



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

(11) PI 1008359-6 B1



(22) Data do Depósito: 11/02/2010

(45) Data de Concessão: 12/01/2021

(54) Título: MÉTODO PARA PRODUZIR PARTÍCULAS DE MEDICAMENTO DE TAMANHO DE PARTÍCULA PEQUENO

(51) Int.Cl.: A61K 9/14; A61K 9/16; A61K 31/00.

(30) Prioridade Unionista: 11/02/2009 DE 102009008478.9.

(73) Titular(es): INSTILLO GMBH.

(72) Inventor(es): AKIF EMRE TÜRELI; BERND PENTH; PETER LANGGUTH; BERND BAUMSTÜMLER.

(86) Pedido PCT: PCT DE2010075015 de 11/02/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/091683 de 19/08/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/08/2011

(57) Resumo: MÉTODO PARA PRODUZIR PARTÍCULAS DE MEDICAMENTO DE TAMANHO DE PARTÍCULAS PEQUENO. As partículas de medicamento de tamanho de partícula pequeno são produzidas pela combinação de um precipitado de solvente-não solvente com um processo de secagem por atomização in situ. Um medicamento é disperso em um solvente miscível em água, em particular etanol, e aquecido em uma linha de alimentação sob pressão até acima do ponto de ebulição do solvente até o fármaco dissolver. Esta solução colide como um jato de líquido fino com um jato de água fino em um microreator permeado por gás, e a névoa fina assim formada vaporiza rapidamente. O solvente orgânico vaporiza primeiro, depois a água. A água pode conter modificadores de superfície.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção: **"MÉTODO PARA PRODUZIR PARTÍCULAS DE MEDICAMENTO DE TAMANHO DE PARTÍCULA PEQUENO".**

DESCRIÇÃO

5 Esta invenção se refere a um método para produzir partículas de medicamento de tamanho de partícula pequeno.

Os pedidos de patente US 2003/0206959, US 5.314.506, US 6.558.435, US 7.041.144, DE 102 14 031, DE 10 2005 017 777, DE 10 2005 053 862, DE 10 2005 011 786 e DE 196 17 085 descrevem uma série de medicamentos que se dissolvem pobremente em água e métodos de obtenção dos fármacos em forma de nanoescala a fim de aumentar sua biodisponibilidade.

O documento WO 00/38811 A1 descreve um aparelho e processo para preparar partículas cristalinas, que envolve a precipitação induzida por radiação ultrassônica.

15 O documento WO 02/055059 A2 descreve um método de preparação de compostos farmacologicamente ativos submicrônicos, que envolve dissolver uma primeira quantidade da substância farmacologicamente ativa em um primeiro solvente orgânico solúvel em água, misturar a solução resultante com um segundo solvente a fim de precipitar a substância farmacologicamente ativa, e semear a primeira solução ou o segundo solvente ou a mistura da solução com o segundo solvente.

20 O documento US 2004/0173139 A1 descreve um dispositivo e processo para cristalizar um composto por meio de cavitação hidrodinâmica.

O documento EP 1 652 515 A1 revela um método de produção de ultramicropartículas, que envolve primeiro dissolver uma substância em um bom solvente, então misturar a solução com um segundo solvente em que a substância se dissolve pobremente, e finalmente submeter a mistura resultante a emulsificação sob uma pressão especificada.

O objeto desta invenção foi proporcionar um método de produção de partículas ainda menores.

30 Este método se refere à produção dos fármacos descritos no presente documento e mencionados por nome, mas não é limitado a estes. Pode ser usado com todos os outros medicamentos que se dissolvem pobremente em água.

As partículas da invenção são obtidas pela combinação de uma precipitação de fármaco solvente/não solvente com uma vaporização por atomização *in situ* do solvente na presença de um modificador de superfície.

35 Para esta finalidade, o medicamento é primeiro dissolvido em um solvente orgânico miscível em água tal como etanol, e um modificador de superfície é então dissolvido na solução.

