REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0509482-8

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0509482-8

(22) Data do Depósito: 29/03/2005

(43) Data da Publicação do Pedido: 20/10/2005

(51) Classificação Internacional: A61K 31/5415; A61K 47/69; C08B 37/16; B82Y 5/00.

(52) Classificação CPC: C08B 37/0015; A61K 31/5415; A61K 47/6951; B82Y 5/00.

(30) Prioridade Unionista: FR 0403450 de 01/04/2004; FR 0411201 de 21/10/2004.

(54) Título: COMPLEXO DE INCLUSÃO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPLEXO DE INCLUSÃO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(73) Titular: PIERRE FABRE MEDICAMENT, Companhia Francesa. Endereço: 45 Place Abel Gance, 92100 Boulogne-Billancourt, FRANÇA(FR)

(72) Inventor: BERNARD FREISS; FLORENCE MARCIACQ; HUBERT LOCHARD.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 11/12/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 11/12/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“COMPLEXO DE INCLUSÃO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPLEXO DE INCLUSÃO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

[0001] A presente refere-se a um processo de preparação de compostos de inclusão solúveis pela tecnologia de fluidos densos sob pressão, particularmente a de CO_2.

[0002] Numerosas substâncias ativas, notadamente de interesse no domínio farmacêutico, apresentam uma solubilidade muito baixa ou são insolúveis em água e consequentemente nos líquidos biológicos. Isto implica uma fraca biodisponibilidade destas substâncias ativas e um forte aumento de doses administradas aos pacientes para atingir o objetivo terapêutico fixado e, portanto, um acréscimo de possíveis efeitos secundários ligados aos tratamentos médicos.

[0003] As propriedades farmacocinéticas de uma substância dada dependem, entre outros, da afinidade de sua superfície de contato para o solvente considerado, a saber a água no caso do domínio farmacêutico. O aumento da superfície específica dos pós permite melhorar sua velocidade de dissolução. Ora, a biodisponibilidade de princípios ativos pode ser consideravelmente aumentada se sua velocidade de dissolução for melhorada. Também, a formação de complexos moleculares compostos de uma ou de várias substâncias ativas e de uma ou várias moléculas hospedeiras cuidadosamente escolhida(s) por sua forte solubilidade nos líquidos biológicos pode, portanto, permitir aumentar a dissolução da ou das substâncias ativas nos líquidos biológicos.

[0004] No domínio farmacêutico, existe um determinado número de patentes e de publicações relativas à formação de complexos à base de ciclodextrina, em presença de um agente de interação com o complexo. Mesmo assim, a maior parte dos documentos não propõem processos industriais, mas sobretudo o estudo da melhora da solubilidade de um complexo substância ativa/ciclodextrina pelo lado do agente de interação com o complexo. Trata-se, com efeito, de uma enumeração de agentes de interação com o complexo testados para um mesmo princípio ativo, e resultados analíticos observados. Assim, existem poucos documentos propondo uma complexação em meio supercrítico.

[0005] Os documentos descrevendo processos de complexação com uma ciclodextrina por fluido supercrítico são os seguintes:

[0006] Com o fim de fixar as moléculas voláteis por inclusão, Kamihira M. et al (J. of Fermentation and Bioengineering, vol. 69, no. 6, 350- 353, 1990) descrevem um processo de extração de compostos aromáticos e de coleta por inclusão nas ciclodextrinas. O geraniol e o óleo de mostarda são, assim, extraídos por um fluido sob pressão, depois vaporizados em modo dinâmico em um segundo reator contendo ciclodextrinas. A influência dos diferentes parâmetros é estudada por medida da taxa de inclusão dos compostos aromáticos nas ciclodextrinas. Todavia, a etapa de inclusão é realizada em modo dinâmico e não estático. Assim, a aplicação reivindicada pelos autores é bem diferente, porque se trata e fixação de moléculas voláteis por inclusão. Por fim, este processo não é empregado com os fluidos supercríticos, mas com os gases sob pressão.

[0007] Van Hees et al (Pharmaceutical Research, vol. 16, no. 12, 1999) descrevem em sua publicação um processo de inclusão de Piroxicam comercial em β-ciclodextrinas por CO_2 supercrítico. O piroxicam sendo um anti-inflamatório não esteroidiano pouco solúvel em água, sua inclusão nas β-ciclodextrinas deve permitir aumentar a solubilidade em água. O processo consiste em colocar uma mistura de Piroxicam e de β-ciclodextrinas (relação molar 1/2,5) em uma autoclave pressurizada, deixada em modo estático. Após despressurização, a mistura obtida é triturada e homogeneizada. O complexo é em seguida secado antes da caracterização por

DSC (calorimetria de varredura diferencial)

Técnica da solubilidade diferencial

Métodos espectroscópicos

[0008] Estas análises permitem concluir quanto à taxa de complexação de Piroxicam com a β-ciclodextrina. Não é mencionada a importância de um agente de interação com o complexo sobre a dissolução do complexo assim obtido. Assim, nenhum agente de difusão foi usado na etapa de formação do complexo por CO_2 supercrítico em modo estático.

[0009] O pedido de patente WO 03/043604 descreve um processo de preparação de complexo molecular de substância ativa em moléculas hospedeiras. O processo emprega uma etapa de difusão molecular por colocação em contato em modo estático, de um fluido denso sob pressão em presença eventual de um agente de difusão: água.

[0010] Todavia, esta etapa é seguida por uma etapa obrigatória de lavagem por CO_2 supercrítico. Além disso, nenhum agente de interação com o complexo foi usado.

