



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

(21) **PI 0714391-5 A2**



(22) Data de Depósito: 20/07/2007  
(43) Data da Publicação: 24/04/2013  
(RPI 2207)

(51) *Int.Cl.:*  
A61L 2/00

(54) **Título:** PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM INGREDIENTE FARMACÊUTICO ATIVO SÓLIDO ESTÉRIL

(57) **Resumo:** PROCESSO DE PREPARO DE INGREDIENTE FARMACÊUTICO ATIVO ESTÉRIL SÓLIDO. A presente invenção fornece um método de preparo de um ingrediente farmacêutico ativo sólido estéril embalado, em esteróides estéreis específicos como ácido de glucocorticoesteróide.

(30) **Prioridade Unionista:** 20/07/2006 US 60/832,349,  
25/09/2006 US 60/847,289

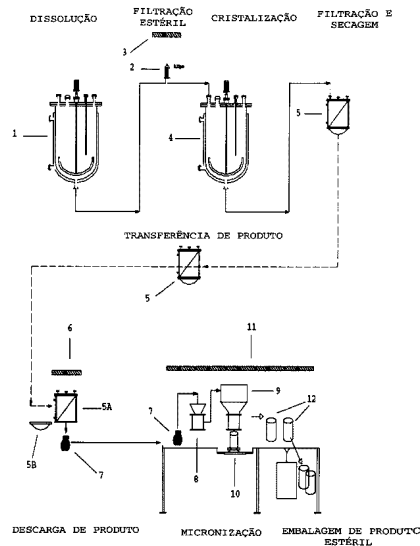
(73) **Titular(es):** Sicom, Inc

(72) **Inventor(es):** Alfio Messina, Enrico Bettetini, Francesca Cofano, Massimiliano Palladino, Piercorrado Bordoni

(74) **Procurador(es):** Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007016442 de  
20/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/011136de  
24/01/2008



**Processo de preparo de Ingrediente Farmacêutico Ativo Estéril Sólido**

Referência Cruzada aos Requerimentos Relacionados

O presente requerimento reivindica o benefício dos  
5 Seguintes Requerimentos de Patente Provisória Norte-  
americana n°s 60/832.349, preenchido em 20 de julho de 2006  
e 60/847.289, preenchido em 25 de setembro de 2006. O  
conteúdo desses requerimentos está incluído aqui para  
referência.

10

Campo da invenção

A presente invenção está relacionada a um processo de  
produção de um ingrediente farmacêutico ativo sólido  
estéril micronizado, em particular, esteróides estéreis.

Antecedente da invenção

15

A esterilização do contêiner preenchido final como uma  
forma de dosagem ou do dispositivo embalado é considerada o  
melhor processo para garantir o risco mínimo de  
contaminação microbiana ("Esterilização Terminal", por  
exemplo, irradiação gama e ciclos de calor). Entretanto, há  
20 uma classe substancial de ingredientes farmacêuticos ativos  
sólidos (APIs) que não podem ser esterilizados de modo  
terminal, pois todas as técnicas de esterilização afetam a  
qualidade do produto (por exemplo, técnicas de irradiação  
gama e ciclos de calor em suspensões sólidas podem afetar o  
25 tipo polimorfo e a distribuição do tamanho de partícula de  
API suspenso). Além disso, formulações que envolvem APIs  
sólidos (Suspensões Estéreis para uso parenteral,  
Suspensões Estéreis para uso Respiratório, Pós Inalatórios  
etc.) não podem ser esterilizados por filtração, pois a  
30 maioria das partículas de API pode ser retida no filtro de  
esterilização. Há também a necessidade de controle rígido  
de forma polimorfa e distribuição do tamanho de partícula  
na forma de dosagem acabada, pois a biodisponibilidade e,  
conseqüentemente, a eficácia terapêutica são fortemente

afetadas pelos parâmetros acima. Portanto, os procedimentos de preparação de API sólido estéril, em particular, esteróides, foram desenvolvidos por meio de uma série de etapas assépticas, inclusive filtração de soluções estéreis e procedimentos de micronização estéril.

A Publicação do Requerimento de Patente Internacional WO 99/25359 divulga a esterilização de uma forma de pó de um glucocorticoesteróide, glucocorticoesteróides estéreis e formulações estéreis contendo glucocorticoesteróides. A esterilização é feita aquecendo-se o esteróide a uma temperatura de cerca de 100°C a cerca de 130°C usando-se um forno ou um fluxo de gás quente; entretanto, as características da superfície do cristal esteróide podem ser alteradas com esse processo.

A Publicação do Requerimento de Patente Internacional WO 99/25359 está relacionada a outros métodos usados para esterilizar glucocorticoesteróide, entretanto, ela destaca que esses métodos não são adequados para esterilização de esteróides ou outros APIs sensíveis em razão de sua sensibilidade à temperatura e das limitações estritas da farmacopéia relacionada ao conteúdo da impureza.

Portanto, há a necessidade de desenvolver um novo processo para o preparo de API sólida estéril.

#### Sumário da invenção

Um processo para produzir um ingrediente farmacêutico ativo (API) sólido estéril embalado em uma capela de luvas ou caixa fechada fluxo de ar laminar (LAF) que consiste nas etapas de: a) fornecimento de uma solução de API, b) filtragem da solução; c) precipitação e recuperação de API com base na solução; d) micronização de API; e e) embalagem do API, em que pelo menos as etapas d) e e) sejam executada em uma capela de luvas esterilizada ou caixa fechada LAF.

