



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020000841-9 A2



(22) Data do Depósito: 16/07/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 21/07/2020

(54) Título: DISPERSÕES SÓLIDAS DE PÓ COMPREENDENDO QUERCETINA, PROCESSO PARA SEU PREPARO E SUAS FORMULAÇÕES

(51) Int. Cl.: A61K 9/00; A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 9/48; A61K 31/352.

(30) Prioridade Unionista: 17/07/2017 EP 17181634.1.

(71) Depositante(es): INDENA S.P.A.

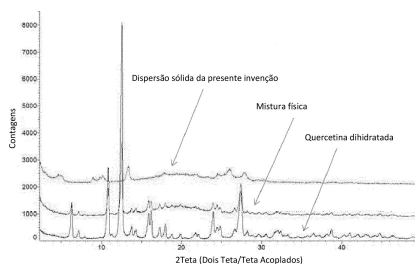
(72) Inventor(es): MASSIMO RONCHI; ELISABETTA FRATTINI; ANTONELLA RIVA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018069284 de 16/07/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/016146 de 24/01/2019

(85) Data da Fase Nacional: 14/01/2020

(57) Resumo: A presente invenção se refere a dispersões sólidas de pó compreendendo quercetina, fosfolipídios e um carreador muito ou livremente solúvel em água. A invenção também se refere a um processo para o preparo das dispersões de sólidos em pó e composições farmacêuticas, nutracêuticas e cosméticas compreendendo as referidas dispersões de sólidos.



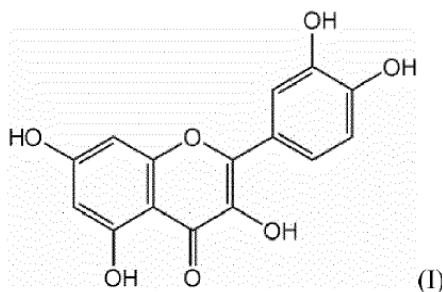
DISPERSÕES SÓLIDAS DE PÓ COMPREENDENDO QUERCETINA, PROCESSO PARA SEU PREPARO E SUAS FORMULAÇÕES

CAMPO DA INVENÇÃO

[001]. A presente invenção se refere a dispersões sólidas de pó compreendendo fosfolipídios e um carreador muito ou livremente solúvel em água. A invenção também se refere a um processo para o preparo das referidas dispersões de sólidos em pó e composições farmacêuticas, nutracêuticas e cosméticas compreendendo as referidas dispersões sólidas de pó.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]. A quercetina (a saber, 2-(3,4-Dihidroxifenil)-3,5,7-trihidroxiquercetina-4-ona) apresentando fórmula (I), pertence à família química dos flavonóis, uma subclasse dos flavonóides. A quercetina é um pó lipofílico amarelo limão, substancialmente insolúvel em água, mas solúvel em etanol, metanol, Acetona e em outros solventes orgânicos lipofílicos. A quercetina apresenta ponto de fusão de 316°C.



[003]. A quercetina está presente, principalmente como glicosídeos de quercetina, em muitas frutas e vegetais, incluindo maçãs, uvas, cebolas, alcaparras, frutas vermelhas, rabanete.

[004]. A quercetina possui muitos efeitos benéficos potenciais sobre a saúde humana, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antialérgicos e antiasmáticos. As atividades antialérgicas e antiasmáticas da quercetina são mediadas por um efeito inibitório sobre a liberação de histamina pelos mastócitos e basófilos. A quercetina também foi estudada quanto ao seu potencial efeito anticancerígeno devido aos diferentes mecanismos de ação.

[005]. Como consequência destes efeitos benéficos potenciais sobre a

saúde humana, a quercetina obteve cada vez mais atenção como ingrediente nutracêutico e farmacêutico. No entanto, a eficácia potencial da quercetina é limitada por sua biodisponibilidade baixa e variável que se deve principalmente à sua solubilidade muito baixa em água. Devido à biodisponibilidade oral baixa e variável, são necessárias doses unitárias elevadas de quercetina para garantir sua atividade farmacológica.

[006]. A alta variabilidade da absorção de quercetina *in-vivo* é substantiada por muitos estudos em animais, que mostraram que diferentes fatores alimentares podem influenciar fortemente a absorção de quercetina (Nishijima, T. et al. (2009). *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(6), 2583-2587; Tamura, M. et al. (2007). *Journal of food science*, 72(9); Azuma, K. et al. (2003). Diferentes abordagens foram aplicadas para melhorar a absorção de quercetina, incluindo a incorporação em micro e nanoemulsões (Gao, Y. et al. (2009). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 71(2), 306-314), nanopartículas lipídicas sólidas (Li, H., et al. (2009). *Journal of Controlled Release*, 133(3), 238-244), complexos de inclusão de ciclodextrinas (Aytac, Z., et al. (2016). *Food chemistry*, 197, 864-871), nanopartículas poliméricas (Patel, A. R., et al. (2012). *Food Chemistry*, 133(2), 423-429), mas a maioria destas abordagens apresentam muitas desvantagens, incluindo a baixa carga de encapsulamento, complexidade de fabricação, falta de métodos de produção em escala industrial eficientes em termos de custo. Além disso, a maioria destas abordagens foi aplicada somente em escala laboratorial e a melhora potencial da biodisponibilidade oral da quercetina foi demonstrada somente *in-vitro* ou em estudos *in-vivo* com animais.

