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

(11) BR 112013016851-0 B1

(22) Data do Depósito: 11/01/2012

(45) Data de Concessão: 31/08/2021

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE PARTÍCULAS DE UMA DROGA

(51) Int.Cl.: A61K 9/10; A61K 47/06; A61K 47/14; A61K 31/546.

(30) Prioridade Unionista: 12/01/2011 US 61/431,942.

(73) Titular(es): INTERVET INTERNATIONAL B.V..

(72) Inventor(es): HANS PETER NIEDERMANN; HEIKO BOTHE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2012050336 de 11/01/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/095439 de 19/07/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/06/2013

(57) Resumo: MÉTODOS PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO, PARA ISOLAR PARTÍCULAS DE DROGA A PARTIR DE UMA SUSPENSÃO EM UM MEIO LÍQUIDO, E PARA PREPARAR UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA. É revelado um método para preparar partículas de uma droga em que é realizado o uso de diafiltração. A diafiltração pode ser com antissolvente, em que no caso um precipitado é obtido das partículas como tal. A diafiltração também pode ser com um meio em suspensão farmaceuticamente aceitável. Neste caso, várias etapas do processo de isolar, secar, transportar as partículas podem ser evitadas em decorrência de a suspensão que resulta da síntese das partículas ser alterada diretamente em um produto final de formulação de droga.

"MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE PARTÍCULAS DE UMA DROGA"

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A invenção se refere à preparação de suspensões farmacêuticas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] A tecnologia de filtração de fluxo cruzado (também referida como diafiltração) tem sido amplamente usada na indústria, de maneira global, e é muito aplicada em processos de correntes aquosas alimentadas. Durante a purificação da água, isto pode ser muito caro em comparação com os métodos de evaporação tradicionais. Foi sugerida a troca de solvente não térmico em soluções de uma etapa de síntese orgânica como a próxima etapa na fabricação de produto farmacêutico por diafiltração, usando membranas resistentes ao solvente orgânico (Sheth J.P., et al, Journal of Membrane Science 211 (2003), 251-261.

[003] Entretanto, o uso da tecnologia de filtração de fluxo cruzado para a troca de meio líquido entre as suspensões farmacêuticas no desenvolvimento da droga a partir de sua síntese, de maneira a obter a droga na forma particulada, ou na produção direta de um produto de droga que compreende a droga, em que a etapa de primeiro isolar as partículas pode ser evitada, não foi descrito anteriormente.

[004] Em suspensões farmacêuticas, deseja-se geralmente fornecer a droga na forma de partículas, particularmente partículas cristalinas de um tamanho relativamente pequeno e de uma distribuição de tamanho desejado. As partículas de droga são por fim formuladas em um produto de droga, na forma de uma suspensão das ditas partículas.

[005] A formação das partículas de tamanho desejado e a vontade de se obter uma suspensão estável, em um meio líquido farmaceuticamente aceitável, apresenta vários desafios técnicos. Um é que a obtenção de

partículas, notavelmente partículas cristalinas, exige a precipitação de uma solução ou suspensão de uma maneira controlada. Para esta finalidade, por exemplo, no caso de sulfato de cefquinoma, a acetona é adicionada à água, ou a uma mistura de água e acetona, de maneira a forçar a precipitação. Isto resulta em um volume relativamente alto de solvente (ou, certamente, a acetona antissolvente), que muda a produção de tamanhos de lotes comercialmente viáveis para uma direção não econômica.

[006] Portanto, é desejável fornecer um método no qual as partículas, notavelmente as partículas cristalinas, com o tamanho de partícula desejado podem ser obtidas com base em um volume substancialmente reduzido de antissolvente.

[007] Pode ser desejável também fornecer um método no qual as partículas se aglomeram em uma coleção de partículas maiores para facilitar a etapa de filtração, se as partículas forem separadas como tal.

[008] Adicionalmente, nos processos já existentes, o produto final de droga é uma suspensão, em um meio líquido farmaceuticamente aceitável, tal como oleato de etila, das partículas cristalinas produzidas com o tamanho partícula desejado, em um estágio anterior do processo. Portanto, o processo total exige não apenas a precipitação controlada das partículas, mas também o isolamento, secagem, embalagem, transporte e formulação. Pode ser desejável a possibilidade de eliminar uma ou mais das etapas entre a formação das partículas (ou seja, em uma suspensão) e a produção da formulação final (também uma suspensão).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[009] A fim de considerar melhor um ou mais dos anseios precedentes, a invenção, em um aspecto, apresenta um método para preparar uma composição que compreende partículas de uma droga, em que a droga é produzido inicialmente na forma de uma suspensão em um primeiro meio líquido, em que a suspensão é submetida a filtração de fluxo cruzado contra

um meio líquido adicional, o dito meio líquido adicional sendo selecionados a partir de meios que se comportam como um antissolvente para a droga e meios farmaceuticamente aceitáveis capazes de manter a droga como uma suspensão.

[010] Em um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um método de diafiltração na produção de partículas, particularmente partículas cristalinas de uma droga, apenas como aglomerados de tais partículas para facilitar a etapa de filtração.

[011] Ainda em um outro aspecto, a invenção fornece um método para isolar partículas de droga a partir de uma solução ou suspensão em um meio líquido pela adição de um antissolvente para a droga, em que o antissolvente é adicionado por meio de diafiltração.

[012] Em um aspecto adicional, a invenção fornece um método para preparar uma formulação farmacêutica, que compreende uma suspensão de uma droga em um meio líquido farmaceuticamente aceitável, em que a formulação é preparada a partir de uma suspensão cristalina em um meio líquido para processamento, e em que o dito meio líquido farmaceuticamente aceitável é substituído pelo dito meio líquido para processamento por meio de diafiltração.