[0011] Diferentes documentos fazem parte da melhora da solubilidade de uma substância ativa por adição de um agente de interação com o complexo (Redenti, E et al, J. of Pharmaceutical Sciences,. vol. 89, 1-8, 2000). A solubilidade da substância ativa sozinha, da substância ativa em presença do agente de interação com o complexo, do complexo binário substância ativa/ciclodextrina e, por fim, do complexo ternário substância ativa/ ciclodextrina /agente de interação com o complexo é estudada. Todavia, nenhum dos processos descritos usada CO_2 supercrítico, nem particularmente uma etapa de difusão molecular em modo estático usando um agente de difusão.

[0012] Assim, Buvári- Barcza et al, (J. of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, vol. 42, 209- 212, 2002) estudam a solubilidade de complexos ácido benzóico/ β-ciclodextrina e benzeno/ β-ciclodextrina em presença de ácido acético. A solubilidade do complexo benzeno β-ciclodextrina é independente da concentração em ácido acético enquanto que a do complexo ácido benzóico/ β-ciclodextrina cresce com a concentração em ácido acético. A interpretação dos autores é a seguinte: no complexo ternário molécula / β-ciclodextrina / ácido acético, as ligações hidrogênio em potencial entre a molécula e a cavidade interna da ciclodextrina são promotores de outras interações no exterior da ciclodextrina.

[0013] Do mesmo modo, Mura et al (J. of inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, vol. 39, 131-138, 2001) medem a solubilidade de econazol em presença de ciclodextrinas (α, β, γ-, hidroxipropil- β-ciclodextrinas) e de hidroxiácidos (ácidos tartárico, cítrico, glucônico, málico e láctico). Os complexos ternários são preparados

por mistura física ou trituração de 3 compostos, co-evaporação ou liofilização de uma solução contendo os 3 compostos. A formação de complexo ternário é seguida por DSC. Somente a liofilização permite obter um perfil DSC não apresentando mais o pico de fusão de econazol.

[0014] Os autores concluem ao efeito sinergístico observado no complexo ternário, porque as solubilidades observadas são de até 20 vezes mais elevadas que a de um complexo binário econazol/ ciclodextrina.

[0015] Os mesmos autores (Int. J. Of Pharmaceutics, vol. 260, 293- 302, 2003) estudaram igualmente os complexos ternários de tipo naproxen/ hidroxipropil-β - ciclodextrina/ aminoácido. Os complexos citados são preparados seja por co-trituração, seja por co-evaporação de uma solução água/ etanol contendo os 3 compostos.

[0016] Piel et al (J. of Pharmaceutical Sciences,. vol. 86-4, 475- 480, 1997) apresentam um estudo de solubilidade de um complexo nimesulide/ L-lisina/ β ou γ-ciclodextrina obtido por secagem por pulverização ou evaporação. A solubilidade do complexo ternário é, de acordo com o pH da solução, de até 3600 vezes maior que a de nimesulide sozinho. Ai, ainda, os autores falam de um efeito sinergístico da ciclodextrina e da L-lisina.

[0017] Fenivesy et al (Proceedings of the 7th International Cyclodextrins Symposium, 414- 418, 1994) se interessam na complexação de substâncias ativas terfenadina, domperidona, e astemizol com a hidroxipropil- β-ciclodextrina em presença de hidroxiácidos.

[0018] Duas patentes (EP 0 991 407 e EP 1 018 340) descrevem a preparação de complexos ternários substâncias ativas/ agente de interação com o complexo/ciclodextrina. Os processos empregados são a malaxagem (amassamento), a secagem por pulverização (spray- drying), a evaporação ou a liofilização. O processo consiste seja em preparar o complexo do sal da substância ativa, seja em colocar em contato simultaneamente os 3 compostos durante o processo.

[0019] Uma patente (EP 0153998 A2) depositada por Chiesi et al descreve a

preparação de complexos de piroxiam e de beta-ciclodextrina em presença notadamente de uma solução amoniacal. Todavia, o processo usado não é empregado com CO_2 supercrítico.

[0020] Os dois únicos documentos tratando da preparação de complexo por CO_2 supercrítico em presença de agente de interação com o complexo são os seguintes:

[0021] Seguindo o mesmo método que o descrito previamente (Pharmaceutical Research, vol. 16, no. 12, 1999), Van Hees et al, ((J. of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, vol. 44, pag. 271- 274, 2002) descrevem a utilização de um agente de interação com o complexo, a L-lisina ou o trometamol, na preparação de um complexo Piroxicam/ β-ciclodextrina por CO_2 supercrítico.

[0022] A utilização de L-lisina ou de trometamol permite, ao mesmo, tanto aumentar a taxa de inclusão de piroxicam na beta-ciclodextrina como melhorar a dissolução do complexo formado.

[0023] A caracterização é feita por:

DSC (calorimetria de varredura diferencial)

Técnica da solubilidade diferencial

Cinética de dissolução em meio tamponada

[0024] Todavia, nenhum agente de difusão foi usado no curso desta etapa.

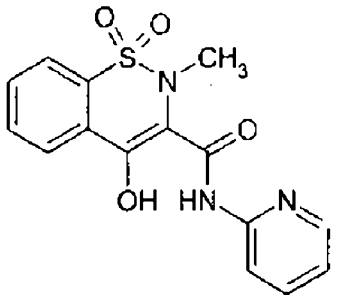
[0025] V. Barillaro et al (Proceedings of the 6th. International Symposium on Supercritical Fluids, Versailles, p. 1897- 1902, 2003) focalizaram, com vantagem, a melhora que poderia trazer o suprimento de um agente ácido de interação com o complexo para aumentar a taxa de inclusão de Miconazol nas ciclodextrinas. Diferentes agentes de interação com o complexo (ácido málico, maleico, fumárico, cítrico) assim como diferentes ciclodextrinas (beta-ciclodextrina, HP- beta-ciclodextrina, γ -ciclodextrina, HP-γ - ciclodextrina) foram usadas.

[0026] Todavia, a etapa de inclusão é realizada em modo dinâmico e não estático.