[007]. O CN 1 813 677 A (UNIV SICHUAN [CN]), publicado em 09 de agosto de 2006, se refere a um pó para injeção de lipossomo de quercetina e ao seu método de preparo. O pó de lipossomo é feito de quercetina, poliglicol-fosfatidiletanolamina, lecitina, colesterol e um excipiente (como sorbitol, manitol, glicose, cana de açúcar ou trealose) e é preparado através de um processo que compreende a dissolução de quercetina, poliglicol-fosfatidiletanolamina, lecitina

e colesterol em clorofórmio e metanol, evaporação dos solventes para obter um resíduo seco, adição de um caldo estéril e um excipiente para obter uma solução aquosa que é submetida a tratamento ultrassônico e liofilização para obter um pó.

[008]. O CN 102580111B (UNIV SICHUAN), publicado em 09 de abril de 2014, revela um lipossomo que compreende quercetina presa em uma ciclodextrina. Especificamente, o lipossomo é preparado através de um processo que compreende a adição de quercetina em uma solução de hidroxipropil-beta-ciclodextrina em um solvente selecionado de um ou mais de álcool anidro, álcool n-butílico e éter para obter uma solução; a adição de lecitina de gema de ovo ou fosfolipídio de soja, colesterol, ácido polietileno glicol distearílico, fosfatidiletanolamina à solução, seguidos pela adição da solução resultante a uma solução aquosa de sacarose e remoção do solvente por liofilização. No lipossomo, a lecitina ou os fosfolipídios de soja são utilizados em excesso com relação à quercetina; mais detalhadamente, a relação de peso entre a quercetina e a lecitina ou fosfolipídio de soja é de 1:5 a 1:50.

[009]. O CN 101 904 821 A (LINGMIN JIANG; LEI GAO), publicado em 08 de dezembro de 2010 se refere a um pó nanoliofilizado de quercetina apresentando um diâmetro médio de menos de 300 nm, preferivelmente de 100 a 300 nm, e consistindo de quercetina, um surfactante e um protetor liofilizado. O surfactante pode ser, entre outras coisas, um fosfolipídio ou lecitina de soja, e o protetor liofilizado é um polissacarídeo ou um poliol. O pó de quercetina é fabricado através de um processo realizado completamente em água; especificamente, um surfactante é disperso em água, então, a quercetina é adicionada e a suspensão resultante é homogeneizada sob pressão e liofilizada. O protetor liofilizado pode ser adicionado à dispersão do surfactante antes da adição de quercetina ou antes da liofilização.

[0010]. Todos os CN 1 813 677 A, CN 102580111B e CN 101 904 821 A revelam lipossomos, cujo preparo inclui o uso de água.

[0011]. *Hong-Bo Yang, et al. (2017) Joint International Conference on*

Materials Science and Engineering Application, Abril de 2017, páginas 1-7) revelam o preparo de uma dispersão sólida de quercetina em um fosfolipídio pela dissolução de quercetina e um fosfolipídio em uma relação de peso de 1:2 em tetrahidrofurano, agitação, filtração e secagem sob vácuo a 50°C. Muito embora os raios-X sugiram que a quercetina, como tal, seja um sólido cristalino, a análise por raio-X da dispersão sólida mostra que na dispersão sólida, a quercetina está presente em uma forma amorfa.

[0012]. Sang Hyun Park et al. *Mass Spectrometry Letters*, vol. 7, no. 3, 30 de setembro de 2016, páginas 79-83) ensinam a preparar uma dispersão sólida de quercetina por dissolução de quercetina, um polímero hidrofílico e um carreador em álcool etílico, seguida por evaporação para gerar um resíduo que é absorvido em HPMG, PEG 8000, PVP K40 e água, para produzir uma solução transparente que é submetida a liofilização para gerar a dispersão líquida. Este documento declara que a quercetina é, dessa forma, transformada de uma forma cristalina para uma forma amorfa.

[0013]. Devido à absorção baixa e variável da quercetina, ainda existe a necessidade de desenvolver sistemas de administração capazes de promover sua biodisponibilidade oral e garantir uma absorção mais constante na circulação sistêmica e atividade farmacológica adequada.

DESCRIÇÃO DA FIGURA

[0014]. A Figura 1 ilustra o padrão de difração de raios-X de uma dispersão sólida da invenção (relação de peso de quercetina:fosfolipídios:carreador = 3:3:2), quercetina dihidratada e uma mistura física de quercetina dihidratada (relação de peso de quercetina:fosfolipídios:carreador = 3:3:2),

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[0015]. A presente invenção se refere a uma dispersão sólida de pó compreendendo quercetina, fosfolipídios e um carreador muito ou livremente solúvel em água.