[013] Ainda em um aspecto adicional, a invenção se refere ao uso de troca de meio líquido por diafiltração na preparação de suspensões de drogas.

BREVE DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

[014] A figura 1 mostra uma estrutura esquemática de uma modalidade da invenção, em que a diafiltração é usada na geração de partículas de droga.

[015] A figura 2 mostra uma estrutura esquemática de uma modalidade da invenção, em que a diafiltração é usada para converter diretamente uma suspensão de droga estéril, da maneira obtida em uma etapa de geração de partícula, em um produto de droga (formulação em suspensão

em um meio líquido farmaceuticamente aceitável).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[016] Em um sentido amplo, a invenção baseia-se no reconhecimento sensato para usar a diafiltração como um método para a troca de meios líquidos na preparação de suspensões de drogas.

[017] De acordo com a invenção, o método pode ser aplicado tanto no desenvolvimento da droga a partir de sua síntese, de maneira a obter a droga na forma particulada, quanto na produção direta de um produto de medicamento que compreende a droga, em que a etapa de primeiro isolar as partículas pode ser evitada. As suspensões farmacêuticas são dispersões uniformes de partículas sólidas de droga em um meio líquido, em que a droga é praticamente insolúvel.

[018] Os exemplos de suspensões farmacêuticas são, por exemplo, suspensões injetáveis antibacterianas para a administração intramuscular e subcutânea, suspensões antibacterianas para a administração intramamária, suspensões orais antiácidas, suspensões orais antibacterianas, suspensões orais analgésicas, suspensões injetáveis orais e subcutâneas anti-helmínticas, suspensões orais anticonvulsivantes, suspensões orais antifúngicas.

[019] O termo "praticamente insolúvel", da maneira aqui usada, se aplica às drogas que são essencialmente insolúveis de maneira integral no meio em suspensão, ou são pelo menos um pouco solúveis em tal meio (solubilidade menor que cerca de 10 %).

[020] Em uma modalidade, a suspensão farmacêutica é uma suspensão não aquosa, isto é, o meio líquido é não aquoso, por exemplo, oleoso.

[021] Qualquer droga praticamente insolúvel pode ser usada de maneira benéfica na composição farmacêutica da presente invenção. Com relação a isto, pode-se entender que embora a especificação liste aqui vários drogas que são consideradas tipicamente como praticamente insolúveis,

muitas drogas (sejam considerados praticamente insolúveis ou não) apresentarão versões (formas cristalinas, polimorfos, etc) que são de fato praticamente insolúveis. Igualmente, entende-se que as drogas a serem desenvolvidas no futuro, que também são considerados praticamente insolúveis, também serão incluídos no escopo da presente invenção.

[022] Embora os benefícios específicos dos método da presente invenção tenham sido estabelecidos pelos inventores para o antibiótico cefalosporina, tais como cefquinoma e cefalônio, os benefícios similares estarão disponíveis para outras classes de drogas, tais como outros antibióticos, anti-helmínticos, anti-hipertensivos, imunossupressores, anti-inflamatórios, analgésicos, diuréticos, antiepiléticos, drogas que reduzem o colesterol, hormônios hipoglicêmicos, drogas antivirais, descongestionantes nasais, antiartríticos, drogas anticâncer, antiparasíticos, proteínas, peptídeos, estimulantes do SNC, depressores do SNC, inibidores 5 HT, antiesquizofrênicos, drogas anti-Alzheimer, antipsoriáticos, esteróides, oligonucleotídeos, drogas antiúlcera, inibidores da bomba de prótons, antiasmáticos, trombolíticos e vitaminas.

[023] Embora a descrição a seguir descreva principalmente as modalidades da invenção com relação às drogas do antibiótico cefalosporina, deve-se entender que a invenção não é tão limitada. Os desenhos descritos são apenas esquemáticos e não são limitantes. Nos desenhos, o tamanho de alguns dos elementos pode ser exagerado e não estar desenhado na escala com propósitos ilustrativos. Onde o termo "que compreende" é usado na presente descrição e reivindicações, este não exclui outros elementos ou etapas. Onde um artigo indefinido ou definido é usado para se referir a um nome singular, por exemplo, "um" ou "uma", "o" ou "a", este inclui um plural deste nome, a menos que de outra forma seja especificamente declarada.

[024] Embora a etapa de geração de partícula resulte em uma suspensão (particularmente uma suspensão estéril), o meio líquido da

suspensão deverá ser trocado em favor de um antissolvente, a fim de apresentar os precipitados de partícula (por exemplo, acetona no caso de sulfato de cefquinoma). Em geral, isto pode ser compreendido por uma troca de solvente que usa operações de unidade térmica como destilação ou evaporação. Isto pode ser fácil de ser tratado se o antissolvente ferver em uma temperatura mais elevada que o meio líquido. Problemas podem ocorrer se o produto for sensível à temperatura ou se o antissolvente ferver em uma temperatura menor que a do meio líquido. Uma solução é adicionar uma grande quantidade de antissolvente ao meio líquido para forçar a precipitação do cristal. Esta etapa, e as quantidades relativamente altas necessárias de antissolvente, reduz consideravelmente o tamanho do lote no qual as partículas de droga podem ser produzidas. Os presentes inventores encontraram um meio de adicionar o antissolvente por meio de diafiltração (filtração de fluxo cruzado). Uma vantagem deste é que uma quantidade muito menor de antissolvente é exigida, e as partículas podem ser produzidas em tamanhos de lotes comerciais desejados.