#### Breve descrição dos desenhos

**Figura 1:** ilustra a unidade de produção estéril.

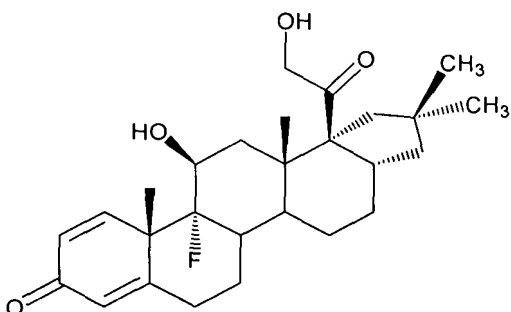
**Figura 2: ilustra a unidade de produção estéril.**Descrição detalhada da invenção

Conforme usado aqui, o termo "estéril" refere-se à ausência completa de micro-organismos. Entretanto, essa  
5 definição absoluta não pode ser aplicada praticamente a um lote inteiro, pois para verificar a ausência completa de micro-organismos, todo o material do lote deve ser incubado, com destruição completa de cada artigo finalizado. A esterilidade de um lote que deve ser estéril  
10 é, portanto, definida em termos em relação à probabilidade, em que o indício de uma unidade ou artigo contaminado é aceitavelmente remoto ( $10^{-6}$ ). Esse tipo de estado de garantia de esterilidade pode ser estabelecido apenas por meio da validação e o uso de ciclos de esterilização  
15 adequada e processamento asséptico subsequente, sob boa prática de fabricação atual e não por dependência exclusiva de teste de esterilidade em uma amostra de quantidade limitada. Dessa maneira, uma unidade ou artigo estéril é definida como uma unidade em que, com base nas estatísticas  
20 relacionadas às condições de preparo e esterilização desse produto específico e desse lote específico, menos de uma unidade em um milhão do produto é exposta ao risco de não ser estéril, ou seja, a probabilidade de localizar uma unidade não estéril (PNSU = Probabilidade de Unidade Não  
25 Estéril) deve ser, portanto, menor que  $10^{-6}$ .

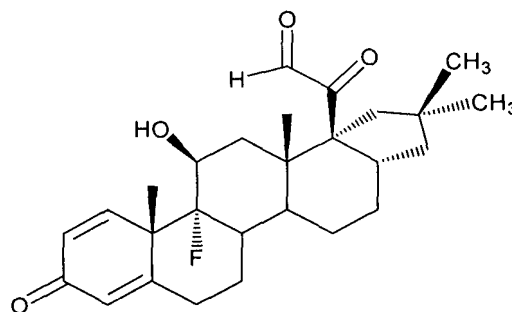
A presente invenção está relacionada a um processo para produzir um API sólido estéril, particularmente, um API altamente potente como glucocorticoesteróides e sua  
micronização asséptica, em que o API sólido estéril pode  
30 ser usado diretamente para formulação. Esse processo leva em consideração a proteção do operador e do produto, executando a esterilização sob condições brandas, ou seja, sem aquecimento e seu manuseio e micronização em uma caixa isolada de fluxo de ar laminar (LAF) também é conhecida

aqui como uma capela de luvas ou uma sala limpa. Por esse motivo, o operador não usa um equipamento de proteção pessoal para evitar os perigos do processo, e o API estéril obtido por esse processo possui risco menor de contaminação microbiana e sua degradação por ar do produto.

Um exemplo de um esteróide da presente invenção é triamcinolona, uma impureza comum de esteróides; esse esteróide é a impureza 21-aldeído,



Acetonida de Triamcinolona



Acetonida de Triamcinolona 21-Aldeído

um impureza restringida pela farmacopéia e é formada por uma reação do esteróide com oxigênio, uma reação conhecida também por ser afetada pelo calor. Além disso, o uso de uma capela de luvas em vez de uma sala limpa simplifica a produção, evitando a transferência aberta do API de um recipiente para outro, como é feito em uma sala limpa, enquanto preserva condições de esterilização. Além disso, esse processo pode ser aumentado facilmente e de maneira eficiente.

A presente invenção fornece um processo para produzir um API sólido estéril micronizado embalado, em uma caixa de luvas ou caixa fechada LAF, que consiste nas etapas de esterilização por filtração de uma solução de API, e micronização e embalagem do API, em que pelo menos a etapa de descarga e a etapa de micronização e embalagem do API são executadas em uma caixa fechada LAF ou capela de luvas. Preferencialmente, todas as etapas subsequentes à filtragem da solução de API são executadas sob condições assépticas das quais pelo menos a descarga de API e a micronização e a

embalagem de API são executadas em uma capela de luvas ou caixa fechada LAF.

Preferencialmente, o processo é executado no aparelho apresentado na figura 1 ou figura 2. Uma representação preferencial da invenção será descrita em detalhes com referênci

Conforme especificado na figura 1, uma solução de API é preparada em um primeiro reator 1 dissolvendo-se o API em um solvente adequado. Opcionalmente, a solução pode ser aquecida. A solução é esterilizada por filtração no filtro 2, preferencialmente, o filtro 2 é um cartucho de esterilização de 0,22 microns, para dispersar micro-organismos e outros agentes contaminantes. Preferencialmente, o cartucho de filtração é montado em uma caixa fechada de fluxo de ar laminar (LAF) ou capela de luvas 3. Como alternativa ou opção adicional, outros tipos de dispositivos de filtração de membrana podem ser empregados para filtração (por exemplo, discos de filtro ou cartuchos de filtro de vários tamanhos em classificações de micron, como Ultipor® N66, que incorpora uma membrana de polímero de náilon 6,6 e disponibilizada pela Pall Corporation). Preferencialmente, a solução é filtrada por meio de mais de uma membrana (os filtros de membrana adicionais não estão ilustrados).

