre os 757.5 e os 1363.5 bar em modo de recirculação, tendo este passo sido concluído com um Dv50 de $\sim 2\mu\text{m}$ após 63 horas de operação;

2. Após a homogeneização descrita no passo 1. acima o tamanho de partícula médio do composto farmacologicamente activo estava dentro dos valores desejados e como tal iniciou-se a alimentação da suspensão a uma unidade laboratorial de secagem por atomização ("spray drying") de forma a isolar as partículas suspensas na forma de um pó seco.

3. Durante o referido passo de secagem (em que a suspensão foi mantida sob agitação dentro do reactor de alimentação), valores crescentes de tamanho de partícula foram observados com o avançar do tempo, como mostra a **Figura 2**. Devido a este comportamento instável (as propriedades do produto final estavam a tender para tamanhos de partícula fora do intervalo desejado) a produção do lote teve de ser interrompida para acomodar a realização de uma investigação ao fenómeno observado.

4. Para confirmar que a instabilidade observada ao nível do tamanho de particular era causada por fenómenos de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening), uma investigação laboratorial foi desenhada. Neste estudo, duas suspensões de MFM passaram por um processo de redução de partícula via homogeneização de alta pressão para tamanhos de partícula diferentes ($D_{50} = 2.0 \mu\text{m}$ e $3.0 \mu\text{m}$ respectivamente). Após este processo as suspensões foram armazenadas a temperaturas diferentes (5°C e 45°C). Em todas as suspensões o tamanho de partícula foi monitorizado considerando 5 pontos temporais de amostragem (24, 72, 144 e 168 h).

Antes de ajustar os dados obtidos, uma revisão bibliográfica foi efectuada; vários modelos foram encontrados para a modelação de fenómenos de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening), em que a maioria resultava de modificações da teoria de Lifshitz, Slyozov e Wagner (LSW) theory (**Eq. 1**), que é um modelo cinético que traduz a variação isotérmica do problema mais geral (M. Mroczek, 2008):

$$\bar{r}^N = \bar{r}_0^N + Kt \quad \text{em que} \quad K = \frac{8\gamma V_m^2 D_m C_{(\infty)}}{9RT}$$

(Eq. 1)

onde \bar{r} é a media dos raios das partículas (μm), \bar{r}_0 é o raio da partícula quando $t=0$, K é a constante que varia com T (temperatura absoluta), t é o tempo, γ é a tensão interfacial, V_m é o volume molar da fase dispersa, $C_{(\infty)}$ é a solubilidade da fase dispersa, D_m é o coeficiente de difusão molecular, R é a constante universal dos gases; adicionalmente, N é um expoente que assume valores de 3 ou 2, dependendo se é a difusão ou a aglomeração o passo limitante (E. Lee, 2006).

Baseadas na equação acima descrita, duas observações importantes (M. Mrotzek, 2008) (V. Sadtler, 2002) são esperadas na presença de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening): *i*) um crescimento cúbico ou quadrático (dependendo do passo limitante) e *ii*) um aumento de K mais pronunciado para temperaturas mais elevadas. Como mostrado na **Figura 2** (gráfico da esquerda), ambas as observações anteriores são válidas para o presente "estudo de caso", suportando assim a presença de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening); neste gráfico, $r^3 - r_0^3$ foi representado como uma função do tempo e o valor de K determinado através de uma regressão linear em que a **Eq. 1** foi assumida como o modelo teórico; como mostra a **Figure 3** (gráfico da direita) um bom coeficiente de correlação foi obtido ($R^2 = 0.94$).

Em geral os resultados mostram um significativo decréscimo da expressão do fenómeno para temperaturas mais baixas

(devido ao efeito que isso tem na solubilidade), uma vez que os valores de K são mais de cinco vezes menores para 5°C, quando comparados com os valores de K para 45°C. No entanto, para o valor de tamanho de partícula desejado (D50 de ~2 µm), o fenômeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening) é significativo mesmo a 5°C, sendo que não seria possível aplicar temperaturas mais baixas a esta suspensão uma vez que o anti-solvente utilizado neste processo é água.