[0027] Nos dois documentos citados acima, é importante portanto notar que a complexação por fluidos supercríticos é efetuada sobre a mistura ternária substância ativa/ agente de interação com o complexo/ ciclodextrina e que, assim, o agente de

interação com o complexo não é a arginina.

[0028] A molécula de piroxicam, representada abaixo, possui uma função enol e um ciclo piridina podem ser salificados ou não de acordo com o valor de pH do meio de dissolução.



[0029] Wiseman et al (Arzneim. – Forsch / Drug Res. 26 (7), 1976, 1300 – 1303) determinaram na mistura dioxano: água 2:1 (v/v) o valor de pKa da função enol (pKa ^2) e do ciclo piridina (pKa ~ 6,3).

[0030] De acordo com o valor do pH do meio de dissolução, a molécula de piroxicam (PX) irá existir portanto sob diferentes formas, a saber:

pH < 2

- o ciclo piridina é protonado em íon piridínio (NH+).
- a função enol não é ionizada (-OH)

2 < pH < 7

- o ciclo piridina é protonado (NH^+)
- a função enol é ionizada em enolato (OH^-).

[0031] Esta é a estrutura zwitteriônica do piroxicam. Em termo de conformação molecular, a estrutura zwitteriônica é plana. Esta planeidade resulta de ligações hidrogênio intramoleculares entre o ânion enolato e o grupo amida, de um lado, depois a função carbonila e o cátion piridínio, por outro lado.

pH > 7

- a função enol é ionizada (O-)
- o ciclo piridina não é protonado (N).

[0032] Os inventores descobriram, de modo surpreendente, que a separação das etapas de complexação e a adição de agente de interação com o complexo permite

melhorar sensivelmente as propriedades físicas-químicas do complexo assim obtido. Além disso, eles notaram igualmente que a utilização de arginina como agente de interação com o complexo, quando a substância ativa é o piroxicam, permitiria obter complexos tendo as propriedades as mais interessantes.

[0033] O objetivo é melhorar a dissolução in vivo de uma substância ativa insolúvel em água, e isto, incluindo a substância ativa em um suporte poroso solúvel, depois modificando as propriedades fisicas-químicas do sistema assim formado.

[0034] A presente invenção refere-se, portanto, a um processo de preparação de um composto de inclusão solúvel compreendendo uma ou várias substâncias ativas pouco solúveis no meio aquoso incluídos em uma ou várias moléculas hospedeiras, caracterizado em que ele compreende as etapas sucessivas seguintes:

a. colocação em contato de uma ou várias substâncias ativas com uma ou várias moléculas hospedeiras,
b. realização de uma etapa de difusão molecular por colocação em contato, em modo estático, de um fluido denso sob pressão com a mistura obtida na etapa (a) em presença de um ou vários agentes de difusão,
c. recuperação do complexo molecular substância ativa – molécula hospedeira assim formado,
d. realização de uma etapa que consiste em acrescentar e misturar um agente de interação com o complexo ao complexo molecular substância ativa – molécula hospedeira,
e. recuperação do composto de inclusão solúvel assim formado.

[0035] No processo de acordo com a presente invenção, não ocorre etapa de lavagem por CO_2 supercrítico entre as etapas (c) e (d).

[0036] Em uma outra forma de realização vantajosa, a etapa (e) é seguida por uma etapa (f) de secagem do composto de interação solúvel, com vantagem entre 60°C e 80ºC e de modo vantajoso durante uma noite.

[0037] O processo de acordo com a presente invenção é, assim, constituído por um encadeamento de duas fases que são:

- a formação de um complexo de inclusão entre uma substância ativa e uma molécula hospedeira em meio supercrítico (etapas (a), (b) e (c)),
- a "fixação" de modo não covalente de um agente de interação com o complexo sobre o complexo obtido, a fim de melhorar, notadamente, suas propriedades físicas-químicas (etapas (d) e (e)).

[0038] A invenção descreve portanto um processo em cinco etapas.

- As três primeiras etapas ditas de maturação consistem essencialmente em uma fase de difusão molecular em meio denso sob pressão, e notadamente supercrítica permitindo incluir as substâncias ativas nas moléculas hospedeiras, notadamente as ciclodextrinas. O objetivo procurado durante esta fase de difusão é formar complexos de inclusão entre as substâncias ativas e a molécula hospedeira.

[0039] Por "complexo de inclusão" ou "complexo molecular", entende-se no sentido da presente invenção qualquer complexo associando, de modo não covalente, a substância ativa e a molécula hospedeira. Com vantagem, se trata do complexo proveniente da etapa (b) do processo de acordo com a presente invenção.

[0040] Por "composto de inclusão solúvel" entende-se, no sentido da presente invenção, qualquer entidade formada pela associação do agente de interação com o complexo de uma parte e do complexo molecular, por outro lado. Com vantagem, se trata do produto final obtido pelo processo de acordo com a presente invenção.

[0041] Por "agente de interação com o complexo", entende-se, no sentido da presente invenção, qualquer agente orgânico ou mineral melhorando as propriedades físicas-químicas, particularmente as propriedades de solubilização em meio aquoso, do complexo molecular por interações sem ligações covalentes com a substância ativa incluída na molécula hospedeira ou diretamente com o complexo molecular. Com vantagem, o agente de interação com o complexo é um tensoativo, por exemplo o lauril sulfato de sódio ou Tween, um ácido ou uma base. Com vantagem, se trata de um ácido ou uma base. A escolha de um agente ácido ou básico irá depender da natureza ácida ou básica da substância ativa. Assim, preferivelmente, um agente ácido será usado com um complexo molecular contendo

uma substância ativa básica e um agente básico com um complexo molecular contendo uma substância ativa ácida.