Depois da filtração da membrana, o filtrado é coletado em um segundo reator 4, em que o produto é precipitado pela concentração ou resfriamento do filtrado ou ambos. O precipitado é transferido, em seguida, para o filtro secador 5, em que as impurezas, inclusive umidade, são removidas. Preferencialmente, o produto filtrado permanece no filtro secador 5 para permitir secagem adicional, de modo que um sólido seco possa ser obtido. A secagem pode ser obtida por aquecimento, redução de pressão, ou ambos, de modo que quando o produto é secado por aquecimento, uma

etapa de resfriamento subsequente também é executada. Depois da filtragem/secagem, o filtro secador 5 contendo o produto seco é transferido para uma caixa fechada LAF ou capela de luvas 6. Como alternativa, o produto pode ser  
5 filtrado em uma centrífuga secadora e coletado em contêiner intermediário estéril 7. No ambiente estéril da caixa fechada LAF ou capela de luvas 6, a tampa do filtro secador 5B é removida do corpo do filtro secador 5A, de modo que o API sólido estéril possa ser descarregado e coletado em  
10 contêiner(es) intermediário(s) estéril(eis).

O API sólido estéril no(s) contêiner(es) intermediário(s) estéril(eis) é transferido para o alimentador 8, que controla a velocidade de alimentação do API para um micronizador 9, preferencialmente um moinho de  
15 jato de ar, cada um dentro de uma caixa fechada LAF ou capela de luvas 11. No micronizador 9, o API é pulverizado para fornecer um produto de API de tamanho de partícula apropriado. O produto de API do micronizador 9 é pesado na escala 10 e, em seguida testado e embalado em contêiner(es)  
20 estéril(eis) 12. Um aparelho semelhante é descrito na figura 2, em que o filtro (cartucho) 2 na figura 1 é substituído por uma série de filtros (cartuchos), esterilizando o API e em que o filtro secador 5 não é transferido, mas o API é descarregado do filtro secador em  
25 um contêiner intermediário 7 dentro do ambiente estéril de uma capela de luvas. O API no contêiner intermediário 7 é transferido para a capela de luvas estéril 11 para micronização.

O aparelho, conforme descrito nas figuras 1 e 2, é  
30 preferencialmente esterilizado antes do uso por tratamento térmico, ou seja, o filtro secador é submetido a um ciclo de esterilização com vapor, e filtros e tubos são aquecidos a cerca de 122°C sob um fluxo de vapor. Depois do uso, os filtros são lavados com solventes adequados para remover

resíduos do API restante. Um solvente adequado é escolhido porque o API deve ser esterilizado. Em relação a isso, o solvente para uso no aparelho de esterilização é o mesmo solvente em que o API para preparo de um API sólido estéril micronizado embalado é dissolvido primeiro. Preferencialmente, os solventes adequados são principalmente solventes polares como alcoóis, preferencialmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoóis, acetona, dimetilformamida (DMF), DMSO, Dioxano, Dimetil acetamida, suas misturas com água e água pura. Um solvente orgânico polar se refere a um solvente com um índice de polaridade superior a 2,0.

Preferencialmente, uma solução de API é preparada em um primeiro reator, dissolvendo o API em um solvente adequado. A escolha de um solvente adequado para dissolver o API depende da qualidade desejada aceitável para o precipitado e/ou o cristal, como distribuição do tamanho de partícula inicial (PSD) e forma polimorfa. Exemplos de solventes adequados são metanol, acetona, dimetilformamida (DMF), DMSO, Dioxano e Dimetilacetamida. Essa etapa pode ser executada sob condições não estéreis. A dissolução do API pode incluir uma etapa de aquecimento. Preferencialmente, o API é um API de alta potência selecionado do grupo que consiste em APIs de alta potência usadas em composições para inalação e esteróides. Exemplos de APIs de alta potência usados em composições de inalação são Tiotrópio e ciclesonida. Preferencialmente, o esteróide é um glucocorticoesteróide como Acetonida de Triamcinolona, Acetato de Medroxiprogesterona, Base de Dexametasona, Budesonida e Acetato de Metilprednisolona. Mais preferencialmente, o API é acetonida de triamcinolona.

Quando o API é acetonida de triamcinolona, o solvente é, preferencialmente, uma mistura de acetona e água. Preferencialmente, a dissolução de acetonida de triamcinolona na mistura de acetona e água é feita

aquecendo-se a uma temperatura de cerca de 35°C a cerca de 55°C, preferencialmente, cerca de 40°C a cerca de 50°C e, na melhor das hipóteses de cerca de 45°C a cerca de 50°C; em que o aquecimento a uma temperatura abaixo de 60°C é considerado seguro ao lidar com esteróides.

A solução pode ser filtrada por meio de uma ou mais membranas, em que a última é um filtro de esterilização. As filtrações são usadas para dispersar micro-organismos e outros agentes contaminantes e podem ser executadas sob condições assépticas como, por exemplo, em uma capela de luvas. As membranas podem ser de um tipo de cartucho, feito de um material compatível com fluidos e solventes. Geralmente, são executadas três filtrações consecutivas, em que a primeira é uma pré-filtração usada para proteger membranas subsequentes usadas para esterilização. Nessa última filtração, o cartucho pode ser um filtro de esterilização que consiste em uma tela de microns para esterilizar uma solução como, por exemplo, Ultipor N66 ou um cartucho de esterilização de 0,22 microns. Outros cartuchos ou membranas de filtração de esterilização consistem em uma membrana de politetrafluoroetileno (PTFE), preferencialmente Emflon, ou consistem em fluoreto de polivinilideno (PVDF), ou um náilon de grau de filtração como náilon 6,6. O segundo e o terceiro filtros (cartucho de filtro) pode ser igual ou diferente do primeiro pré-filtro. Preferencialmente, a segunda e a terceira filtrações são feitas subsequentemente. Um segundo cartucho preferencial é feito de uma membrana de politetrafluoroetileno (PTFE), preferencialmente Emflon, e um terceiro cartucho preferencial é feito usando uma membrana de fluoreto de polivinilideno (PVDF) ou náilon de grau de filtração, como náilon 6,6, preferencialmente, Novasip. Quando o API é acetona de triamcinolona, a filtração é feita, preferencialmente, enquanto é mantida a

temperatura igual à da etapa de dissolução. Entretanto, quando a dissolução é obtida sem aquecimento, a filtração também pode ser conduzida sem aquecimento.