[0016]. A invenção também se refere a um processo para preparar a dispersão sólida de pó compreendendo a dissolução ou a suspensão em um

solvente orgânico anidro e aquecendo-se a quercetina, os fosfolipídios e um carreador solúvel em água e, então, removendo o solvente para obter a dispersão sólida de pó.

[0017]. O objeto adicional da invenção inclui formulações para administração oral compreendendo a dispersão sólida de pó e um ou mais excipientes aceitáveis tanto farmaceuticamente quanto alimentariamente.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0018]. Descobriu-se surpreendentemente que dispersões sólidas de pó compreendendo, preferivelmente consistindo de quercetina, fosfolipídios e um carreador muito solúvel ou livremente solúvel em água são caracterizadas por uma melhora da solubilidade e da biodisponibilidade oral de quercetina em humanos.

[0019]. De acordo com uma configuração preferida, a quercetina é quercetina dihidratada,

[0020]. Os fosfolipídios podem ser selecionados do grupo que consiste de lecitinas de soja, girassol ou de ovo, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, ou suas misturas, onde os grupos acila, que podem ser os mesmos ou diferentes, são, na maioria, derivados dos ácidos palmítico, esteárico, oleico, linoleico, linolênico. Em uma configuração preferida, a lecitina é lecitina de soja ou de girassol; em uma configuração mais preferida, a lecitina é a lecitina de girassol.

[0021]. A relação de peso da quercetina para os fosfolipídios pode variar de 5:1 a 1:1, preferivelmente de 2:1 a 1:1.

[0022]. De acordo com a invenção, o termo “muito solúvel” e o termo “livremente solúvel” têm o significado conforme definido na Farmacopeia Europeia 5.0 relatada no esquema a seguir:

Esquema

Termo descritivo	Volume aproximado de solvente em mililitros por grama de soluto		
Muito solúvel	inferior a	1	
Livemente solúvel	de	1 a	10

[0023]. Os termos utilizados têm a significância definida referida a uma temperatura entre 15 °C e 25 °C.

[0024]. O termo “carreador” é utilizado a partir deste ponto para indicar "um carreador muito solúvel a livremente solúvel em água". O carreador pode ser selecionado do grupo que consiste de mono e dissacarídeos (como a sacarose, frutose, maltodextrinas); poliálcoois (como o manitol, sorbitol, xilitol); oligo e polissacarídeos solúveis (como o dextrano, pululano). Em uma configuração preferida, o carreador é uma maltodextrina.

[0025]. A relação de peso de quercetina para carreador pode variar de 1:5 a 5:1, preferivelmente de 1:2 a 3:1. A fim de evitar dúvidas ao longo do presente pedido, quando forem indicadas variações, variações finais estão incluídas.

[0026]. Preferivelmente, a dispersão sólida da invenção apresenta uma distribuição média de tamanho de partícula variando de 100 µm a 300 µm.

[0027]. Preferivelmente, a dispersão sólida da invenção consiste somente de quercetina, fosfolipídios e um carreador conforme definido acima. Em uma configuração preferida, a dispersão sólida da invenção consiste de quercetina, lecitina de girassol e maltodextrina; em outra configuração preferida, a dispersão sólida da invenção consiste de quercetina, lecitina de girassol e frutose.

[0028]. Sem estar vinculado à teoria, acredita-se que o carreador exerce um papel fundamental para a realização da dispersão sólida de pó, promovendo a rápida taxa de dissolução de quercetina e contribuindo para promover sua biodisponibilidade oral. Acredita-se, também que o carreador solúvel também tem um papel relevante na otimização das propriedades físicas do produto final.

[0029]. Descobriu-se que nas dispersões sólidas da invenção, as propriedades físico-químicas da quercetina são significativamente modificadas, de tal forma que o desempenho farmacológico da quercetina é melhorado mesmo se a relação de peso de quercetina/fosfolipídios for baixa. Surpreendentemente, observou-se que a quercetina, em particular a quercetina dihidratada, pode ser incorporada nos fosfolipídios em alta quantidade e que a dissolução em água é rápida, muito embora os raios-X das dispersões sólidas da invenção mostrem que uma quantidade significativa de forma cristalina ainda está presente. De fato, com base no ensinamento das publicações mencionadas anteriormente de Hong-Bo Yang, ET AL e de Sang Hyun Park ET AL, esperar-se-ia que a rápida dissolução fosse devida à ausência de quercetina na forma cristalina.

[0030]. As dispersões sólidas da invenção podem ser vantajosamente preparadas por um processo (ou método) que evita o uso de solventes clorados e não compreende qualquer etapa de liofilização e que pode ser facilmente escalado em equipamento piloto e industrial.