5. Considerando os dados obtidos no ponto 4., a causa para a tendência crescente dos valores de tamanho de partícula é atribuída a uma instabilidade da suspensão causada pela presença do fenômeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening);

6. Para concluir a produção do lote que estava em curso e assegurar a produção de lotes seguintes, a metodologia de Secagem Dinâmica de Suspensões foi aplicada para estabilizar a suspensão durante a secagem. Para tal a suspensão foi recirculada a uma pressão moderada de 455 bar. Os dados analíticos colhidos durante a aplicação da metodologia de Secagem Dinâmica de Suspensões são mostrados na **Figura 4.**;

7. O produto isolado aplicando a configuração de Secagem Dinâmica de Suspensões mostrou uma distribuição de tamanho de partícula muito semelhante à obtida no final do passo de homogeneização de alta pressão (em média $Dv50 \sim 2 \mu m$), demonstrando a eficácia desta metodologia em prevenir o fenômeno de Degradação Difusional de Ostwald (Ostwald Ripening).

8. A forma cristalina do princípio farmacologicamente activo foi mantida inalterada (confirmado por análises de difracção de raio-X).

9. Através deste delicado equilíbrio, foi conseguida a estabilização da suspensão (**Figura 3**) de um modo simples, eficiente, reprodutível e facilmente escalável; adicionalmente, não houve qualquer impacto na forma polimorfa do princípio farmacologicamente activo.

Sete Casas, 24 de Abril 2014

Reivindicações:

1. Método para o processamento de partículas de um ingrediente farmacêutico em suspensão, compreendendo os seguintes passos:

a) redução do tamanho de partícula do ingrediente farmacêutico em suspensão sob condições de pressão elevada utilizando um dispositivo de homogeneização de alta pressão;

b) isolamento das partículas a partir da suspensão na forma de um pó seco, caracterizado pelo facto de durante o passo de isolamento pelo menos uma parte da suspensão ser recirculada ao dispositivo de homogeneização de alta pressão sob condições de pressão moderadas.

2. O método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, a pressão elevada ser qualquer pressão entre 500 e 3500 bar.

3. O método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por as condições de pressão moderada serem pressões inferiores às pressões elevadas aplicadas para redução do tamanho de partícula.

4. O método, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por a pressão moderada ser inferior a 500 bar.

5. O método, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por o dispositivo de homogeneização de alta pressão compreender um dos tipos de homogenizador com controle de abertura de valvula, de de

estator rotor, ultrasonico, célula de homogeneização ou uma unidade de processamento de fluidos do tipo de tensão de corte.

6. O método, de acordo com qualquer das reivindicações acima, caracterizado por o passo de isolamento das partículas compreender um processo de secagem para obtenção das partículas sob a forma de um pó seco.

7. O método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o processo de secagem compreender secagem por atomização liofilização, evaporação á secagem ou secagem em leito fluido.

8. O método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o passo de secagem ser um processo de secagem por atomização.

9. O método, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por a suspensão ser formada pela adição do ingrediente farmacêutico a um anti-solvente.

10. O método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o anti-solvente ser um meio em que o ingrediente farmacêutico não mostra ou mostra fraca solubilidade, preferencialmente metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, n-heptano ou água.

11. O método, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por a suspensão ser continuamente recirculada ao dispositivo de homogeneização de alta pressão sob condições optimizadas de pressão moderada.

12. O método, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por a suspensão não conter nenhum agente estabilizante ou surfactante.

13. O método, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por durante o passo de isolamento das partículas não haver qualquer limitação de tempo de processamento.

14. O método, de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por o tamanho de partícula ser estabilizado durante o passo de isolamento do ingrediente farmacêutico.

15. Partículas caracterizadas por serem obtidas por um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

16. Uma formulação farmacêutica caracterizada por compreender partículas de acordo com a reivindicação 15.

17. Um dispositivo para o processamento de partículas de um ingrediente farmacêutico em suspensão, compreendendo

(1) um reactor de alimentação para a formação de uma suspensão do ingrediente farmacêutico e de um anti-solvente;

(2) um dispositivo de homogeneização de alta pressão capaz de operar em modo de recirculação para a obtenção do tamanho de partícula desejado;

(3) um dispositivo para a secagem da suspensão para o isolamento das partículas sob a forma de um pó seco,

caracterizado por ser configurado de modo que durante o passo de isolamento das partículas pelo menos uma parte da suspensão seja recirculada ao dispositivo de homogeneização de alta pressão sob condições de pressão moderadas.

18. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o dispositivo de homogeneização de alta pressão ser do tipo homogenizador com controle de abertura de válvula, de estator rotor, ultrassônico, célula de homogeneização ou uma unidade de processamento de fluidos do tipo tensão de corte.

19. Dispositivo, de acordo com as reivindicações 17 e 18, caracterizado por o dispositivo de secagem da suspensão ser do tipo de secagem por atomização, liofilização, evaporação a vácuo e secagem em leito fluido.

20. Um método para a prevenção de Degradação Difusional de Ostwald num processo para a obtenção de partículas de um ingrediente farmacêutico sob a forma de um pó seco a partir de uma suspensão utilizando homogeneização de alta pressão, caracterizado por o método mencionado compreender a recirculação pelo menos parte da suspensão sob condições de pressão moderadas durante o passo de isolamento das partículas a partir da suspensão.

21. O uso, num processo para a obtenção de partículas de um ingrediente farmacêutico, na forma de um pó seco a partir de uma suspensão do ingrediente farmacêutico, usando homogeneização de alta pressão caracterizado por compreender o passo de recirculação de pelo menos parte da suspensão sob condições de pressão moderada durante o passo de isolamento das partículas da suspensão para prevenir a

ocorrência de fenômenos de Degradação Difusional de Ostwald.

Sete Casas 24 de Abril de 2014

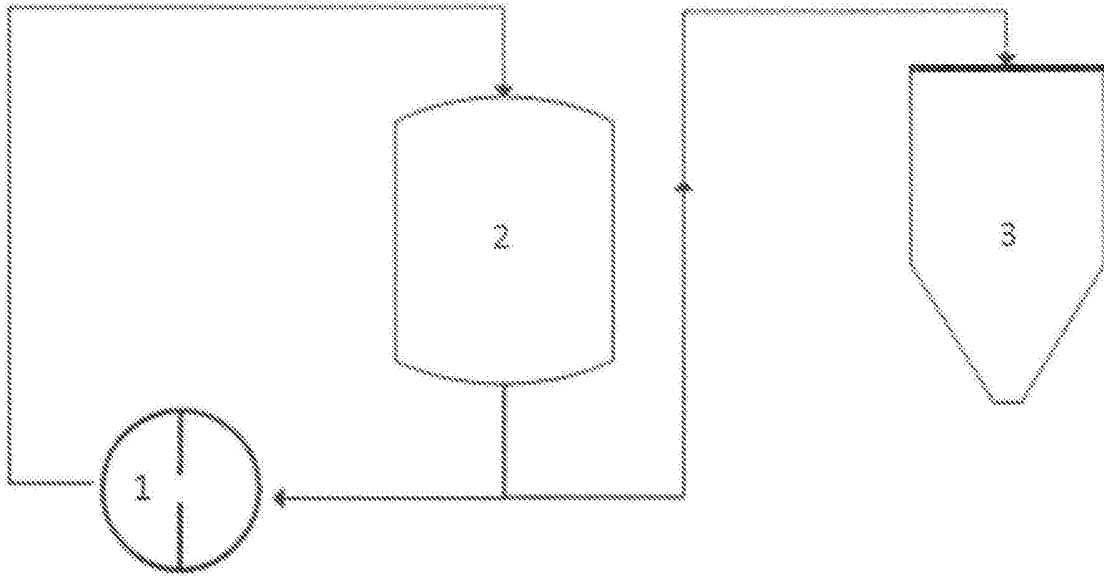


Figura 1.