[025] Assim, em uma modalidade, a invenção é um método para preparar uma composição que compreende partículas de uma droga, em que a droga é produzida inicialmente na forma de uma suspensão em um primeiro meio líquido, em que a suspensão é submetida a filtração de fluxo cruzado contra um meio líquido adicional, e em que o dito meio líquido adicional é selecionado a partir dos meios que se comportam como um antissolvente para a droga.

[026] "Antissolvente" significa um solvente em que o produto é insolúvel. Os antissolventes são conhecidos, e quando uma droga é fornecida, ele está no âmbito habitual dos versados na técnica para selecionar antissolventes adequados. No caso de cefquinoma, ou sulfato de cefquinoma, ou outro sal de adição ácida, um antissolvente adequado é acetona ou um mistura de água e acetona, em que a acetona é o principal componente. Outros

antissolventes adequados estão no âmbito dos versados na técnica.

[027] Para realizar a diafiltração da invenção, a composição do meio líquido adicional pode ser alterada da maneira desejada durante o processo, por exemplo, aumentando gradualmente a quantidade de acetona no caso de usar uma mistura de água e acetona como um antissolvente.

[028] Nesta modalidade, a composição que compreende partículas de uma droga compreende de fato as partículas isoladas (precipitadas) como tal. Algumas suspensões compreendem partículas de droga muito pequenas, que não podem ser separadas por métodos de filtração convencionais, em decorrência de as partículas finas bloquear o filtro e causar um tempo de filtração prolongado. Estas partículas apresentam tamanho de partícula tipicamente na faixa de 0,05 - 50 µm. Pelo método da presente invenção, os aglomerados de tais partículas finas podem ser formados usando antissolventes adequados. Tais aglomerados podem ser então separados pelos métodos de filtração convencionais.

[029] Preferivelmente, a aglomeração do partículas finas pode ser após a filtração reversa, por exemplo, simplesmente por agitação das suspensões das partículas ou pela influência de ultrassom.

[030] Em uma modalidade preferida, o meio líquido adicional é selecionado a partir de meios farmaceuticamente aceitáveis capazes de manter a droga como uma suspensão. Em função disso, nesta modalidade, a invenção coloca em uso a diafiltração anteriormente mencionada de uma maneira diferente. Em vez e usar a técnica no processo existente, ou seja, a etapa de isolamento de partículas, a modalidade preferida usa a diafiltração da suspensão de partículas de droga para adicionar o eventual meio líquido do produto de droga, isto é, o meio em suspensão farmaceuticamente aceitável anteriormente mencionado, por exemplo, o líquido oleoso.

[031] Nesta modalidade, a composição que compreende partículas de uma droga é uma composição farmacêutica na forma de uma suspensão da

droga em um meio líquido farmaceuticamente aceitável. Isto leva a vantagens consideráveis de que todas as etapas do processo, associadas ao isolamento de partículas de droga, podem ser dispensadas. Assim, em vez de envolver as etapas de isolamento, secagem, ajuste de tamanho de partícula (micronização), embalagem, transporte e reformulação como em uma suspensão, esta modalidade da invenção permite uma etapa direta a partir de uma suspensão cristalina estéril até um produto final de suspensão de droga.

[032] As suspensões de tais drogas, por exemplo, são apresentadas como preparação de injeção, por exemplo, em óleos suspensos tais como, por exemplo, oleato de etila ou no tipo de ésteres de óleo de grão de palma ou coco saturado, derivado de ácidos caprílicos e ácidos graxos cápricos e glicerina, ou propileno glicol, conhecido pelo nome comercial Miglyol.

[033] Em uma modalidade, a droga é uma cefalosporina. As cefalosporinas são uma classe de antibióticos beta-lactâmicos que são em geral considerados como derivados de ácido 7-aminocefalosporânico. Muitas cefalosporinas já são comercializadas. Os nomes não patenteados começam em geral com “cef” (e algumas vezes com ceph). As cefalosporinas preferidas incluem cefclidina, cefepima, cefluprenam, cefoselis, cefozopran, cefpiroma, ceftiofur, cefapirina, cefotaxime, cefadroxil, cefalexina, cefovectina, cefazolina, cefalotina e cefquinoma. Mais preferivelmente, a cefalosporina é cefquinoma, e acima de tudo preferivelmente é um sal de adição ácida de cefquinoma.

[034] A fim de preparar um sal de adição ácida de cefquinoma, um ácido adequado é adicionado à solução de betaína. Estes ácidos podem ser ácidos orgânicos ou inorgânicos, monobásicos ou dibásicos, com os ácidos minerais sendo preferidos.

[035] Os ácidos adequados incluem, por exemplo, HCl, HBr, HI, HF, H_2NO_3, $HClO_4$, HSCN, ácidos mono, di ou tricarboxílicos, por exemplo, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido tricloroacético, ou um ácido

fisiologicamente aceitável preferido tal como, por exemplo, o ácido maleico, de maneira a fornecer um sal com o ânion monomaleato $HOOCCH=CHCOO^-$. Um outro ácido orgânico adequado é ácido naftóico. Os sais de adição ácida de cefquinoma preferidos incluem dicloridrato de cefquinoma, diidroiodeto de cefquinoma, sulfato de cefquinoma, naftoato de cefquinoma-6-hidróxi, cefquinoma-naftoato, benzoato de cefquinoma 2,4 di-hidróxi. O sal acima de tudo preferido é o sulfato de cefquinoma.