[0031]. Portanto, um objeto adicional da invenção é um processo para preparar uma dispersão sólida de pó de acordo com a presente invenção compreendendo a dissolução ou a suspensão em um solvente orgânico compreendendo menos de 5% de peso de água e aquecendo-se a quercetina, os fosfolipídios e um carreador solúvel em água e, então, removendo o solvente para obter a dispersão sólida de pó.

[0032]. Em uma configuração, o processo compreende as etapas a seguir:

- a) preparo de uma solução de quercetina em um solvente orgânico [solução (S1)];
- b) preparo de uma solução/suspensão de fosfolipídios no mesmo solvente utilizado na etapa a) [solução ou suspensão (S2)];
- c) colocação da solução de quercetina obtida na etapa a) em contato com a solução/suspensão de fosfolipídios obtida na etapa b) para gerar uma solução

ou suspensão adicional [suspensão ou solução (S3)];

d) adição de um carreador muito solúvel a livremente solúvel em água à solução ou suspensão obtida na etapa c) e

e) remoção do solvente sob vácuo ou sob secagem por pulverização, para formar uma dispersão sólida de pó.

Em outra configuração, o processo compreende as etapas a seguir:

a-1) preparo de uma solução de quercetina em um solvente orgânico compreendendo menos de 5% de peso de água [solução (S1)];

b-1) adição de fosfolipídios e de um carreador muito solúvel a livremente solúvel em água à solução (S1) para gerar uma solução ou suspensão de quercetina, fosfolipídios e carreador no solvente [solução ou suspensão (S3)] e

c-1) remoção do solvente sob vácuo ou sob secagem por pulverização para formar uma dispersão sólida de pó.

[0033]. O solvente orgânico é um solvente de grau alimentar que apresenta um ponto de ebulição sob pressão atmosférica não superior a 80°C; preferivelmente, o solvente é um álcool de cadeia reta ou ramificada C₁-C₄, acetato de etila ou acetona. Mais preferivelmente, o solvente é selecionado do grupo que compreende álcool de etila, álcool isopropílico, álcool n-propílico, n-butanol, acetato de etila, acetona. Ainda mais preferivelmente, o solvente é selecionado de etanol e acetato de etila.

[0034]. O processo da invenção é realizado utilizando solventes contendo menos de 5% de peso de água e não compreende quaisquer etapas de dissolução em água.

[0035]. A dissolução ou suspensão de quercetina, fosfolipídios e carreador é realizada sob aquecimento; em particular, as etapas a) a d) e a-1) e b-1) das configurações preferidas são realizadas sob aquecimento; tipicamente, o aquecimento é realizado a uma temperatura variando de 30°C até a temperatura de ebulição do solvente, preferivelmente de 40°C a 80°C, mais preferivelmente de 50°C a 60°C, até a dissolução parcial ou completa de quercetina, fosfolipídios e carreador. Uma pessoa com habilidade na técnica

deve ser capaz de determinar o tempo necessário para obter a solubilização (isto é, suspensão) completa ou parcial de quercetina, fosfolipídios e carreador.

[0036]. A fim de evitar dúvidas, dentro do presente pedido, o termo “solução” denota uma composição líquida que, mediante inspeção visual, é transparente na temperatura selecionada; o termo “suspensão” denota uma composição líquida que, mediante inspeção visual, é opaca, mas mesmo assim, homogênea.

[0037]. Depois das etapas e) ou c1), a dispersão sólida de pó pode ser calibrada para obter a distribuição de tamanho de partícula desejada dentro da faixa mencionada acima de 100 μm a 300 μm e pode ser eventualmente misturada com excipientes aceitáveis tanto farmaceuticamente quanto alimentariamente, como o dióxido de silício, talco, estearato de magnésio, a fim de melhorar ainda mais suas propriedades físicas e tecnológicas.

[0038]. A rápida dissolução do carreador muito a livremente solúvel em água, no qual a quercetina e os fosfolipídios são carregados, contribui para melhorar a molhabilidade e a rápida dissolução da quercetina. Consequentemente, uma alta concentração de quercetina no local de absorção é criada, determinando um elevado gradiente de concentração que é a principal causa da difusão passiva da quercetina através das membranas de absorção do trato gastrointestinal.

[0039]. Sem estar vinculado à teoria, acredita-se que a cossolubilização completa ou pelo menos parcial de quercetina e fosfolipídios no solvente orgânico selecionado durante o processo da invenção contribui para melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade oral da quercetina.