O filtrado que passa pela terceira membrana ou final é  
5 coletado em um segundo reator, em que a precipitação do produto ocorre. A precipitação pode ser induzida por uma etapa selecionada do grupo que consiste em: concentração do filtrado, diluição do filtrado com um antissolvente, resfriamento e uma combinação deles. No processo da  
10 invenção, a precipitação pode consistir na cristalização do API estéril sólido. Essa cristalização do API pode ser executada adicionando-se um antissolvente ao filtrado. O antissolvente para induzir à precipitação e/ou cristalização é preferencialmente água. O antissolvente  
15 pode ser acrescentado a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 90°C, preferencialmente a cerca de 75°C a cerca de 85°C, particularmente em que o API é acetona de triamcinolona. A concentração do filtrado no processo da presente invenção pode ser executada por evaporação do  
20 solvente. Onde o filtrado é concentrado para precipitar ou facilitar a precipitação do API, a temperatura da etapa de dissolução é preferencialmente mantida. Preferencialmente, uma suspensão é obtida quando a concentração do filtrado e da suspensão é resfriada a uma temperatura de cerca de 0°C  
25 a cerca de 20°C, preferencialmente, cerca de 10°C a cerca de 20°C, na melhor das hipóteses, cerca de 20°C a cerca de 15°C. Durante o resfriamento, essa suspensão pode ser agitada. O resfriamento é executado por um período suficiente para precipitar o API, preferencialmente, por um  
30 período de cerca de 15 minutos a cerca de 4 horas, mais preferencialmente, por cerca de 30 minutos a cerca de 2 horas e, na melhor das hipóteses, por cerca de 30 minutos.

A recuperação do precipitado consiste preferencialmente na filtração por meio de um filtro

secador ou uma centrífuga secadora, mais preferencialmente, um filtro secador. O produto filtrado pode ser mantido no filtro secador para secagem adicional para obter um sólido seco. A secagem pode incluir uma etapa selecionada do grupo  
5 que consiste em: aquecimento, redução da pressão e combinação de ambos. Preferencialmente, o aquecimento é feito a uma temperatura de cerca de 30°C a 97°C. Se o produto for secado por aquecimento, uma etapa de resfriamento subsequente também será executada.  
10 Preferencialmente, o resfriamento é feito a uma temperatura de 97°C a cerca de 20°C. A etapa de resfriamento pode ser executada por um determinado período. Quando o API é acetona de triamcinolona, o processo de secagem inclui aquecimento sob pressão reduzida. Preferencialmente, o  
15 aquecimento é feito a uma temperatura de cerca de 85°C a cerca de 97°C, preferencialmente de 90°C a cerca de 97°C, na melhor das hipóteses, de 93°C a 97°C. Preferencialmente, o resfriamento é executado a uma temperatura de cerca de 15°C a cerca de 35°C, preferencialmente a cerca de 20°C a  
20 cerca de 30°C. Essa etapa de resfriamento pode ser executada por um período de cerca de 6 horas a cerca de 24 horas, preferencialmente, de cerca de 8 horas a cerca de 18 horas, na melhor das hipóteses, de cerca de 8 horas a cerca de 12 horas.

25 Depois da secagem, o filtro secador é descarregado e, em seguida, o API sólido estéril é embalado nos contêineres intermediários estéreis, em que o descarregamento do filtro secador e o manuseio do material são feitos dentro de uma caixa fechada LAF ou capela de luvas. Preferencialmente, os  
30 contêineres são esterilizados por irradiação gama ou autoclave.

O produto obtido pelo processo acima é micronizado em um micronizador esterilizado contido em uma caixa fechada LAF ou capela de luvas. Preferencialmente, o produto obtido

é alimentado para o micronizador com base nos contêineres estéreis intermediários. O processo de micronização pode ser feito por qualquer técnica conhecida por um especialista na arte, por exemplo, um aparelho de moinho de jato.

Depois de o API ser micronizado, ele é pesado, testado e embalado nos contêineres estéreis. Preferencialmente, os contêineres são esterilizados por irradiação gama ou autoclave.

Após a descrição da invenção, com referência às representações preferidas e específicas e ilustrada com exemplos, os especialistas na arte poderão considerar modificações na invenção, conforme descrito e ilustrado, que não se distanciem do princípio e do escopo da invenção conforme divulgada na especificação. Além disso, as divulgações das referências relacionadas a esse requerimento de patente estão incorporadas aqui para consulta. Os exemplos são divulgados para auxiliar na compreensão da invenção, mas não devem ser interpretados como limitadores do escopo da invenção de nenhuma maneira.

#### Exemplos

##### **Exemplo 1: Produção de Acetonida de Triamcinolona sólida estéril:**

Um quilo de Acetonida de Triamcinolona foi carregado em um reator de dissolução e, em seguida, 19,8 L de Acetona e 2,2 L de água foram acrescentados. A suspensão foi aquecida de 45°C a 50°C até a dissolução completa, e a solução foi mantida em temperatura entre 45°C e 50°C. A solução foi transferida por meio de três enchedores de membrana (cartucho de esterilização ultipor N66, cartucho de filtração Emflon e cartucho de filtração Novasip) em um segundo reator, adequado para cristalização e precipitação. Depois da filtração, os filtros foram lavados com 4 L de Acetona e, em seguida, com 0,44 de água apirogênica. A

solução filtrada no segundo reator foi evaporada sob vácuo, mantendo a temperatura interna em torno de 50°C, até 3L de volume residual restante. A suspensão obtida dessa maneira foi resfriada de 15°C a 20°C e agitada nessa temperatura por 30 minutos. Em seguida, a suspensão foi filtrada em um filtro secador, e o sólido foi lavado com 6 L de água aprotogênica. Em seguida, o filtro secador foi mantido sob vácuo a 95±2°C por quase oito horas, seguido pela descarga do sólido por meio de uma capela de luvas e embalado nos contêineres estéreis e, se necessário, transferido para um aparelho micronizador colocado em uma capela de luvas.