[036] As cefalosporinas em geral aparecem como suspensões em um meio líquido farmaceuticamente aceitável, particularmente na forma de uma suspensão em uma base oleosa, sendo um óleo vegetal, ou um óleo mineral, ou misturas destes, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de mamona, oleato de etila, parafina líquida, óleo MCT (ver a seguir) ou, Miglyol® (ver a seguir). A base compreende preferivelmente um meio oleoso com pouca viscosidade farmaceuticamente aceitável, tal como triglicerídeo de cadeia média ou uma mistura de triglicerídeos de cadeia média. Os triglicerídeos de cadeia média (óleo MCT) apresentam cadeias de ácido graxo de 6 a 12 átomos de carbono, e em relação aos graus medicamente refinados óleo de MCT cada cadeia apresenta 8 a 10 átomos de carbono. O óleo de MCT pode compreender tanto triglicerídeos dos ácidos graxos C8-C10 quanto diésteres de propileno glicol destes ácidos graxos, ou uma mistura tanto de triglicerídeos quanto de diésteres de propileno glicol. Preferivelmente, estes ácidos graxos de C8-C10 são completamente saturados, tais como os ácidos n-caprílicos e n-cápricos. Estes são convenientemente preparados pelo fracionamento comercial de óleo vegetal de ocorrência natural (por exemplo, coco) para fornecer principalmente ácidos graxos C8-10, seguido pela esterificação destes ácidos com um álcool escolhido. O óleo vegetal fracionado com a composição desejada é disponível comercialmente. Os exemplos patenteados de tais óleos são Miglyol® 812 como triglicerídeos cápricos/caprílicos, e Miglyol® 840 como dicaprilato/caprato de propileno

glicol. O mais preferido é Miglyol® grau 812.

[037] Dependendo do meio líquido farmaceuticamente aceitável usado no produto de suspensão de droga, e do meio líquido em que a suspensão cristalina de droga é produzida, estes meios líquidos podem ou não ser suficientemente miscíveis uns nos outros de maneira a conduzir a diafiltração. “Miscível” significa a mistura de meios líquidos em todas as proporções, formando uma solução homogênea.

[038] No último caso, é preferível conduzir uma diafiltração adicional com um meio líquido intermediário (segundo), que é miscível tanto com o primeiro meio líquido (em que os cristais são produzidos) quanto com o meio líquido adicional (o meio líquido farmaceuticamente aceitável no produto de droga). Na tabela a seguir, é fornecida uma orientação em vários exemplos de líquidos usados. Os possíveis líquidos não são limitados àqueles aqui mencionados, e os versados na técnica serão capazes de determinar facilmente se os líquidos são miscíveis ou não, de maneira a decidir se a diafiltração pode ser conduzida diretamente ou não, ou por meio de um líquido intermediário.

Tabela da miscibilidade de vários líquidos

agente 1 (□ [mPas])	**agente 2 (□ [mPas])**	**agente 3 (□ [mPas])**	**miscível**
acetona (0,32)	Miglyol® (30)	-	**sim**
acetona (0,32)	oleato de etila (6.5)	-	**sim**
acetona (0,32)	parafina líquida (110-230)	-	**não**
Miglyol® (30)	parafina líquida (110-230)	-	**sim**
Miglyol® (30)	oleato de etila (6.5)	-	**sim**
oleato de etila (6.5)	parafina líquida (110-230)	-	**sim**
Miglyol® (30) 32 %	acetona (0,32) 40 %	parafina líquida (110-230) 22 %	**sim**

Miglyol® (30) 35 %	acetona (0,32) 50 %	parafina líquida (110-230) 15 %	**sim**
oleato de etila (6.5) 25 %	acetona (0,32) 25 %	parafina líquida (110-230) 50 %	**sim**
oleato de etila (6.5) 22 %	acetona (0,32) 30 %	parafina líquida (110-230) 48 %	sim

[039] Na invenção, uma suspensão de droga é submetida a filtração de fluxo cruzado contra um meio líquido adicional, o dito meio líquido adicional sendo selecionado a partir de meios que se comportam como um antissolvente para a droga, e meios farmaceuticamente aceitáveis capazes de manter a droga como uma suspensão. Será entendido que o meio líquido farmaceuticamente aceitável não será em geral um solvente para a droga, uma vez que manterá uma suspensão deste. Será entendido também, em vista da modalidade anterior para fazer uso de um meio líquido intermediário, que a invenção inclui a troca indireta do meio líquido na suspensão inicialmente obtida pelo meio líquido final farmaceuticamente aceitável.

[040] A filtração de fluxo cruzado (também referida como diafiltração) é uma técnica conhecida, normalmente usada com propósitos completamente diferentes. As utilizações típicas incluem tratamento de água residual, a produção de água purificada ou purificação de água salgada. Uma utilização típica na indústria farmacêutica é para o enriquecimento de uma pasta fluida de fermentação. Uma utilização típica adicional no ambiente de cuidado da saúde é a bem conhecida diálise de sangue humano.

[041] Da maneira determinada no "Dictionary of Filtration and Separation," a diafiltração é uma separação a base de membrana que é usada para reduzir, remover ou trocar os sais e outra molécula pequena contaminante de um processo líquido ou dispersão. O processo envolve essencialmente passar um fluxo alimentado através de um filtro de membrana por um lado, e passar um líquido limpo através do filtro de membrana do outro lado, na direção oposta. Este tipo de filtração é selecionado tipicamente para alimentações contendo uma proporção elevada de sólidos com tamanho

de partícula pequeno (onde o permeato é de maior valor), em decorrência do material sólido poder bloquear rapidamente (cegar) a superfície do filtro com filtração convencional. Em diafiltração em lotes, o fluido do processo é tipicamente diluído por um fator de dois, usando líquido “limpo”, voltando novamente à concentração original por filtração, e o processo inteiro é repetido várias vezes para atingir a concentração contaminante exigida. Na diafiltração contínua, o líquido “limpo” é adicionado na mesma taxa como o fluxo do permeato.