[0040]. Uma análise calorimétrica por Calorimetria Exploratória Diferencial (CED) foi realizada para determinar, com base na redução da entalpia de fusão (J/g), o grau de amorfização da quercetina na dispersão sólida de pó em comparação com a quercetina totalmente cristalina não formulada, em particular em comparação com a quercetina dihidratada. Uma análise por raio-X também foi realizada. O padrão de difração de raios-X das dispersões sólidas de

pó da invenção apresentaram picos característicos a $8,9\pm0,2$, $13,5\pm0,2$, $26,0\pm0,2$ e $27,8\pm0,2$ ângulo 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5419\text{\AA}$)

[0041]. Portanto, um objeto adicional da invenção é uma dispersão sólida de pó compreendendo, preferivelmente consistindo de, quercetina, fosfolipídios e um carreador muito solúvel a livremente solúvel em água onde a relação de peso de quercetina para fosfolipídios varia de 5:1 a 1:1 e caracterizada por picos característicos com um padrão de difração de raios-X a $8,9\pm0,2$, $13,5\pm0,2$, $26,0\pm0,2$ e $27,8\pm0,2$ ângulo 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5419\text{\AA}$). A fim de evitar dúvidas, todas as definições e configurações preferidas relativas à quercetina, fosfolipídios, o carreador, a relação de peso e tamanho de partículas se aplicam a este objeto da invenção.

[0042]. A dispersão sólida de pó da invenção é fácil de incorporar em apresentações sólidas convencionais, como comprimidos e cápsulas, mas, também, em formulações líquidas prontas para uso ou extemporâneas, que são particularmente úteis e apelativas no setor de nutrição desportiva, que representa um dos campos de aplicação mais importantes da quercetina.

[0043]. Outro objeto da invenção são formulações para administração oral contendo as dispersões sólidas de pó da invenção e um ou mais excipientes aceitáveis tanto farmaceuticamente como alimentariamente, como desintegrantes, lubrificantes, aglomerantes, agentes de revestimento, corantes, promotores de absorção, agentes solubilizantes, estabilizantes, aromas, adoçantes, antissépticos, conservantes, antioxidantes e substâncias semelhantes.

[0044]. As formulações de acordo com a invenção podem ser preparadas de acordo com técnicas convencionais conforme descrito, por exemplo, no Manual Farmacêutico de Remington, Mack Publishing Co., NY EUA.

[0045]. Exemplos de apresentações das formulações da invenção incluem comprimidos revestidos ou não revestidos, comprimidos mastigáveis, cápsulas, cápsulas gelatinosas moles, cápsulas gelatinosas duras, cápsulas em formato oval, drágeas, drágeas mastigáveis, formulação líquida extemporânea e pronta para uso e suas combinações.

[0046]. A solubilidade melhorada da quercetina contida na dispersão sólida de pó da invenção foi avaliada em fluidos gástricos e intestinais simulados.

[0047]. A biodisponibilidade oral das dispersões sólidas de pós de quercetina foi avaliada em humanos em comparação com a quercetina (não formulada, na forma livre). Os resultados mostram uma melhora significativa da biodisponibilidade oral da quercetina em uma dispersão sólida de pó de acordo com a invenção em comparação com a quercetina dihidratada (não formulada, na forma livre).

[0048]. Um estudo farmacocinético em indivíduos humanos confirmou a melhora da biodisponibilidade oral de aproximadamente 50 vezes para quercetina das dispersões sólidas de pó da invenção em comparação com a quercetina como tal.

[0049]. As dispersões sólidas de pó da invenção obtidas são caracterizadas por um elevado teor de quercetina, por uma melhora da solubilidade e da taxa de dissolução da quercetina, por uma melhora da biodisponibilidade oral da quercetina em humanos (AUC e $C_{m\acute{a}x}$), se comparadas com a quercetina como tal. Tudo isto é surpreendente; de fato, muito embora a análise por CED das dispersões sólidas de pó da invenção parecessem indicar uma amorfização quase quantitativa da quercetina, que acreditava-se ser necessária para aumentar a solubilização nos fluidos corporais e a biodisponibilidade, a análise por raio-X mostrou picos significativos de quercetina em uma forma cristalina diferente da forma dihidratada.

[0050]. Os exemplos a seguir descrevem a invenção adicionalmente.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Preparo de uma dispersão sólida de pó

[0051]. 375 g de quercetina dihidratada são adicionados a 13 L de álcool etílico, então, aquecidos a 60 °C e misturados por aproximadamente 15 minutos até a dissolução completa.

[0052]. 375 g de lecitina de girassol e 250 g de maltodextrina são

adicionados à solução de quercetina. A solução obtida é agitada a 50°C por aproximadamente 60 minutos. O solvente é removido sob pressão reduzida até que uma massa mole seja obtida. O solvente remanescente é removido sob vácuo a 50°C por aproximadamente 12 horas, até um resíduo de álcool etílico inferior a 10000 ppm.

Exemplo 2: Preparo de uma dispersão sólida de pó

[0053]. 350 g de quercetina dihidratada são adicionados a 12 L de acetato de etila, então, aquecidos a 60°C e misturados por aproximadamente 15 minutos até a dissolução completa.

[0054]. 300 g de lecitina de girassol e 350 g de frutose fina são adicionados à solução de quercetina. A solução obtida é agitada a 50°C por aproximadamente 60 minutos. O solvente é removido sob pressão reduzida até que uma massa mole seja obtida. O solvente remanescente é removido sob vácuo a 50°C por aproximadamente 16 horas, até um resíduo de acetato de etila inferior a 5000 ppm.