A qualidade microbiológica do lote foi verificada executando-se teste de esterilidade e análise de endotoxinas bacterianas em amostras representativas dos lotes de acetona de triamcinolona e monitorando-se criticamente o ambiente de produção. A tabela a seguir mostra dados que aceitam a garantia de esterilidade dos lotes produzidos. Cada lote é estéril e com baixo conteúdo de endotoxinas bacterianas, e o ambiente crítico de produção está de acordo com a classe A.

Resultados de Acetona de Triamcinolona

Etapa de produção	Lotes nº	Análise de lotes		Monitoramento ambiental		
		Teste de esterilidade	Endotoxinas bacterianas EU/mg	Contaminação por ar cfu/m <sup>3</sup>	Contaminação da superfície cfu/lâmina	Equipe cfu/Luvas
micronizado	6120S090 506	estéril	<2,2	<1	<1	<1
seco	30612091 306	estéril	<2,2	<1	<1	<1

	30612091 406	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612091 506	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612091 606	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612091 706	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612091 806	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
microni zado	6120S090 107	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
seco	30612090 107	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612090 207	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612090 307	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612090 407	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612090 507	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612090 707	esté ril	<2,2	<1	<1	<1
	30612090 807	esté ril	<2,2	<1	<1	<1

**Exemplo 2: Produção de Acetonida de Triamcinolona sólida estéril:**

Foram carregados 29 L de água apirogênica no reator de dissolução, transferidos por meio de um filtro de membrana (cartucho de esterilização ultipor Nylon66) em um segundo reator, adequado para precipitação. A água foi aquecida a 80±2°C. Foi acrescentado 0,5 kg de Acetonida de Triamcinolona no reator de dissolução e, em seguida, 2,6 L

de DMF foram acrescentados. A suspensão foi aquecida a 75±5°C com agitação até a dissolução completa, e a solução foi mantida na mesma temperatura. A solução foi transferida por meio de três filtros de membrana para um segundo reator, adequado para cristalização e precipitação. Os filtros foram lavados com 1 L de DMF, e a suspensão foi mantida a 80±2°C por não menos do que 1 hora em agitação.. Em seguida, a suspensão foi filtrada em um filtro secador, e o sólido foi lavado duas vezes com 10 L de água apirogênica pré-aquecida. Em seguida, o filtro secador foi mantido sob vácuo a 95±2°C por 12-24 horas, seguido pela descarga do sólido por meio de uma capela de luvas e embalado nos contêineres estéreis e, se necessário, transferido para um aparelho micronizador colocado em uma capela de luvas. O resultado foi de cerca de 480 gramas.

A qualidade microbiológica do lote foi verificada executando-se teste de esterilidade e análise de endotoxinas bacterianas em amostras representativas dos lotes de acetona de triamcinolona e monitorando-se criticamente o ambiente de produção. A tabela a seguir mostra dados que aceitam a garantia de esterilidade dos lotes produzidos. Cada lote é estéril e com baixo conteúdo de endotoxinas bacterianas, e o ambiente crítico de produção está de acordo com a classe A.

25 Resultados de Acetonida de Triamcinolona

Etapa de produção	Lotes nº	Análise de lotes		Monitoramento ambiental		
		Teste de esterilidade	Endotoxinas bacterianas EU/mg	Contaminação por ar cfu/m <sup>3</sup>	Contaminação da superfície cfu/lâmina	Equipamentos cfu/Luvas
microni		esté	<2,2	<1	<1	<1

zado		ril				
seco		esté ril	<2,2	<1	<1	<1
		esté ril	<2,2	<1	<1	<1
		esté ril	<2,2	<1	<1	<1
		esté ril	<2,2	<1	<1	<1
		esté ril	<2,2	<1	<1	<1
		esté ril	<2,2	<1	<1	<1

**Exemplo 3: Produção de Acetato de Medroxiprogesterona sólida estéril:**

Foi acrescentado 1 kg de Acetato de Medroxiprogesterona no reator de dissolução e, em seguida, 2,5 L de Dioxano foram acrescentados. A suspensão foi aquecida a  $80\pm 5^{\circ}\text{C}$  com agitação até a dissolução completa, e a solução foi mantida na mesma temperatura. A solução foi transferida por meio de um filtro de membrana (cartucho de esterilização ultipor Nylon66) para um segundo reator, adequado para cristalização e precipitação. Os filtros foram lavados com Dioxano pré-aquecido (0,3 L,  $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ ). Foi carregado 1,3 L de água apirogênica ao reator da dissolução e aquecido a  $80\pm 5^{\circ}\text{C}$  e, em seguida, transferido por meio dos três filtros de membrana para um segundo reator, adequado para precipitação. Depois de 10 minutos foram carregados 4 L de água apirogênica ao reator da dissolução e aquecido a  $80\pm 5^{\circ}\text{C}$  e, em seguida, transferido por meio dos três filtros de membrana para um segundo reator. A suspensão foi mantida a  $80\pm 5^{\circ}\text{C}$  por não menos de 1 hora com agitação. Em seguida, a suspensão foi filtrada em um filtro secador, e o sólido foi lavado duas vezes com 1,5 L de água apirogênica pré-

aquecida(80±5°C). Em seguida, o filtro secador foi mantido sob vácuo a 90±2°C por 12-24 horas, seguido pela descarga do sólido por meio de uma capela de luvas e embalado nos contêineres estéreis e, se necessário, transferido para um  
5 aparelho micronizador colocado em uma capela de luvas. O resultado foi de cerca de 960 gramas.