[0042] De modo vantajoso, o agente de interação com o complexo é escolhido dentre um aminoácido, um ácido carboxílico, um acetato, um carboxilato, uma amina ou o amoníaco, com vantagem sob forma de solução amoniacal a 28%. De modo ainda mais vantajoso, ele é escolhido dentre o ácido acético, o ácido tartárico, o ácido cítrico, o ácido glucônico, o ácido málico, o ácido láctico, o ácido maleico, o ácido fumárico, a L-lisina, a L-valina, a L-iso-leucina, a L-arginina, o amoníaco. De modo ainda mais vantajoso, se trata de amoníaco.

[0043] Por “fluido denso sob pressão”, entende-se, no sentido da presente invenção, qualquer fluido usado a uma temperatura ou uma pressão superior a seu valor crítico. Com vantagem, trata-se de CO_2 puro ou em mistura com um solvente orgânico classicamente usado pelo versado na arte.

[0044] Por “substância ativa pouco solúvel em um meio aquoso”, entende-se, no sentido da presente invenção, qualquer substância ativa pouco ou não solúvel no meio aquoso e tendo, particularmente, uma solubilidade inferior a, pelo menos, 20 µg/ml. Particularmente, pode-se tratar de um ativo farmacêutico, (pode-se citar, a título de exemplo, os analgésicos, os antipiréticos, a aspirina e seus derivados, os antibióticos, os anti-inflamatórios, os anti-ulcerosos, os anti-hipertensivos, os neurolépticos, os anti-depressivos, os oligonucleotídeos apresentando uma atividade terapêutica, os peptídeos apresentando uma atividade terapêutica e as proteínas apresentando uma atividade terapêutica), cosmética ou nutracêutica. Com vantagem, trata-se de uma substância ativa escolhida no grupo compreendendo os derivados de anilida, os derivados de epipodofillotoxina, o minoxidil, o piroxicam, o ácido valérico, o ácido octanóico, o ácido láurico, o ácido esteárico, o ácido tiaprofênico, o omeprazol, o econazol, o miconazol, o cetoconazol, o astemizol, a ciclobenzaprina, a nimesulida, o ibuprofen, a terfenadina, a domperidona, o naproxen e eflucimibe, com vantagem se trata de piroxicam.

[0045] Por “molécula hospedeira”, entende-se, no sentido da presente invenção, qualquer substância apta a captar as substâncias ativas. Com vantagem, a molécula

hospedeira é escolhida no grupo constituído por polioses e as oses, notadamente as ciclodextrinas e sua mistura. De modo vantajoso, se trata de β-ciclodextrina, da metil- β-ciclodextrina, da γ- ciclodextrina e de hidroxipropil-β-ciclodextrina. Com vantagem, trata-se de β-ciclodextrina.

[0046] As ciclodextrinas são moléculas ditas “caixas” porque elas comportam, no seio de sua estrutura, uma cavidade relativamente rígida e hidrofóbica que permite, às mesmas, aprisionar ou encapsular outras moléculas. O fenômeno de complexação é a resultante de uma multitude de interações (substrato/ solvente, solvente/ solvente e ciclodextrina/ solvente) que conduzem ao estado termodinâmico o mais estável:

(1) as interações de Van der Waals,

(2) as interações hidrofóbicas,

(3) as ligações hidrogênio,

(4) a liberação de moléculas de água com uma energia elevada quando da substituição pela molécula convidada,

(5) a liberação da energia de tensão no seio da molécula de ciclodextrina quando da formação do complexo.

[0047] Com vantagem, o composto de inclusão solúvel consiste na associação do piroxicam, de uma ciclodextrina e da arginina, com vantagem da L-arginina.

[0048] Por “agente de difusão’, entende-se, no sentido da presente invenção, qualquer solvente favorecendo uma interação da substância ativa com a molécula hospedeira.

[0049] Com vantagem, este agente de difusão é selecionado dentre o grupo consistindo de álcoois, cetonas, éteres, ésteres e água com ou sem agente tensoativo e suas misturas. De modo ainda mais vantajoso, trata-se de água.

[0050] Por “modo estático”, entende-se, no sentido da presente invenção, uma reação ou um processo em que todos os reativos são colocados simultaneamente em presença e onde se deixa a reação desenvolver. Por exemplo, na etapa (b) da presente invenção, coloca-se em um autoclave a ou as substância(s) ativa(s), água e CO_2 supercrítico e deixa-se reagir durante várias horas. A massa de produto não

evolui durante a reação. Ao contrário, em modo dinâmico, os reativos são supridos ao mesmo tempo da evolução da reação ou da produção. Com frequência, no quadro de um modo dinâmico, ocorre circulação de um fluido ou agitação. A massa de produto evolui durante a produção.

[0051] Quando da etapa (a), a substância ativa e a molécula hospedeira são introduzidas sob forma sólida ou líquida em um recipiente no qual, quando da etapa (b), é injetado o fluido denso sob pressão e o agente de difusão nas proporções cuidadosamente escolhidas. As condições de pressão e de temperatura assim como a duração do tratamento são definidas, por qualquer método apropriado, em função da natureza da ou das substâncias ativas e da ou das moléculas hospedeiras.

[0052] De modo vantajoso, a etapa (b) de difusão molecular do processo de acordo com a presente invenção é realizada sob agitação.

[0053] O agente de difusão pode ser adicionado em contínuo ou em descontínuo em uma quantidade compreendida entre 1 e 50% em massa, preferivelmente entre 10 e 25% em massa.

[0054] A relação molar substância ativa/ molécula hospedeira / agente de interação com o complexo poderá ser escolhida de modo a assegurar a melhor inclusão da substância ativa no seio da molécula hospedeira. Assim, com vantagem, a relação molar substância ativa/ molécula hospedeira está compreendida entre 1/1 e 1/10, com vantagem entre 1/1 e 1/5, de modo vantajoso entre 1/2 e 1/2,5, de modo ainda mais vantajoso 1/ 2,5. Do mesmo modo vantajoso, a relação molar substância ativa/ agente de interação com o complexo está compreendida entre 1/1 e 1/3, com vantagem 1/1, com maior vantagem 1/1,2.