[042] A filtração de fluxo cruzado refere-se ao fato de que a maioria do fluxo alimentado percorre tangencialmente através da superfície de um filtro em vez de diretamente através do filtro. A principal vantagem desta é que o bolo do filtro (que pode cegar o filtro) é substancialmente lavado durante o processo de filtração, aumentando a duração do tempo que uma unidade de filtro pode ser operacional. Pode ser um processo contínuo, ao contrário da filtração convencional em lotes.

[043] A maneira em que a presente invenção faz uso da técnica de diafiltração desvia dos usos regulares desta vários aspectos. Em um aspecto, a técnica é usada na invenção para precipitar sólidos (ou seja, partículas de droga), que na filtração clássica pode significar mantê-los como um retentato. Em um outro aspecto, a técnica é usada para transferir partículas de droga de uma suspensão para outra, que é totalmente incomparável com tubos normal (tipo de filtração) usada de diafiltração.

[044] No processo de diafiltração da invenção, o filtro será preferivelmente uma membrana cerâmica. Tais filtros são conhecidos, e são preparados, por exemplo, a partir de silício, nitreto de silício, oxinitreto de silício, silício carboneto, siliceto, alumina, óxido de zircônio, óxido de magnésio, óxido de cromo, óxido de titânio, oxinitreto de titânio, nitreto de titânio, óxidos de ítrio, bário e cobre, ou como membrana de compósito, feita de membranas de polímeros baseadas em álcoois polivinílicos, poliimidas,

poliacrilamidas, polissiloxanos, polidimetilsiloxanos, etileno-propileno dieno, polinorboneno, polioctenâmero, poliuretano, butadieno, borracha de nitrila e butadieno, polietileno, polipropileno, difluoreto de polivinilideno, derivados e misturas destes, em uma camada de superfície inorgânica (por exemplo, cerâmica ou zeolita).

[045] As membranas de filtro podem apresentar uma variedade de formas, por exemplo, do tipo disco ou do tipo tubo com furo.

[046] Será entendido que a membrana apresenta poros, que fornece aos versados na técnica a escolha de um tamanho de poro. O limite inferior na presente invenção é 1 nm de diâmetro. O limite superior é 10 μm.

[047] O processo de diafiltração pode ser conduzido em equipamento conhecido na técnica. Tipicamente, o equipamento compreenderá uma unidade de filtração (1) que compreende uma membrana de diafiltração tubular ou em disco (2), uma entrada (3) para o fluxo (a) do líquido a ser submetido à diafiltração, uma saída (4) para um fluxo de retentato (b) e uma saída (5) para um fluxo de permeato (c); a dita unidade de filtração compreende conexões fluidas (fluxos a e c anteriores) com uma unidade de mistura (6), compreendendo um vaso (7) fornecido com um agitador (8), uma entrada (9) para um fluxo de antissolvente (d), na figura indicada com relação à acetona, uma entrada (10) para o fluxo de permeato (c), e uma saída (11) para um fluxo de líquido (a), isto é, uma suspensão do vaso (7) para a unidade de filtração (1), direcionado por uma unidade de bomba (12).

[048] Na figura 1, o equipamento é apresentado para uso na geração de partículas cristalinas de cefquinoma (ou outra droga), com relação ao uso de acetona como o fluxo antissolvente (d), e compreendendo uma válvula (13) que permite o fluxo de líquido (a) tanto para ser levado para uma unidade de separação (não mostrado) de maneira a obter partículas sólidas, quanto para a unidade de filtração (1) para diafiltração adicional.

[049] Na figura 2, o equipamento anteriormente mencionado é apresentado para uso na geração de um produto de droga (suspensão) de cefquinoma (ou outra droga), com relação ao uso de um líquido carreador de escolha como o fluxo antissolvente (d), e em que a válvula (13) permite que o fluxo de líquido (a) tanto seja levado para uma linha de enchimento de produto de droga (não mostrado), quanto para a unidade de filtração (1) para diafiltração adicional.

[050] A escolha sensata deste método apresenta vantagens que são particularmente aproveitadas, tornando ao mesmo tempo as suspensões como produtos de droga. Portanto, a invenção em um aspecto também se refere ao uso de um método de diafiltração na produção de partículas de uma droga.

[051] A razão de que o método fornece tais vantagens é, *inter alia*, que a produção de suspensões como produtos de droga exige uma etapa de ajustar o tamanho de partícula, e exige uma etapa de formular o produto de droga como uma suspensão em um líquido farmaceuticamente aceitável. A etapa anterior exige em geral o uso de líquidos, tal como acetona, que não são farmaceuticamente aceitáveis. O uso de um método de diafiltração de acordo com a invenção, apresenta um processo muito mais econômico, com um risco menor de perder a esterilidade nas etapas intermediárias do processo, do que em processos clássicos onde as partículas de droga precisam primeiro ser isoladas, e posteriormente reformuladas.

[052] Com relação a isto, em uma modalidade adicional, a invenção também se refere ao uso de troca de meio líquido por diafiltração na preparação de suspensões de drogas. Em um outro aspecto, a invenção se refere a um método para preparar uma formulação farmacêutica, que compreende uma suspensão de uma droga em um meio líquido farmaceuticamente aceitável, em que a formulação é preparada a partir de uma suspensão cristalina em um meio líquido para processamento, e em que o dito meio líquido farmaceuticamente aceitável é substituído pelo dito meio

líquido para processamento por meio de diafiltração.