**Exemplo 4: Produção de Acetato de Medroxiprogesterona sólida estéril:**

Foi acrescentado 1 kg de Acetato de  
10 Medroxiprogesterona no reator de dissolução e, em seguida, 3 L de DMA foram acrescentados. A suspensão foi aquecida a 80±5°C com agitação até a dissolução completa, e a solução foi mantida na mesma temperatura. A solução foi transferida por meio de um filtro de membrana (cartucho de  
15 esterilização ultipor Nylon66) para um segundo reator, adequado para cristalização e precipitação. Os filtros foram lavados com DMA pré-aquecido (0,3 L, 80±5°C). Foi carregado 1,2 L de água aprotogênica ao reator da dissolução e aquecido a 80±5°C e, em seguida, transferido por meio dos  
20 três filtros de membrana para um segundo reator, adequado para precipitação. Depois de 10 minutos foram carregados 5 L de água aprotogênica ao reator da dissolução e aquecido a 80±5°C e, em seguida, transferido por meio dos três filtros de membrana para um segundo reator. A suspensão foi mantida  
25 a 80±5°C por não menos de 1 hora com agitação. Em seguida, a suspensão foi filtrada em um filtro secador, e o sólido foi lavado duas vezes com 1,5 L de água aprotogênica pré-aquecida(80±5°C). Em seguida, o filtro secador foi mantido sob vácuo a 90±2°C por 12-24 horas, seguido pela descarga  
30 do sólido por meio de uma capela de luvas e embalado nos contêineres estéreis e, se necessário, transferido para um aparelho micronizador colocado em uma capela de luvas.

O resultado foi de cerca de 960 gramas.

**Exemplo 5: Produção de Acetato de Medroxiprogesterona sólida estéril:**

Os mesmos reagentes, solventes, proporções e temperaturas relatados no exemplo 3 foram aplicados, mas a  
5 solução de Dioxano foi filtrada no reator de precipitação já contendo a água apirogênica da precipitação.

Os resultados obtidos são iguais aos do exemplo 3 relatado anteriormente

**Exemplo 6: Produção de Acetato de Medroxiprogesterona sólida estéril:**

Os mesmos reagentes, solventes, proporções e temperaturas relatados no exemplo 4 foram aplicados, mas a  
10 solução de DMA foi filtrada no reator de precipitação já contendo a água apirogênica da precipitação.

Os resultados obtidos são iguais aos do exemplo 4 relatado anteriormente

Reivindicações

1. Um processo para produzir um ingrediente farmacêutico ativo (API, Active Pharmaceutical Ingredient) sólido estéril embalado micronizado em uma caixa fechada ou isolada de fluxo de ar laminar (LAF, Laminar Air Flow), caracterizado pelas etapas de a) fornecimento de uma solução de API, b) filtração da solução; c) precipitação e recuperação da API a partir da solução; d) micronização da API; e e) embalagem da API, em que pelo menos as etapas d) e e) sejam executadas em uma caixa fechada ou isolada de LAF.
2. O processo da reivindicação 1, caracterizado pelas etapas c), d) e e) serem executadas em uma caixa fechada ou isolada de LAF.
3. O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por todas as etapas, com exceção da etapa a), serem executadas em condições assépticas.
4. O processo da reivindicação 3, caracterizado pelas condições assépticas estarem dentro de uma caixa fechada ou isolada de LAF estéril.
5. O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo API ser um API de alta potencialidade usado nas composições de inalação, que são usados em composições parenterais e esteróides.
6. O processo da reivindicação 6, caracterizado pelo API de alta potencialidade usado em composições de inalação ser Tiotrópio ou ciclesonida.
7. O processo da reivindicação 5, caracterizado pelo API ser um glucocorticosteróide.
8. O processo da reivindicação 7, caracterizado pelo glucocorticosteróide ser selecionado do grupo que consiste em Traimcinolone Acetonida, Medorxiprogesterona Acetato, Dexametasona Base, Budesonida e Metilprednisolone Acetato.

9. O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pela solução do API ser preparada ao se dissolver o API em um solvente.
10. O processo da reivindicação 9, caracterizado pelo  
5 solvente ser um solvente polar.
11. O processo da reivindicação 10, caracterizado pelo solvente ser selecionado do grupo que consiste em alcoóis, acetona, dimetilformamida (DMF), DMSO, Dioxano, Dimetil acetamida, suas misturas com água e água pura.
- 10 12. O processo da reivindicação 11, caracterizado pelo API ser triamcinolone acetonida, e o solvente ser uma mistura de acetona e água.
13. O processo de qualquer uma das reivindicações de 9 a 11, caracterizado pela mistura do API e do solvente ser  
15 aquecida para dissolver o API no solvente.
14. O processo da reivindicação 13, caracterizado pela mistura do API e do solvente ser aquecida a uma temperatura de cerca de 35°C a cerca de 55°C.
15. O processo da reivindicação 13, caracterizado pelo API  
20 ser triamcinolone acetonida e ser dissolvido em uma mistura de acetona e água, aquecendo a mistura a uma temperatura de cerca de 45°C a cerca de 50°C.
16. O processo de qualquer reivindicação anterior, caracterizado pela filtração consistir em filtração por  
25 meio de uma ou mais membranas e pelo menos uma delas ser uma membrana de esterilização.
17. O processo da reivindicação 16, caracterizado pela filtração ser executada em uma caixa fechada ou isolada de LAF.
- 30 18. O processo da reivindicação 16 ou 17, caracterizado pela membrana ser selecionada de uma membrana de politetrafluoretileno (PTFE), uma membrana de polivinilideno fluoreto (PVDF) e uma membrana de náilon 6,6.