Exemplo 3: Caracterização da dispersão sólida de pó por CED (Calorimetria Exploratória Diferencial) e por análise através de raio-X

[0055]. A dispersão sólida de pó obtida no Exemplo 1 foi analisada por CED em comparação com a quercetina dihidratada (não formulada, na forma livre). A análise foi realizada utilizando um Sistema Mettler DSC1. O fluxo térmico foi registrado de 30 a 300°C com taxa de aquecimento linear (10°C/min.), utilizando cadinhos de alumínio fechados (volume de 40 µl) com um orifício, sob fluxo de nitrogênio de 50 ml/min. Aproximadamente 5-10 mg de pó foram utilizados em cada medição. Os perfis térmicos foram adquiridos e elaborados por um software dedicado. O desaparecimento do pico endotérmico de quercetina na curva de dispersão sólida da CED pareceu indicar amorfização quase quantitativa. Ao contrário, o XRDP (Padrão de Difração de Raios-X) da dispersão sólida de pó obtida no Exemplo 1 em comparação com aquele da quercetina dihidratada e de uma mistura física apresentando a mesma composição quali-quantitativa da dispersão sólida obtida no Exemplo 1 (Mistura

Física) (veja a figura) mostrou que a dispersão sólida da invenção ainda contém uma quantidade significativa de forma cristalina que é, no entanto, diferente da quercetina dihidratada como tal ou da quercetina dihidratada presente na mistura física.

[0056]. O XRDP da quercetina dihidratada deste exemplo é caracterizado pelo pico de difração mais intenso a 12,5 ângulo 2θ com intensidade relativa de 100% (intensidade líquida de 7096 contagens). Na mistura física, o mesmo pico a 12,5 ângulo 2θ permanece o mais intenso (intensidade relativa de 100%, intensidade líquida de 2577 contagens), enquanto na dispersão sólida a 12,5 ângulo 2θ somente o ruído inicial é detectável.

[0057]. Ao contrário, no XRDP da dispersão sólida deste exemplo, o pico de difração mais intenso é a 13,5 ângulo 2θ com intensidade relativa de 100% (intensidade líquida de 501 contagens), enquanto tanto nos XRDPs da quercetina dihidratada quanto na mistura física, a 13,5 ângulo 2θ somente o ruído inicial é detectável.

[0058]. No que se refere à cristalinidade, de acordo com o software Diffrac EVA v. 3.1 da Bruker e seu algoritmo “Cristalinidade” o grau de cristalinidade calculado a partir do XRDP para os três materiais do exemplo é: quercetina desidratada = 85%; mistura física = 47%; dispersão sólida = 37%.

Exemplo 4: Caracterização dispersão sólida de pó - estudos de solubilidade em fluidos gastrointestinais simulados

[0059]. A dispersão sólida de pó de quercetina dihidratada, quercetina obtida no Exemplo 1 e uma mistura mecânica (física) do componente da referida dispersão sólida foram submetidas a experimentos de solubilidade comparativos na presença de elevado excesso de analito, utilizando os seguintes fluidos gastrointestinais simulados:

- fluido gástrico simulado em estado de jejum;
- fluido intestinal simulado em estado de jejum;
- fluido intestinal simulado em estado alimentado.

[0060]. Quantidades equivalentes de quercetina foram utilizadas durante

os experimentos. A dispersão sólida de pó de quercetina dihidratada, quercetina do Exemplo 1 e a mistura mecânica (física) foram mantidas sob agitação magnética por 2 horas. O sobrenadante foi filtrado e a concentração de quercetina foi calculada por meio de análise por HPLC. Os resultados destes estudos de solubilidades são relatados na tabela 1 a seguir:

Tabela 1

<i>Fluido gástrico simulado em estado de jejum (pH 1,6)</i>	
Material	Quercetina (µg/mL)
Dispersão sólida de pó de quercetina (Exemplo 1)	8,2
Mistura mecânica	0,1
Quercetina dihidratada	<LOD
<i>Fluido intestinal simulado em estado de jejum (pH 6,5)</i>	
Material	Quercetina (µg/mL)
Dispersão sólida de pó de quercetina (Exemplo 1)	83,8
Mistura mecânica	19,9
Quercetina dihidratada	7,5
<i>Fluido intestinal simulado em estado alimentado (pH 5,0)</i>	
Material	Quercetina (µg/mL)
Dispersão sólida de pó de quercetina (Exemplo 1)	216,6
Mistura mecânica	29,1
Quercetina dihidratada	19,1

[0061]. Os resultados dos estudos de solubilidade mostram que, apesar da presença de uma quantidade significativa de quercetina na forma cristalina, a dispersão sólida de pó da invenção é muito mais solúveis do que a quercetina desidratada como tal ou como uma mistura mecânica com fosfolipídios.