[0055] O tempo necessário à difusão molecular da etapa (b) é determinado por qualquer processo apropriado. Esta etapa (b) pode ser reiterada tantas vezes como desejado para obter uma velocidade de dissolução satisfatória. Com vantagem, a etapa (b) dura entre cerca de 1 e 16 horas.

[0056] As condições de pressão e de temperatura da etapa (b) são escolhidas de modo a favorecer a difusão molecular. Com vantagem, a pressão do fluido supercrítico está compreendida entre 0,5 MPa e 50 MPa e a temperatura entre 0 e

200ºC.

[0057] Com vantagem, a etapa (b) do processo de acordo com a presente invenção é realizada em um reator fechado, particularmente um autoclave.

[0058] O processo pode ser realizado em batelada ou em contínuo. De modo vantajoso, o processo de acordo com a presente invenção é realizado em batelada.

[0059] Com vantagem, a etapa (b) do processo de acordo com a presente invenção é realizada em um reator fechado eventualmente agitado, alimentado pelo fluido denso e a solução de substância ativa, conforme o caso, em contínuo.

- As duas últimas etapas ((d) e (ee)) consistem em acrescentar e misturar um agente de interação com o complexo ao complexo substância ativa – molécula hospedeira.

[0060] Este agente de interação com o complexo interage de acordo com duas hipóteses plausíveis: as interações fortes com a substância ativa incluída na molécula hospedeira quando das etapas precedentes, e/ou interações fortes com o complexo previamente formado.

[0061] Isto permite melhorar principalmente as propriedades de dissolução do complexo nos líquidos biológicos, e notadamente a água e eventualmente aumentar a taxa de inclusão da substância ativa na molécula hospedeira.

[0062] A melhora das propriedades físicas-químicas, notadamente em termos de dissolução do sistema formado pode ter por origem

- uma interação não covalente do agente de interação com o complexo com a substância ativa, a molécula hospedeira ou os dois (complexação, salificação...)
- uma variação local do pH do meio de dissolução
- a obtenção de um sistema apresentando um eutético
- uma modificação da interface entre o sistema e seu meio de dissolução (efeito tensoativo, mudança granulométrica)

[0063] Com vantagem, a etapa (d) do processo é realizada em meio semi-sólido, o complexo não estando dissolvido no meio aquoso antes da adição do agente de interação com o complexo. Este agente irá, portanto, simplesmente umedecer o

complexo ou formar uma pasta com o complexo. Com vantagem, a etapa (d) é realizada sob agitação.

[0064] A presente invenção refere-se igualmente a um composto de inclusão solúvel compreendendo uma ou várias substâncias ativas pouco solúveis em um meio aquoso incluídas em uma ou várias moléculas hospedeiras e um agente de interação com o complexo, susceptível de ser obtido pelo processo de acordo com a presente invenção.

[0065] Com vantagem, a taxa de inclusão da substância ativa no composto de inclusão solúvel de acordo com a presente invenção é superior a 95%, calculado por análise DSC como descrito abaixo, com vantagem superior a 98%, com vantagem próxima de 99%.

[0066] Com vantagem, a solubilidade do princípio ativo quando ele se encontra sob a forma do complexo de acordo com a presente invenção é superior a 2,5 g/l, com vantagem pelo menos igual a 3 g/l. Com vantagem, a taxa de solubilização (do inglês, degree of dissolution) da substância ativa contida em uma solução a 4 g/l na água medida a 38ºC após entre 5 e 120 min de agitação é superior a 63%, com vantagem pelo menos igual a 75%. Com vantagem, a substância ativa é o piroxicam e a solubilidade e a taxa de solubilização são medidas a pH = 6,3.

[0067] Com vantagem, a molécula hospedeira é a ciclodextrina, a substância ativa é o piroxicam.

[0068] Com vantagem, o piroxicam está presente no complexo de acordo com a presente invenção sob uma estrutura zwitteriônica.

[0069] No quadro da presente invenção, entende-se por “taxa de solubilização”, a porcentagem de piroxicam solubilizado após 5 a 120 min de agitação a 37ºC de uma mistura de água e piroxicam. Usa-se, geralmente, para medir esta taxa uma mistura a 4 g/l de piroxicam na água. Esta solubilização pode ser medida por um teste de solubilização como indicado abaixo (teste de solubilização de piroxicam).

[0070] A presente invenção refere-se, por outro lado, a um complexo compreendendo piroxicam, uma ciclodextrina e arginina, caracterizado em que a taxa de solubilização do piroxicam contido em uma solução a 4 g/l em água, medido

a 37ºC após entre 5 e 120 min de agitação é superior a 90%, com vantagem superior a 95%, de modo vantajoso igual a 99%.

[0071] Por “ciclodextrinas”, entende-se, no sentido da presente invenção, as ciclodextrinas, as ciclodextrinas modificadas e suas misturas. De modo vantajoso, trata-se de β- ciclodextrina, metila-β-ciclodextrina, γ- ciclodextrina e de hidroxipropil-β- ciclodextrina. Com vantagem, trata-se da β- ciclodextrina.

[0072] Com vantagem, o complexo piroxicam-ciclodextrina-arginina de acordo com a presente invenção apresenta uma boa cristalinidade, de modo vantajoso, este complexo apresenta menos de 40% em peso de fase amorfa, de modo ainda mais vantajoso, menos de 30% em peso de fase amorfa, com vantagem uma quantidade de fase amorfa inferior ou igual a 20% em peso.

[0073] Com vantagem, a taxa de inclusão de piroxicam no complexo piroxicam-ciclodextrina – arginina de acordo com a presente invenção medido pela análise calorimétrica diferencial como descrito abaixo é superior a 98%, com vantagem superior a 99%, de modo vantajoso próximo de 100%.