Uma bomba é usada para injetar a solução via um cano sob pressão elevada de até

mais de um bar, melhor até mais de 10 bar, ainda melhor até mais de 50 bar, através de um bico no reator de precipitação. O bico do reator de precipitação serve simultaneamente como válvula de regulação de pressão. O cano de fornecimento, ou linha de alimentação, pode ser aquecido a partir do exterior, por meio de um aquecedor de resistência elétrica ou por um banho de aquecimento, a dita linha de alimentação preferivelmente sendo de configuração espiral.

Uma segunda bomba é usada para injetar o não solvente – preferivelmente água – da mesma maneira via um cano e sob pressão elevada através de um segundo bico no reator de precipitação. Esta linha de alimentação, também, pode ser aquecida a partir do exterior, por meio de um aquecedor de resistência elétrica ou por um banho de aquecimento, a dita linha de alimentação preferivelmente sendo de configuração espiral.

O reator de precipitação é um microreator que é preferivelmente desenhado como descrito no documento EP 1 165 224. O nitrogênio é usado com preferência como gás.

A colisão do fármaco – jato de líquido com um jato de água produz a precipitação do não solvente e a formação de uma névoa fina. Neste sentido, o solvente é vaporizado a partir da mistura de solvente/não solvente praticamente simultaneamente com precipitação no não solvente. Não é necessário que a temperatura da mistura de solvente/não solvente seja maior que a temperatura de vaporização do solvente.

Por causa da alta pressão de resistência dos líquidos na frente dos bicos, as altas velocidades de jato resultantes dos jatos de líquidos colidentes e por este motivo a finura das gotículas de névoa, mas também por causa da temperatura elevada de pelo menos um dos jatos de líquidos e da lavagem adicional do reator com ar, ar morno, ar quente ou, melhor, um gás inerte opcionalmente pré-aquecido tal como nitrogênio, o solvente vaporiza muito rapidamente, contribui para a formação de partículas de fármaco revestidas muito pequenas.

A solução, na forma de um jato de líquido de solvente aquecido fino, é assim feito colidir com pelo menos um segundo aquecido jato de líquido que compreende água em uma atmosfera gasosa.

A velocidade dos jatos de líquidos é usualmente maior que 1 m/s; em uma pressão em excesso de 50 bar, é ainda maior que 50 m/s.

No ponto de colisão dos pelo menos dois jatos, ocorre uma precipitação de solvente/não solvente muito rápida. A mistura rápida causa um nível muito alto de supersaturação e produz um grande número de núcleos, que são subsequenteiramente incapazes de crescer porque somente pouco fármaco dissolvido está disponível.

Amadurecimento de Ostwald, o fenômeno pelo qual partículas menores desaparecem à medida que partículas maiores crescem, não ocorre com o método descrito porque a solubilidade residual necessária das partículas precipitadas na mistura de

solvente/não solvente já foi eliminada pela vaporização *in situ* da fracção de solvente da mistura de solvente/não solvente dentro de um período extremamente curto em seguida à precipitação das partículas.

Em uma modalidade estendida, os medicamentos que são somente moderadamente solúveis no solvente podem ser preparados como uma dispersão e aquecidos até dissolverem antes de serem fornecidos ao reator. Um medicamento pode também ser dissolvido pela passagem do mesmo através de uma linha de alimentação de reator aquecida em que a temperatura do solvente pressurizado aumenta acima do ponto de ebulição do solvente na temperatura ambiente. Este procedimento encurta o período durante o qual fármacos termossensíveis necessitam ser aquecidos.

É vantajoso que o ponto de colisão esteja localizado em uma corrente circulante de gás.