Exemplo 5: Estudo farmacocinético em humanos

[0062]. Um estudo farmacocinético de dose única, randomizado, cruzado,

em voluntários saudáveis sob condições de jejum foi realizado utilizando comprimidos revestidos com filme contendo 500 mg de quercetina desidratada (não formulada), 500 mg de quercetina (40%) de dispersão sólida de pó (correspondente a 200 mg de quercetina dihidratada) e 250 mg de quercetina (40%) de dispersão sólida de pó (correspondente a 100 mg de quercetina dihidratada). Os parâmetros farmacocinéticos médios ($AUC_{0-\infty}$; $C_{m\acute{a}x}$) são relatados na tabela 2 a seguir:

Tabela 2

Parâmetros farmacocinéticos	Quercetina desidratada Comprimidos de 500 mg	Dispersão sólida de quercetina Comprimidos de 500 mg	Dispersão sólida de quercetina Comprimidos de 250 mg
$AUC_{0-\infty}$ (min*ng/mL)	5405,0	96163,9	50747,1
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	10,93	223,10	126,35

[0063]. Os resultados mostram que, apesar da presença de uma quantidade significativa de quercetina na forma cristalina, as dispersões sólidas da invenção apresentam AUC e $C_{m\acute{a}x}$ muito maiores do que a quercetina dihidratada como tal.

Exemplo 6: Formulação contendo dispersão sólida de pó de quercetina (comprimidos revestidos com filme)

Composição quali-quantitativa	(mg/comprimidos)
Dispersão sólida de quercetina (Exemplo 1)	250,0 mg
Fosfato dicálcico dihidratado	270,0 mg
Manitol	180,0 mg
Croscarmellose de sódio	40,0 mg
Dióxido de silício	15,0 mg
Talco	15,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Revestimento com filme	20,0 mg

**Exemplo 7: Formulação contendo dispersão sólida de pó de quercetina
(cápsulas gelatinosas moles)**

Composição quali-quantitativa	(mg/cápsula)
Dispersão sólida de quercetina (Exemplo 2)	300,0 mg
Óleo de linhaça	345,0 mg
Cera de abelhas	10,0 mg
Lecitina fluida	5,0 mg

**Exemplo 8: Formulação contendo dispersão sólida de pó de quercetina
(grânulos para dispersão)**

Composição quali-quantitativa	(mg/comprimidos)
Dispersão sólida de quercetina (Exemplo 1)	500,0 mg
Maltodextrina	2330,0 mg
Goma de guar	300,0 mg
Aromatizantes	200,0 mg
Ácido cítrico	155,0 mg
Sucralose	15,0 mg

REIVINDICAÇÕES

1. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ caracterizada pelo fato de que compreende quercetina, fosfolipídios e um carreador muito solúvel a livremente solúvel em água, onde a relação de peso de quercetina para fosfolipídios varie de 5:1 a 1:1.

2. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quercetina seja quercetina dihidratada.

3. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que os fosfolipídios sejam selecionados do grupo que consiste de lecitinas de soja, girassol ou de ovo, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, ou suas misturas, onde os grupos acila, que são os mesmos ou diferentes sejam, na maioria, derivados dos ácidos palmítico, esteárico, oleico, linoleico, linolênico.

4. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a relação de peso da quercetina para os fosfolipídios varie de 2:1 a 1:1.

5. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o carreador seja selecionado do grupo que consiste de mono e dissacarídeos; poliálcoois; oligo e polissacarídeos solúveis.

6. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que os mono e dissacarídeos sejam selecionados do grupo que consiste de sacarose, frutose, maltodextrinas.

7. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que os poliálcoois sejam selecionados do grupo que consiste de manitol, sorbitol, xilitol.

8. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que os oligo e polissacarídeos solúveis sejam dextrano ou pululano.

9. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a relação de peso da quercetina para o carreador varie de 1:5 a 5:1.

10. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a relação de peso da quercetina para o carreador varie de 1:2 a 3:1.

11. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 caracterizada pelo fato de que apresenta uma distribuição média de tamanho de partícula variando de 100 μm a 300 μm

12. DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que possui um padrão de difração de raios-X apresentando picos a $8,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ e $27,8\pm 0,2$ ângulo 2θ (CuK α $\lambda=1,5419\text{\AA}$).

13. PROCESSO PARA PREPARAR A DISPERSÃO SÓLIDA DE PÓ conforme definida por qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que compreende a dissolução ou a suspensão em um solvente orgânico anidro adequado e aquecendo-se a quercetina, os fosfolipídios e um carreador solúvel em água e, então, removendo o solvente para obter a dispersão sólida de pó.

14. PROCESSO de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas a seguir:

a) preparo de uma solução de quercetina em um solvente orgânico compreendendo menos de 5% de peso de água;

b) preparo de uma solução/suspensão de fosfolipídios no mesmo solvente utilizado na etapa a);

c) reação de uma solução de quercetina obtida na etapa a) com uma solução/suspensão de fosfolipídios obtida na etapa b);

d) adição de um carreador muito solúvel a livremente solúvel em água à mistura obtida na etapa c) e

e) remoção do solvente sob vácuo ou sob secagem por pulverização para formar uma dispersão sólida de pó.