[053] Ainda em uma outra modalidade, a invenção também se refere a um método para isolar partículas de medicamento a partir de uma solução ou suspensão em um meio líquido (particularmente uma suspensão estéril), pela adição de um antissolvente para a droga, em que antissolvente é adicionado por meio de diafiltração. A ideia criteriosa de transportar a tecnologia de diafiltração existente para um campo completamente diferente da preparação de partículas de uma droga resulta em vantagens específicas. Particularmente, uma vez que o antissolvente em geral não é um líquido farmaceuticamente aceitável, é desejável utilizar uma quantidade tão baixa deste quanto possível.

[054] Além do mais, no caso de drogas para a administração parenteral, na produção de uma suspensão de partículas, notavelmente de droga cristalina, é importante que a esterilidade seja mantida. Isto significa que o antissolvente também precisa ser estéril, e precisa ser usado em uma área de equipamento estéril. Isto adiciona complexidade técnica e custos quando quantidades relativamente elevadas de antissolvente precisam ser usadas.

[055] Em resumo, a invenção apresenta um método para preparar partículas de uma droga, em que é feito uso de diafiltração. A diafiltração pode ser com antissolvente, em que no caso um precipitado é obtido de partículas como tal. A diafiltração também pode ser com um meio em suspensão farmaceuticamente aceitável. Neste caso, várias etapas do processo de isolar, secar, transportar as partículas podem ser evitadas, em decorrência da suspensão que resulta da síntese das partículas ser diretamente alterada em um produto final de formulação de droga.

[056] A invenção é ilustrada adicionalmente com relação os exemplos não limitantes a seguir, e os desenhos em anexo.

Exemplos

Preparo geral dos experimentos

[057] Os testes de diafiltração foram realizados com base em uma suspensão de sulfato de cefquinoma, com teores de 7,5-8 % de sulfato de cefquinoma em uma mistura de acetona e água, com uma razão de 2:1 da maneira descrita em PCT/EP2010/060376.

[058] A suspensão foi fornecida em um reservatório revestido e agitável. Acionado a bomba, a alça foi iniciada. A temperatura desejada pode ser controlada resfriando o vaso revestido. De acordo com a posição da válvula, o permeato foi recirculado no reservatório ou descarregado durante a etapa de concentração e etapa de diafiltração.

[059] A suspensão foi concentrada no valor desejado (normalmente em dois terços ou na metade da concentração inicial). Posteriormente, a acetona foi adicionada com a mesma taxa do permeato deixado na alça, assim, o volume foi mantido constante. A quantidade da acetona adicionada determinou o fator D de diafiltração (normalmente D=2,2) e finalmente o teor de água residual na suspensão final. Após a diafiltração ser finalizada, a suspensão foi filtrada e seca.

[060] Nos casos de troca de agentes de suspensão (antissolventes), as suspensões acetônicas foram diafiltradas com o agente apropriado (antissolvente) que produz as suspensões contidas correspondentes.

Exemplo 1

[061] O estudo foi realizado em uma membrana cerâmica com uma porosidade de 150 kD. 0,7 L de uma suspensão cristalina foi concentrado em 0,35 L e a seguir foi diafiltrada com 0,8 L de acetona pura em um volume constante. Durante esta etapa do processo, o teor de água diminui para 7,5 %. O sucesso da diafiltração foi testado com testes de filtrabilidade em um filtro com pressão. Portanto, uma parte da suspensão original foi diluída com acetona em uma razão de acetona:água de 29:1 v:v, e filtrada. Este filtrado ficou turvo e um período de filtração de 1,4 min/g de sólidos foi observado. A

suspensão diafiltrada também foi filtrada, um filtrado claro e um tempo de filtração de 0,6 min/g de sólidos foi observado.

Resultados analíticos

[062] Teor de água do filtrado final: 7,5 % (por avaliação da densidade).

[063] Tempo de filtração específico para separar os cristais após a diafiltração: 0,6 min/g.

[064] Tempo de filtração específico para separar os cristais após a diluição em 29:1 v:v de acetona/água: 1,4 min/g.

Exemplo 2

[065] O exemplo 2 foi realizado de acordo com o exemplo 1 com um fator de diafiltração D=1,5, que resulta em um teor de água de 10 % para a suspensão final e uma taxa de filtração de 1,3 min/g.

Exemplo 3

[066] O exemplo 3 foi realizado de acordo com o exemplo 1 com um fator de diafiltração D=2,2, que resulta em um teor de água de 5 % para a suspensão final e uma taxa de filtração de 0.2 min/g.

Exemplo 4

[067] O exemplo 4 foi realizado de acordo com o exemplo 1 com um fator de diafiltração D=3,0, que resulta em um teor de água de 2 % para a suspensão final e uma taxa de filtração de 0,1 min/g.

Exemplo 5: Aumento em escala

[068] O exemplo 5 foi realizado de acordo com o exemplo 1 com um volume de 5 L, usando uma membrana com uma superfície de 0,.2 m², dez vezes maior que a escala de laboratório, e com um fator de diafiltração D=2,5, que resulta em um teor de água de 2 % para a suspensão final, e uma taxa de filtração de 0,1 min/g. O tempo necessário para a concentração e diafiltração foi a metade do tempo para os experimentos apropriados, em virtude do dobramento da área superficial específica por volume da suspensão. Nenhum

efeito de aumento de escala foi detectado.

Exemplo 6

[069] Exemplo 6 foi realizado de acordo com o exemplo 5 com um fator de diafiltração D=2.5, que resulta em um teor de água de 2,3 % para a suspensão final, e uma taxa de filtração de 0,1 min/g, mas usando uma membrana cerâmica de 50 kD.

Exemplo 7

[070] O exemplo 7 foi realizado de acordo com o exemplo 1, usando discos de cerâmica com uma porosidade de 60 nm e um equipamento apropriado. 6,1 L da suspensão cristalina foram filtrados com 25 L de acetona, resultando em um teor de água calculado menor que 1 %. A suspensão final foi filtrada com uma taxa de filtração de < 0,1 min/g.