[0074] Com vantagem, o piroxicam está presente no complexo de acordo com a presente invenção sob uma estrutura zwitteriônica.

[0075] Os complexos piroxicam, ciclodextrina e arginina de acordo com a presente invenção são susceptíveis de serem obtidos pelo processo de acordo com a presente invenção como descrito acima. Todavia, eles são igualmente susceptíveis de serem obtidos pelo processo abaixo.

[0076] Assim, um processo de preparação de um complexo piroxicam-ciclodextrina-arginina de acordo com a presente invenção compreende as etapas sucessivas seguintes:

(1) colocação em contato do piroxicam com uma ciclodextrina e a arginina,

(2) realização de uma etapa de difusão molecular por colocação em contato, em modo estático, de um fluido denso sob pressão com a mistura obtida na etapa (1) em presença de um ou vários agentes de difusão,

(3) recuperação do complexo piroxicam – ciclodextrina – arginina assim formado.

[0077] Este processo permite, no caso de complexos piroxicam- ciclodextrina-arginina, obter complexos tendo propriedades particulares.

[0078] A etapa (2) de difusão molecular em modo estático, chamada etapa de maturação, consiste essencialmente em uma fase de difusão molecular em meio denso sob pressão, e notadamente supercrítica, permitindo incluir o piroxicam nas ciclodextrinas. O objetivo procurado durante esta fase de difusão é formar complexos de inclusão entre o piroxicam, a ciclodextrina e a arginina.

[0079] O complexo assim formado associa de modo não covalente o piroxicam, a ciclodextrina e a arginina.

[0080] A arginina que serve de agente de interação interage de acordo com duas hipóteses plausíveis: interações fortes com o piroxicam incluídas na ciclodextrina e/ou interações fortes com o complexo formado.

[0081] A presença de arginina permite melhorar principalmente as propriedades de dissolução do complexo nos líquidos biológicos, e notadamente a água.

[0082] A melhora das propriedades físicas-químicas, notadamente em termos de dissolução do sistema formado, pode ter por origem

- uma interação não covalente de arginina com o piroxicam, a ciclodextrina ou os dois (complexação, salificação...).
- uma variação local do pH do meio de dissolução
- a obtenção de um sistema apresentando um eutético
- uma modificação da interface entre o sistema e seu meio de dissolução (efeito tensoativo, mudança granulométrica).

[0083] Por “fluido denso sob pressão”, entende-se, no sentido da invenção, qualquer fluido usado a uma temperatura ou uma pressão superior a seu valor crítico. Com vantagem, trata-se de CO_2 puro ou em mistura com um solvente orgânico classicamente usado pelo versado na arte.

[0084] Por “agente de difusão’, entende-se, no sentido da invenção, qualquer solvente favorecendo uma interação do piroxicam e das ciclodextrinas.

[0085] Com vantagem, este agente de difusão é selecionado dentre o grupo consistindo dos álcoois, as cetonas, os éteres, os ésteres e água com ou sem agente tensoativo e suas misturas. De modo ainda mais vantajoso, trata-se de água.

[0086] Por “modo estático”, entende-se, no sentido da invenção, uma reação ou um processo em que todos os reativos são colocados simultaneamente

[0087] em presença e onde se deixa a reação desenvolver. Por exemplo, na etapa (2) da presente invenção, coloca-se em um autoclave o piroxicam, a água, a arginina e o CO_2 supercrítico e deixa-se reagir durante várias horas. A massa de produto não evolui durante a reação. Ao contrário, em modo dinâmico, os reativos são supridos ao mesmo tempo da evolução da reação ou da produção. Com frequência, no quadro de um modo dinâmico, ocorre circulação de um fluido. A massa de produto evolui durante a produção.

[0088] De modo vantajoso, a etapa (2) de difusão molecular do processo de acordo com a presente invenção é realizada sob agitação.

[0089] Em uma forma de realização particular da invenção, quando da etapa (1), o piroxicam, a arginina e as ciclodextrinas são introduzidas sob forma sólida ou líquida em um recipiente em que é injetado o fluido denso sob pressão e o agente de difusão nas proporções cuidadosamente escolhidas. As condições de pressão e de temperatura assim como a duração do tratamento são definidas, por qualquer método apropriado.

[0090] A relação molar piroxicam/ ciclodextrina / arginina poderia ser escolhida de modo a assegurar a melhor inclusão do piroxicam no seio da ciclodextrinas. Assim, com vantagem, a relação molar piroxicam/ ciclodextrina está compreendida entre 1/1 e 1/10, com vantagem entre 1/1 e 1/5, de modo vantajoso entre 1/2 e 1/2,5, de modo ainda mais vantajoso 1/2,5. Do mesmo modo vantajoso, a relação molar piroxicam/ arginina está compreendida entre 1/1 e 1/3, com vantagem 1/1, mais vantajosamente 1/1,2.

[0091] O agente de difusão pode ser adicionado em contínuo ou em descontínuo em uma quantidade compreendida entre 1 e 50% em massa em relação à massa total da mistura, com vantagem entre 20 e 25% em massa em relação à massa total

da mistura.

[0092] O tempo necessário à difusão molecular da etapa (2) é determinado por qualquer método apropriado. Esta etapa (2 pode ser reiterada todas as vezes que desejado para obter uma velocidade de dissolução satisfatória. Com vantagem, a etapa (2) dura entre cerca de cerca de 2 e 16 h, com vantagem 1 hora.

[0093] As condições de pressão e de temperatura da etapa (2) são escolhidas de modo a favorecer a difusão molecular. Com vantagem, a pressão do fluido supercrítico está compreendida entre 5 MPa e 40 MPa, com vantagem 15 MPa e a temperatura entre 0 e 120ºC, com vantagem 100ºC.