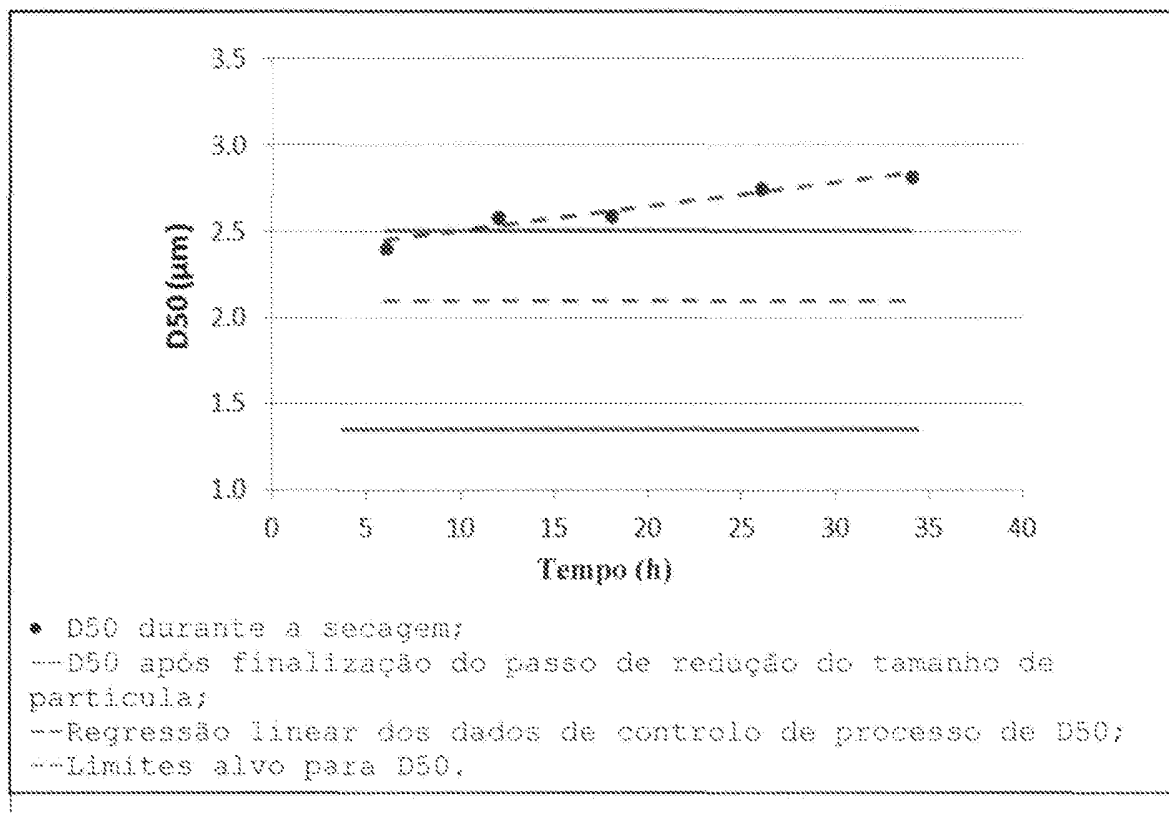


Figura 2

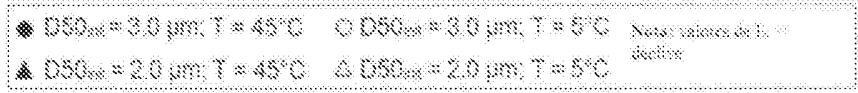
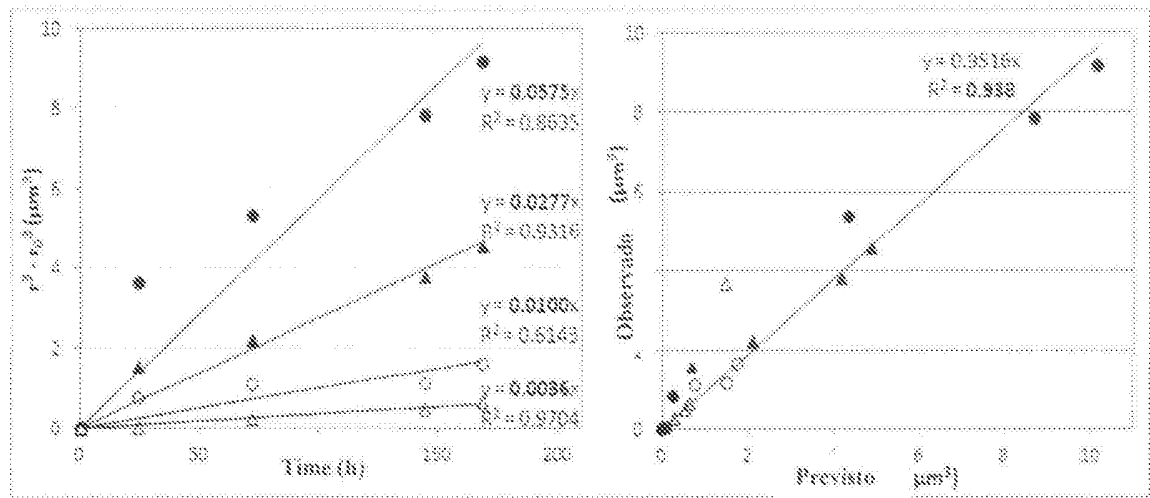