O ponto de colisão está adequadamente localizado em um duto que se alarga na direção do gás circulante. Particularmente, onde pressões mais altas são usadas para formar jatos de líquidos, gotículas de aerossol semelhante a neblina bem pequenas formam a partir dos quais, por causa da sua grande área de superfície, pelo menos as fracções de solvente mais voláteis que vaporizam muito rapidamente, gerando o medicamento como uma dispersão ou, dependendo da temperatura dos líquidos e do gás e dos seus rendimentos, como pó, de uma maneira similar a secagem por atomização.

É vantajoso que a corrente de gás e o microreator, bem como as linhas de alimentação para o solvente e não solvente, sejam aquecidos. A temperatura é selecionada tal que nenhum dano térmico é produzido ao produto farmacêutico.

O tamanho de partícula mínimo obténível com este método é substancialmente menor que os tamanhos de partícula obténíveis com os métodos do estado da técnica

Álcool etílico ou acetona são bem adequadas como solventes. No entanto, outros solventes miscíveis em água voláteis tais como metanol, isopropanol ou tetrahydrofurano são também possíveis.

Reatores altamente apropriados incluem aqueles descritos no documento DE 10 2005 048 201. No entanto, outros "reatores de jato livre" onde jatos de líquidos livres colidem em uma zona gasosa podem também ser considerados.

É também possível, mas usualmente menos favorável, que os jatos não colidam diretamente, mas impinjam nas paredes da câmara de uma câmara permeada por gás e para serem misturados por meio da turbulência resultante.

Os gases adequados incluem todos os elementos gasosos, especialmente gases inertes, mas também ar seco, nitrogênio ou dióxido de carbono.

A FIG. 1 mostra a estrutura do dispositivo de acordo com a invenção. 1: fornecimento de gás, 2: banho de água, 3: tanque de solvente, 4: linhas de alimentação, 5:

bomba, 6: filtro, 7: reator, 8: tanque de coleta, 9: tanque de anti-solvente

Modalidades

Exemplo 1

5 O ingrediente ativo gliclazida e o polímero Eudragit S100 foram dissolvidos em metanol para dar uma concentração global de 2 mg/ml e uma razão de polímero:fármaco de 200:1. Para preparar as nanopartículas, uma pressão de operação de 0,1 bar foi estabelecida para a corrente de gás nitrogênio, taxas de fluxo de 0,5, 2,5 e 10 ml/min estabelecidas para o metanol que contém fármaco e polímero, e uma taxa de fluxo de 10 ml/min para a água usada como anti-solvente.

10 Altos níveis de carga de fármaco (92,0, 97,6%) foram obtidos com a razão de polímero:fármaco estabelecida em 200 e uma taxa de fluxo de anti-solvente:solvente de mais de 5.

Exemplo 2

15 As nanopartículas foram preparadas como descrito no exemplo 1, mas usando danazol como fármaco, ftalato de hidroxipropil metilcelulose como polímero e acetona como solvente. Altos níveis de carga de fármaco de até 100% foram obtidos por meio da seleção de uma razão de polímero:fármaco de 20, independente da razão de taxa de fluxo de anti-solvente:solvente.

Exemplo 3

20 As nanopartículas foram preparadas como descrito no exemplo 1, mas com uma razão de polímero:fármaco de 200 a temperaturas de 40, 60, 60 e 100°C e pressões de operação de nitrogênio de 0,1 bar e 1 bar. Foi observado que o aumento da temperatura ou pressão levou a um aumento no tamanho de nanopartículas. Foi possível produzir nanopartículas que variam em tamanho desde 205 até 756 nm por meio da variação destes parâmetros.

Exemplo 4

30 As nanopartículas foram preparadas como descrito no exemplo 2, mas com uma razão de polímero:fármaco de 20 a temperaturas de 40, 60, 60 e 100°C e pressões de operação de nitrogênio de 0,1 bar e 1 bar. Foi observado que o aumento da temperatura ou pressão levou a um aumento no tamanho de nanopartículas. Foi possível produzir nanopartículas que variam em tamanho desde 30 até 275 nm por meio da variação destes parâmetros.