[0094] Com vantagem, a etapa (2) do processo de acordo com a presente invenção é realizada em um reator fechado, particularmente um autoclave.

[0095] O processo pode ser realizado em batelada ou em contínuo. De modo vantajoso, o processo de acordo com a presente invenção é realizado em batelada.

[0096] Com vantagem, a etapa (2) do processo é realizada em um reator fechado eventualmente agitado, alimentado pelo fluido denso e o piroxicam e, conforme o caso, em contínuo.

[0097] A realização da etapa de difusão molecular em meio denso sob pressão em presença de um agente de difusão permite uma forte interação das partículas de piroxicam com as ciclodextrinas, o que favorece a dissolução em meio aquoso.

[0098] A presente invenção refere-se, por outro lado, a uma composição farmacêutica compreendendo um complexo piroxicam-ciclodextrina- arginina de acordo com a presente invenção, e eventualmente um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0099] A presente invenção refere-se igualmente a um complexo piroxicam – ciclodextrina – arginina de acordo com a presente invenção ou uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção como medicamento, com vantagem tendo uma ação anti-inflamatória e com vantagem destinado a tratar os reumatismos inflamatórios, a poliartrite, a artrose, as tendinites, ou as afecções pós-traumáticas do aparelho locomotor.

[0100] Os exemplos seguintes são dados a título indicativo não limitativo.

[0101] Os diferentes exemplos propostos foram realizados com piroxicam como substância ativa da beta ciclodextrina como molécula hospedeira e água como agente de difusão. O amoníaco ou a arginina foram usados como agente de interação com o complexo.

Descrição das Figuras

[0102] A figura 1 representa o espectro de RMN do complexo obtido de acordo com o exemplo 7.

[0103] A figura 2 representa o espectro ROESY- NOE intramolecular do complexo obtido de acordo com o exemplo 7.

[0104] A figura 3 representa o perfil TG-DGT (análise termogravimétrica) da β-ciclodextrina usando o processo seguinte: aumento da temperatura de 5ºC por minuto até 450ºC, depois diminuição da temperatura de 10ºC por minuto até 80ºC.

[0105] A figura 4 representa o perfil DSC da β-ciclodextrina usando o método seguinte: um equilíbrio a 0ºC seguido por um aumento da temperatura de 5ºC por minuto até 240ºC.

[0106] A figura 5 representa o perfil de análise termogravimétrica da L-arginina usando o mesmo processo que o da figura 3.

[0107] A figura 6 representa o perfil DSC da L-arginina usando o mesmo processo que o da figura 4.

[0108] A figura 7 representa o perfil DSC do piroxicam usando o mesmo processo que o da figura 6.

[0109] A figura 8 representa o perfil DSC de uma amostra de piroxicam fundido a 260ºC depois resfriado a 0ºC usando o processo de equilíbrio a 205ºC, de diminuição da temperatura de 20ºC por minuto até 0ºC e aumento da temperatura de 5ºC por minuto até 220ºC.

[0110] A figura 9 representa o perfil DSC do complexo obtido de acordo com o exemplo 7 usando o processo de equilíbrio a 0ºC, de aumento da temperatura de 5ºC por minuto até 240ºC, depois diminuição da temperatura de 5ºC por minuto até 80ºC.

[0111] A figura 10 representa o perfil TG- DGT do complexo obtido de acordo

com o exemplo 7 usando o processo de aumento da temperatura de 5ºC por minuto até 450ºC,depois diminuição da temperatura de 10ºC por minuto até 80ºC.

[0112] As figuras 11 a 16 representam a modelização molecular da estrutura minimizada do complexo de inclusão de piroxicam- β-ciclodextrina 1: 2. Particularmente a figura 11 representa a vista de perfil com os átomos de hidrogênio, a figura 12 representa a vista de perfil sem os átomos de hidrogênio, a figura 13 representa a vista da cavidade lado ciclo benzotiazina com os átomos de hidrogênio, a figura 14 representa a vista da cavidade lado ciclo benzotiazina sem os átomos de hidrogênio, a figura 15 representa a vista da cavidade lado ciclo piridina com os átomos de hidrogênio e a figura 16 representa a vista da cavidade lado ciclo piridina sem os átomos de hidrogênio.

[0113] A figura 17 representa o difractograma raios X do complexo obtido de acordo com o exemplo 7 e do complexo obtido com o processo da patente EP 0 153 998.

Análise

[0114] A taxa de inclusão da substância ativa na molécula hospedeira é avaliada por análise térmica diferencial (DSC).

[0115] As análises DSC dos complexos obtidos de acordo com os exemplos 1 a 6 foram realizadas do seguinte modo:

[0116] Aplica-se uma rampa de temperatura sob fluxo de nitrogênio ao produto a testar, com a ajuda do aparelho DSC 7 Perkin Elmer.

[0117] O rendimento de complexação é avaliado por medida da redução (ou desaparecimento) do pico térmico com relação à fusão do princípio ativo “permanecido livre” sob forma cristalina.

[0118] A análise DSC do complexo obtido de acordo com o exemplo 7 foi realizada do seguinte modo:

[0119] A aparelhagem, DSC Q100 TA Instruments, foi calibrada com a ajuda do sinal de fusão do índio sob um fluxo de nitrogênio de 50 mL. min^{-1}. A amostra é analisada em recinto hermético de 5ºC.min^{-1}.

[0120] As análises termogravimétricas são realizadas com a ajuda do aparelho

TGA2950HR TA Instruments a fim de determinar o domínio de estabilidade térmica das amostras. O aparelho é calibrado na temperatura ambiente e com a ajuda do ponto de Curie do níquel a 360,46ºC. A exatidão da balança é verificada por análise de uma amostra de oxalato de cálcio.

[0121] A análise é realizada sob um fluxo de nitrogênio de 600 $mL.min^{-1}$ de 25ºC a 450ºC.