Figura 3

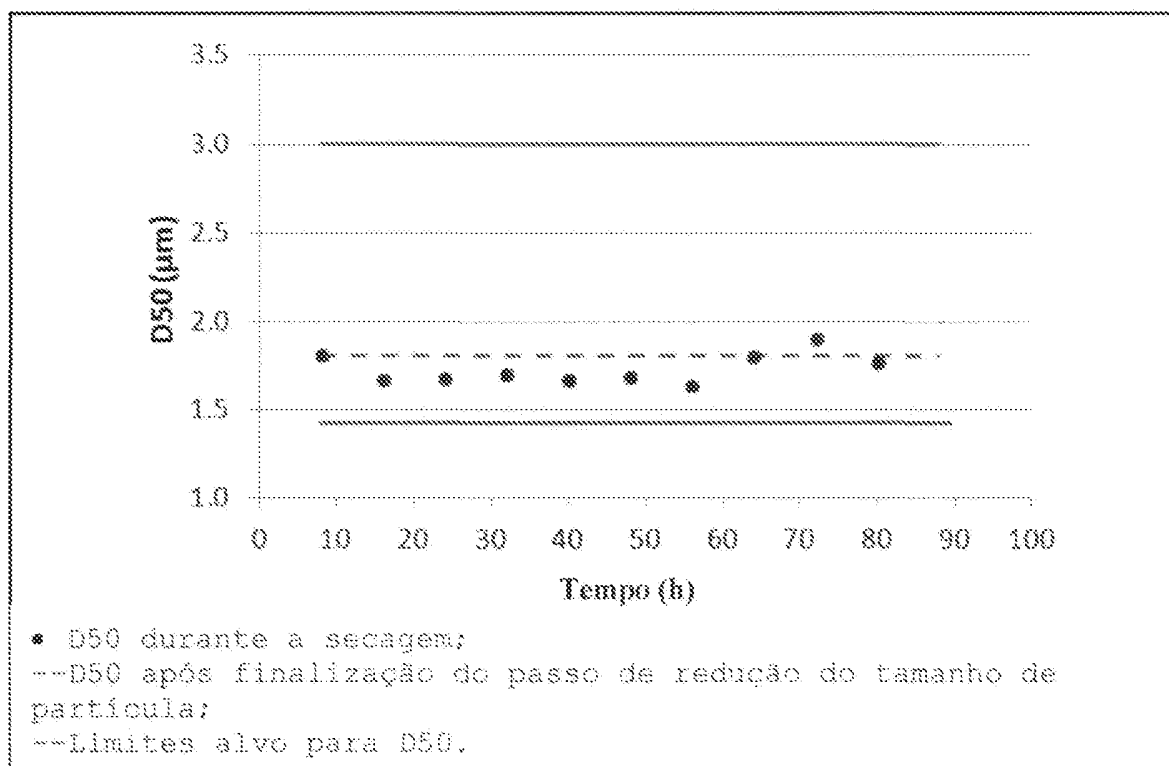


Figura 4