19. O processo de qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado pela filtragem consistir em pelo menos duas filtrações consecutivas.

20. O processo da reivindicação 19, caracterizado pela  
5 filtração consistir em três filtrações consecutivas.

21. O processo da reivindicação 20, caracterizado pela primeira filtração ser uma pré-filtragem usada para esterilização, a segunda filtração ser através de uma membrana de politetrafluoretileno (PTFE) e a terceira  
10 filtração ser através de um polivinilideno fluoreto (PVDF) ou membrana de náilon de grau de filtração.

22. O processo de qualquer uma das reivindicações de 16 a 21, caracterizado pela filtração ser executada na mesma temperatura em que a solução do API é obtida dissolvendo-se  
15 o API em um solvente.

23. O processo de qualquer reivindicação anterior, caracterizado pela precipitação do API ser induzida por uma etapa selecionada do grupo que consiste em: concentração do filtrado, adição de um anti-solvente ao filtrado,  
20 resfriamento do filtrado e sua combinação.

24. O processo da reivindicação 23, caracterizado pela etapa de concentração ser executada na mesma temperatura em que a etapa de filtração é executada.

25. O processo da reivindicação 23 ou da reivindicação 24, caracterizado pela precipitação do API consistir na  
25 concentração do filtrado e resfriamento do filtrado concentrado a uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 20°C.

26. O processo da reivindicação 25, caracterizado pelo  
30 resfriamento ser executado por um período de cerca de 15 minutos a cerca de 4 horas.

27. O processo da reivindicação 23, caracterizado pelo anti-solvente ser água.

28. O processo da reivindicação 27, caracterizado pelo API cristalizar a partir do filtrado.

29. O processo da reivindicação 28, caracterizado pelo API ser triamcinolone acetona e a água anti-solvente ser acrescentada a uma temperatura de cerca de 60°C a cerca de 90°C.

30. O processo da reivindicação 29, caracterizado pela água anti-solvente ser acrescentada a uma temperatura de cerca de 75°C a cerca de 85°C.

31. O processo de qualquer reivindicação anterior, caracterizado pela recuperação do API precipitado consistir na filtração através de um filtro secador ou centrífuga secadora.

32. O processo da reivindicação 31, caracterizado pela filtração ser feita através de um filtro secador e consistir na secagem do API recuperado no filtro secador.

33. O processo da reivindicação 32, caracterizado pela secagem consistir em uma etapa selecionada do grupo que consiste em: aquecimento do API recuperado, redução da pressão no filtro secador e sua combinação.

34. O processo da reivindicação 33, caracterizado pelo aquecimento ocorrer a uma temperatura de cerca 30°C a cerca de 97°C.

35. O processo da reivindicação 34, caracterizado também pelo resfriamento do API ser seco a uma temperatura de cerca de 15°C a cerca de 35°C.

36. O processo da reivindicação 34, caracterizado pelo API ser triamcinolone acetona e o aquecimento ser feito a uma temperatura de cerca de 93°C a cerca de 97°C.

37. O processo de qualquer uma das reivindicações de 32 a 35, caracterizado pela embalagem do API recuperado consistir na execução em uma caixa fechada ou isolada de LAF estéril das etapas de descarregamento do filtro secador

e da embalagem do API sólido estéril em contêineres estéreis.

38. O processo de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo processo ser executado em um  
5 aparelho do diagrama na figura 1 ou figura 2.

39. O processo da reivindicação 37, caracterizado pelo aparelho ser esterilizado primeiro.

Figura 1: Aparelho de esterilização.