Exemplo 5

35 As nanopartículas foram preparadas como descrito no exemplo 1 usando uma razão de polímero:fármaco de 200 e concentrações de sólidos totais diferentes de 2, 3, 5 e 8 mg/ml em metanol, acetona ou tetrahidrofurano. Foi observado que o aumento do conteúdo de sólidos totais levou a um aumento no tamanho de nanopartículas. Com os diferentes

solventes, o tamanho de partícula médio aumentou na ordem MeOH>THF>acetona. Foi possível produzir nanopartículas que variam em tamanho desde 70 até 300 nm por meio da variação destes parâmetros.

Exemplo 6

- 5 As nanopartículas foram preparadas como descrito no exemplo 2 usando uma razão de polímero:fármaco de 50 e concentrações de sólidos totais diferentes de 3, 5 e 8 mg/ml em misturas de acetona:etanol 50:50 (p/p) ou etanol:água 90:5 (p/p). Foi observado que o aumento do conteúdo de sólidos totais levou a um aumento no tamanho de nanopartículas. Com as diferentes misturas de solvente, o tamanho de partícula médio
- 10 aumentou na ordem EtOH:água>acetona:EtOH. Foi possível produzir nanopartículas que variam em tamanho desde 38 até 325 nm por meio da variação destes parâmetros.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a produção de partículas de drogas farmacêuticas de pequeno tamanho de partícula, **caracterizado** pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

- dissolver partículas de drogas farmacêuticas e um polímero em um solvente miscível em água, à razão polímero: drogas farmacêuticas entre 20:1 e 200:1;
- bombear a dispersão assim preparada sob pressão elevada através de uma linha de transporte de dispersão na extremidade da qual um bico que funciona como um regulador de pressão está localizado;
- dissolver as partículas de droga ao aquecer a linha de transporte a uma temperatura superior ao ponto de ebulição do solvente à pressão normal para criar uma solução da droga;
- passagem da solução da droga através do bico de um reator de precipitação/secagem por pulverização, sendo utilizada uma bomba para injetar a solução via um cano sob pressão elevada de até mais de 0,1 MPa (1 bar), melhor até mais de 1 MPa (10 bar), melhor ainda até mais de 5 MPa (50 bar), através do bico no reator de precipitação;
- colisão do jato líquido da solução da droga com um jato líquido formado por outro bico do reator de precipitação/secagem por pulverização, este último jato consistindo em água ou uma solução aquosa;
- manutenção de uma atmosfera gasosa no ponto de colisão dos jatos líquidos, através do fornecimento de gás para desobstruir a zona de precipitação ou por pelo menos vaporização parcial do solvente e da água na zona de colisão como um resultado da queda de pressão após a passagem dos jatos através dos respectivos bicos, ou onde um reator de jato livre é usado, por remoção da dispersão baseada em gravidade da névoa de dispersão;
- mistura extremamente rápida devido à mistura que ocorre sob a forma de jatos coletores em atmosfera gasosa com um tempo de mistura inferior a 100 ms, de preferência inferior a um ms; e
- formação de núcleos nanoparticulados por precipitação solvente/não-solvente muito rápida controlada por difusão no ponto de colisão e a zona de mistura tipo placa dos jatos líquidos em atmosfera gasosa, de modo que uma faixa de tamanho de partícula de 30 nm a 756 nm é alcançada.

2. Método de acordo com reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a linha de transporte de dispersão tem uma entrada alimentada por bomba adicional para solvente puro, a temperatura do solvente sendo superior ao ponto de ebulição do solvente à pressão normal e superior à temperatura da linha de transporte de dispersão, assim causando solução rápida das partículas remanescentes dispersas ainda não dissolvidas na dispersão sendo transportada e reduzindo o tempo durante o qual a droga está sob estresse térmico.

3. Método de acordo com reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o último jato consiste em uma solução aquosa contendo constituintes biocompatíveis que modificam a superfície das partículas ultrafinas formadas durante a precipitação.