15. PROCESSO de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato

de que compreende as etapas a seguir:

a-1) preparo de uma solução de quercetina em um solvente orgânico compreendendo menos de 5% de peso de água [solução (S1)];

b-1) adição de fosfolipídios e de um carreador muito solúvel a livremente solúvel em água à solução (S1) para gerar uma solução ou suspensão de quercetina, fosfolipídios e carreador no solvente [solução ou suspensão (S3)] e

c-1) remoção do solvente sob vácuo ou sob secagem por pulverização para formar uma dispersão sólida de pó.

16. PROCESSO de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 15, caracterizado pelo fato de que o solvente orgânico seja selecionado do grupo que consiste de álcool etílico, álcool isopropílico, álcool n-propílico, n-butanol, acetato de etila, acetona.

17. PROCESSO de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que as etapas a) a d) sejam realizadas a uma temperatura variando de 40°C a 80°C.

18. PROCESSO de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que as etapas a1) a b1) sejam realizadas a uma temperatura variando de 40°C a 80°C.

19. FORMULAÇÃO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL caracterizada pelo fato de que compreende a dispersão sólida de pó conforme definida por qualquer uma das reivindicações 1-12 e um ou mais excipientes aceitáveis tanto farmaceuticamente quanto alimentariamente.

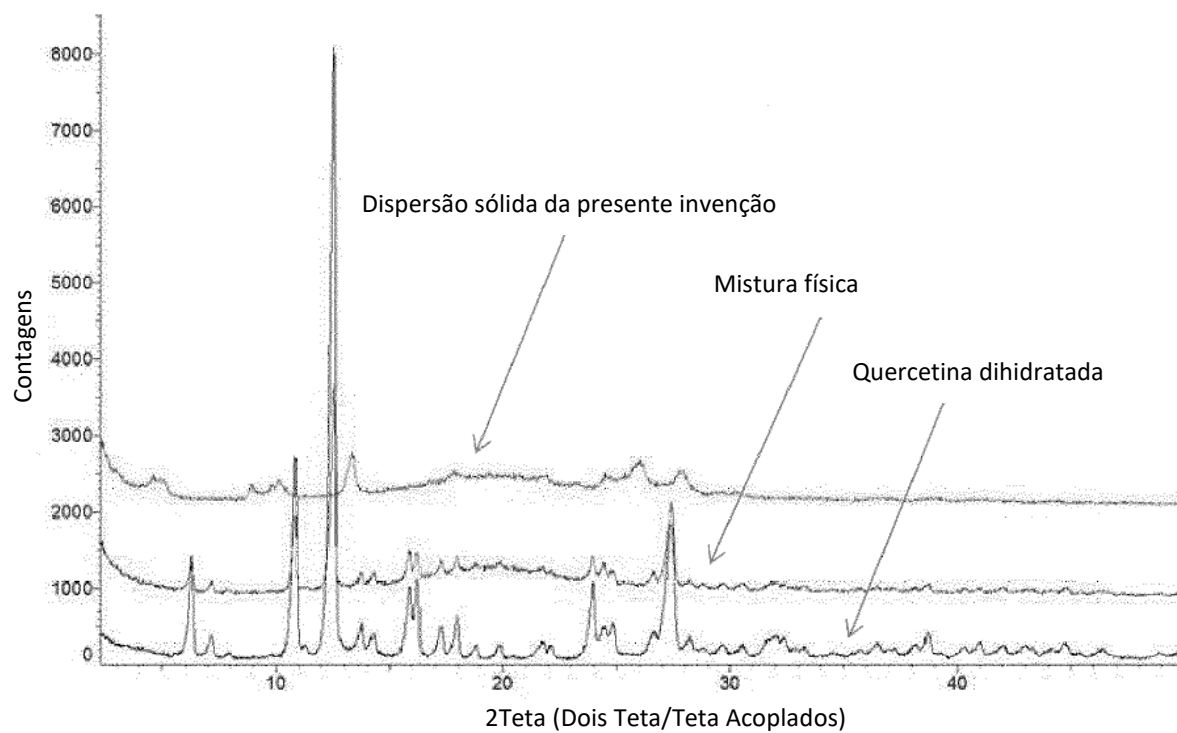


Figura 1

RESUMO

DISPERSÕES SÓLIDAS DE PÓ COMPREENDENDO QUERCETINA, PROCESSO PARA SEU PREPARO E SUAS FORMULAÇÕES

A presente invenção se refere a dispersões sólidas de pó compreendendo quercetina, fosfolipídios e um carreador muito ou livremente solúvel em água. A invenção também se refere a um processo para o preparo das dispersões de sólidos em pó e composições farmacêuticas, nutracêuticas e cosméticas compreendendo as referidas dispersões de sólidos.