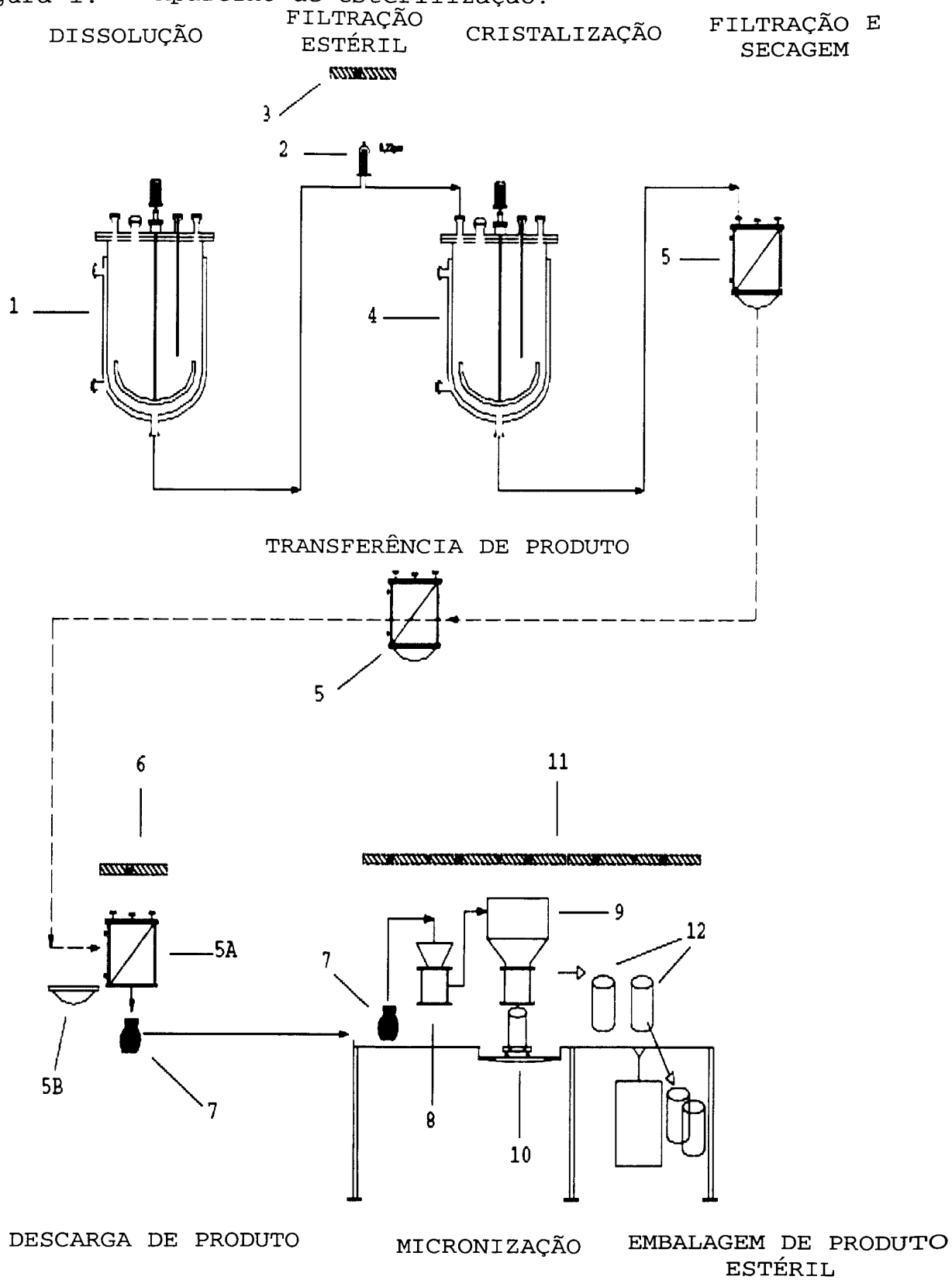
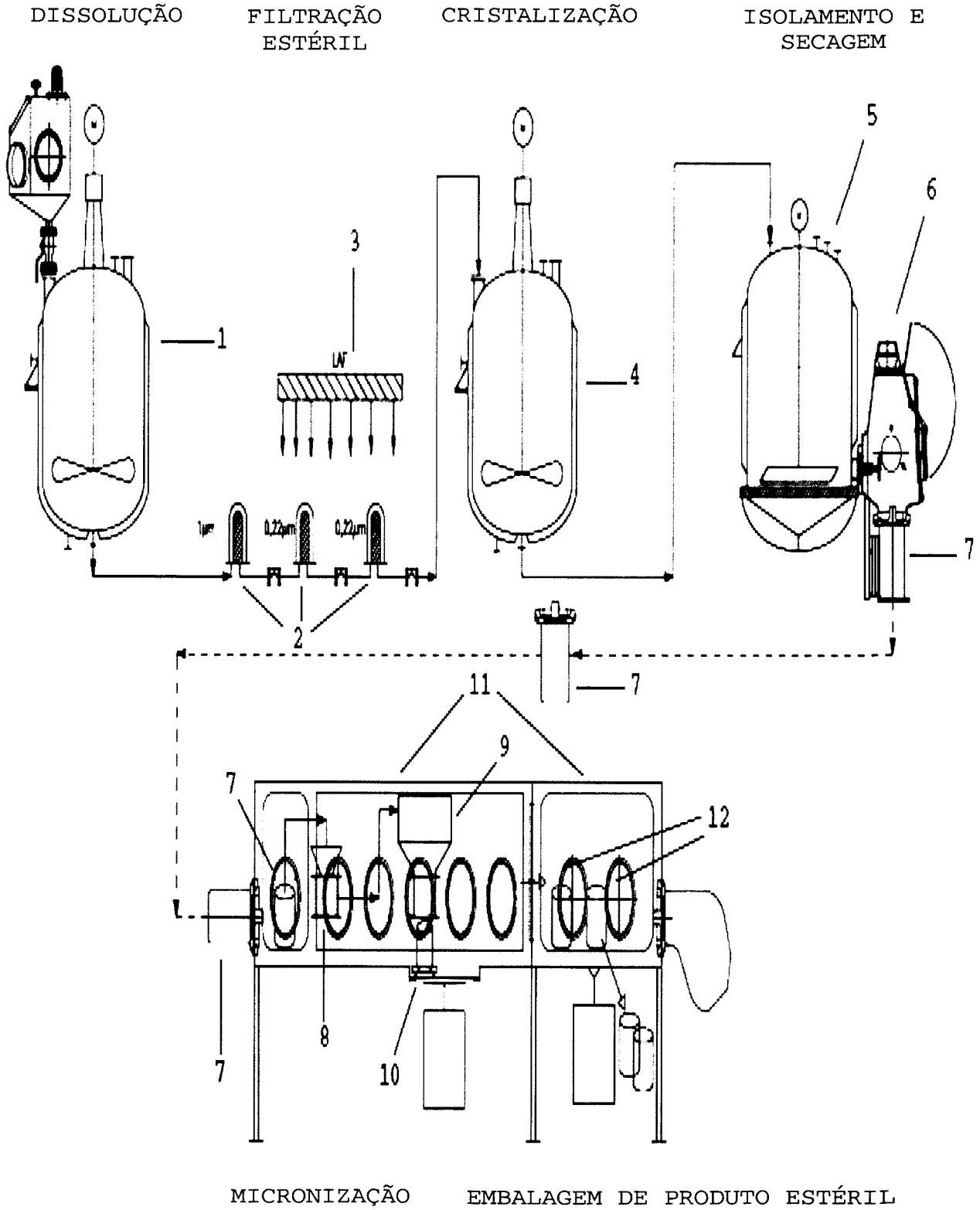


Figura 2: Unidade de produção estéril



Resumo

PROCESSO DE PREPARO DE INGREDIENTE FARMACÊUTICO ATIVO ESTÉRIL SÓLIDO. A presente invenção fornece um método de preparo de um ingrediente farmacêutico ativo sólido estéril embalado, em esteróides estéreis específicos como ácido de glucocorticoesteróide.