Exemplo 8

[071] O cefalônio di-hidratado foi suspenso em acetona:água 2:1, resultando em uma suspensão de 10 % de cefalônio di-hidratado com relação à água. O processo de diafiltração foi realizado com o mesmo equipamento de filtro, da maneira descrita no exemplo 7.

[072] 4,7 L da suspensão foram filtrados com 23 L de acetona, que resulta em um teor de água < 1 %. A suspensão final foi concentrada em um volume de 4 L e filtrada com uma taxa de filtração de < 0.1 min/g.

[073] Troca de solvente para as suspensões da formulação

Exemplo 9:

[074] A suspensão inicial para este experimento apresentou um teor de 7,5-8 % de sulfato de cefquinoma, em um mistura de acetona e água, com uma razão de 2:1.

[075] O teste foi realizado:

1. Concentrando a 20 °C da suspensão inicial com X= 1,6,

2. Por diafiltração a 20 °C com acetona com D=2,5 (teor de água residual menor que 3 %),

3. Diafiltração com oleato de etila a 30 °C com D=5,3 (teor de acetona residual menor que 1 %).

[076] Tipo de membrana: porosidade 150 kD; área 220 cm².

[077] A suspensão de oleato de etila resultante apresentou um teor de acetona < 0,2 %, teor de água < 0,4 % e um teor de sulfato de cefquinoma de 8,6 %.

Exemplo 10:

[078] Diafiltração com oleato de etila e parafina líquida como agentes de solubilização

[079] O exemplo 8 foi realizado de acordo com o exemplo 7 com D=2,0 para a diafiltração com oleato de etila a 30 °C, seguido por diafiltração com parafina líquida a 30 °C com D=5,0, resultando em uma suspensão de parafina com um teor de acetona residual calculado < 0,15 %, e um teor de oleato de etila residual calculado < 1 %.

Exemplo 11

[080] Diafiltração com Miglyol® e parafina líquida como agentes de solubilização

[081] O exemplo 9 foi realizado de acordo com o exemplo 7 com D=5,0 for diafiltração com Miglyol® a 30 °C, resultando em uma suspensão de Miglyol® com um teor calculado de acetona < 1 %. A suspensão de Miglyol® foi então diluída com acetona para atingir um teor de acetona de 20 % (D=2), e foi subsequentemente diafiltrada com parafina líquida a 30 °C com D=5.,0, resultando em uma suspensão de parafina com um teor de acetona residual calculado < 0,15 %, e um teor residual calculado de Miglyol® < 1 %.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar uma composição farmacêutica que compreende partículas de uma droga, caracterizado pelo fato de que a droga é produzida inicialmente na forma de uma suspensão em um primeiro meio líquido, em que a suspensão é submetida a filtração de fluxo cruzado contra um meio líquido adicional, o dito meio líquido adicional sendo um meio farmaceuticamente aceitável capaz de reter a droga como suspensão,

em que a suspensão no primeiro meio líquido é submetida a filtração de fluxo cruzado contra um segundo meio líquido de modo a obter uma suspensão no segundo meio líquido, sendo a referida suspensão no segundo meio líquido sujeita a filtração de fluxo cruzado contra o meio líquido farmaceuticamente aceitável, em que o primeiro meio líquido é acetona, uma mistura de acetona e água ou óleo vegetal fracionado, em que o segundo meio líquido é acetona, uma mistura de acetona e água, óleo vegetal fracionado ou oleato de etilo, em que o meio farmaceuticamente aceitável é parafina ou oleato de etilo; e

em que quando o primeiro meio líquido é acetona, o segundo meio líquido não é acetona, quando o primeiro meio líquido é acetona e água, o segundo meio líquido não é acetona e água e quando o primeiro meio líquido é óleo vegetal fracionado, o segundo líquido o meio não é óleo vegetal fracionado e quando o segundo meio líquido é o oleato de etilo, o meio farmaceuticamente aceitável não é o oleato de etilo.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o meio líquido adicional é um meio farmaceuticamente aceitável capaz de manter a droga em suspensão, e a composição produzida que compreende as partículas de uma droga é uma suspensão da droga em um meio líquido farmaceuticamente aceitável.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segundo meio líquido é selecionado a partir do grupo que

consiste em oleato de etila e óleo vegetal fracionado, e o meio líquido adicional é parafina líquida.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a droga é um antibiótico cefalosporina.

5. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a droga é um antibiótico cefalosporina.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a droga é um antibiótico cefalosporina, e o primeiro meio líquido é acetona ou uma mistura de acetona e água e o meio farmaceuticamente aceitável é o oleato de etilo.

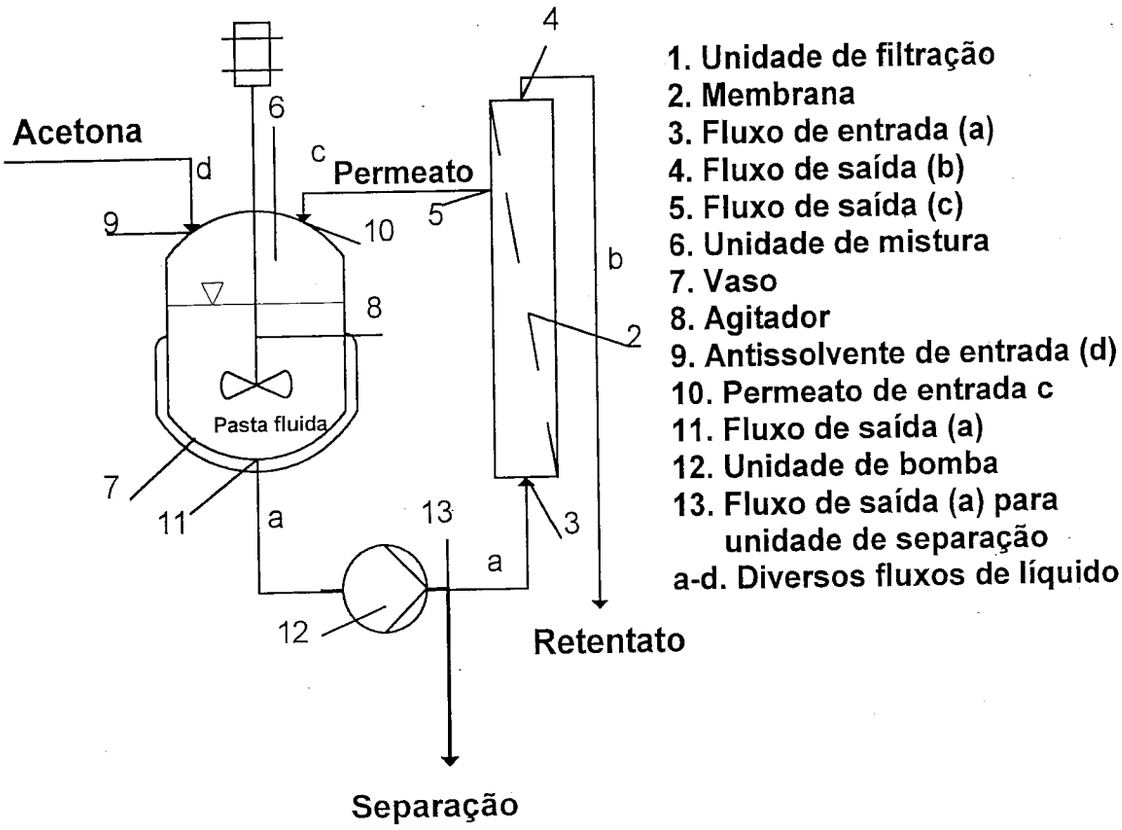
7. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a droga é um antibiótico cefalosporina, e o primeiro meio líquido é óleo vegetal fracionado, o segundo meio líquido é acetona ou uma mistura de acetona e água e o meio farmaceuticamente aceitável é parafina liquida.

8. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o óleo vegetal fraccionado é triglicerídeo caprílico / cáprico ou propileno glicol dicaprilato / caprato.

9. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o óleo vegetal fraccionado é triglicerídeo caprílico / cáprico ou propileno glicol dicaprilato / caprato.

10. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o óleo vegetal fraccionado é triglicerídeo caprílico / cáprico ou propileno glicol dicaprilato / caprato.

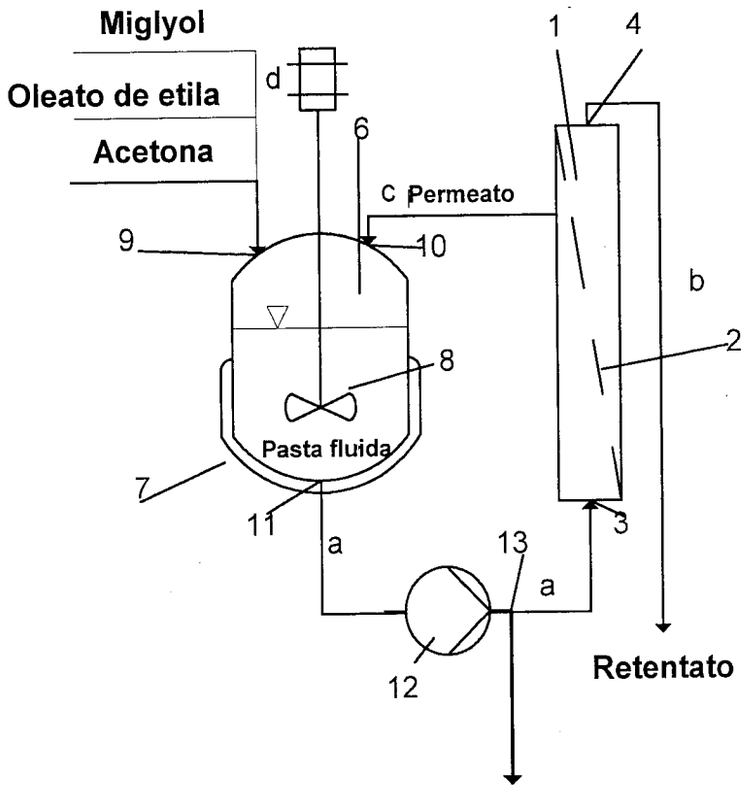
Fig. 1



1. Unidade de filtração
2. Membrana
3. Fluxo de entrada (a)
4. Fluxo de saída (b)
5. Fluxo de saída (c)
6. Unidade de mistura
7. Vaso
8. Agitador
9. Antissolvente de entrada (d)
10. Permeato de entrada c
11. Fluxo de saída (a)
12. Unidade de bomba
13. Fluxo de saída (a) para unidade de separação

a-d. Diversos fluxos de líquido

Fig. 2



1. Unidade de filtração
2. Membrana
3. Fluxo de entrada (a)
4. Fluxo de saída (b)
5. Fluxo de saída (c)
6. Unidade de mistura
7. Vaso
8. Agitador
9. Antissolvente de entrada (d)
10. Permeato de entrada c
11. Fluxo de saída (a)
12. Unidade de bomba
13. Fluxo de saída (a) para a linha de prenchimento

a-d. Diversos fluxos de líquido

Produto de droga na linha de enchimento