[0122] A quantidade de água nas amostras é determinada por coulometria com a ajuda do coulômetro Mettler DL 37. A aparelhagem é padronizada com o PADRÃO tartrato de sódio diidratado (% H_2O = 15,66 + 0,05%).

[0123] A difração dos raios X de pós é realizada com a aparelhagem e as condições seguintes:

- difratômero Philips Xpert MPD, gerador Philips tensão 40 kV, intensidade 20 mA
- anticatodo de cobre (Kalpha = 1,5418367 angstrom), filtro Ni
- fenda entrada 1/8
- detector Xcelerator
- modo varredura contínua
- amostra triturada em pó sobre plaqueta
- domínio angular ($^o2\theta$) 4 a 100
- duração da varredura: 80 segundos

[0124] A análise de fases é realizada com a ajuda do programa Visual CRYSTAL.

[0125] Os espectros de difusão Raman são obtidos com a aparelhagem e as condições seguintes:

- espectrômetro Raman Labram HR 800 Jobin Yvon
- temperatura 22ºC
- amostras: pó sobre lâmina microscópica
- comprimento de onda excitatória: 752 nm, potência laser 10 mW sobre a amostra
- resolução espectral 2 cm-1, volume difusor cerca de 1 μm3 (rede 600

traços)

[0126] O espectro RMN prótons é registrado em um espectrômetro DPX AVANCE Bruker na frequência nominal de 400 MHz, usando uma sonda inversa larga banda equipada de um acessório de gradiente de campo de acordo com o eixo Z. O espectrômetro é previamente bloqueado sobre a frequência de ressonância do deutério do solvente de solubilização, na ocorrência o dimetilsulfóxido d_6 (Eurisotop, ref. D 310B, lote A 2731). Os deslocamentos químicos são dados em p.p.m em relação ao T.M.S. (tetrametilsilano) usado como padrão interno.

[0127] O espectro ROESY (Rotating frame Overhauser Enhancement SpectroscopY) é obtido aplicando o microprograma de impulsos Bruker “roesytp.2”.

[0128] O registro é realizado em modo fase com 1024 incrementos e 72 varreduras por incremento, seja uma duração total da experiência de 53 horas por produto. A aquisição é realizada selecionando-se uma janela espectral de 6410,256 Hz, um retardo de relaxamento de 2 s e um tempo de travamento de rotação spin de 350 ms. Previamente ao espectro de registro do espectro, a amostra é corretamente desgaseificada a fim de observar o máximo de efeito NOE intra e intermolecular.

[0129] Levando-se em conta a baixa solubilidade dos complexos na água e a sensibilidade do espectrômetro RMN de propriedade dos requerentes, prefere-se trabalhar em dimetilsulfóxido deuterado em que é possível atingir uma concentração de 2% (p/v) em complexo.

[0130] Modelização molecular: a otimização do complexo de inclusão piroxicam-β - ciclodextrina (1:2) é realizada com o programa Hiperchem ®, versão 6.02 (Hypercube, Gainsville, USA), implementado em um computador pessoal Pentium III modelo HP Vectra.

[0131] A estrutura molecular do piroxicam usado para os cálculos de minimização é extraída da publicação de Jon Bordner et col. (Acta Cryst. 1984, C40, 989 – 990).

[0132] A estrutura molecular de β- ciclodextrina provém da base de dados Cambridge Crystallographic Database (M.R. Caira, et al, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1994, 1061- 1062).

[0133] A minimização de energia da geometria e da conformação do complexo é realizada com a ajuda do campo de força MM2.

[0134] A simulação das propriedades físicas-químicas (pKa, logD e solubilidade) a partir da molécula de piroxicam é realizada com o programa ACD/logD suite (ACD/labs software, Toronto, Canada).

[0135] Para medir as propriedades de dissolução do pó, dissolve-se o equivalente de 4 g/l de piroxicam em uma solução aquosa, a 37ºC. No fim de 15 min, efetua-se uma retirada, depois mede-se por HPLC a quantidade de piroxicam dissolvido, o resultado é expresso em gramas de piroxicam dissolvido por litro de água.

[0136] De acordo com este método, a solubilidade do piroxicam puro na água é inferior a 0,2 g/l.

TESTE DE SOLUBILIZAÇÃO DO PIROXICAM

[0137] Protocolo operatório:

[0138] A dosagem do piroxicam na solução de dissolução é realizada por HPLC:

[0139] Aparelhagem usada

[0140] Sistema HPLC WATERS:

- módulo de separação 2695,
- detector UV 2487.

[0141] Condições cromatográficas

[0142] Coluna: WATERS X-Tera MS C18 250x4,6 mm

i. Fase móvel: Via A

[0143] 60% tampão PH = 3,5 KH_2PO_4 6,81 g/l ajustado ao pH com H_3PO_4 diluído R, 40% acetonitrila

[0144] Vazão: 1 ml/min

[0145] Comprimento da onda de detector: 230 nm

[0146] Sensibilidade do detector: 4 AUFS

[0147] Volume injetado: 20 µl

[0148] Temperatura do forno: 40ºC

[0149] Tempo de análise: 12 min

[0150] Preparação de soluções testemunhas

[0151] Solução testemunha: SM: Introduzir 50 mg de piroxicam testemunho em um frasco de 100 ml. Dissolver com 20 ml de dimetilformamida e completar em volume com metanol.

[0152] Gama:

[0153] T1: Diluição em 1/20º de T3 em 40 acetonitrila / 60 água.

[0154] T2: Diluição em 1/10º de T3 em 40 acetonitrila /60 água.

[0155] T3: Diluição em 1/100º de SM em 40 acetonitrila /60 água.

[0156] T4: Diluição em 1/50º de SM em 40 acetonitrila /60 água.

[0157] T5: Diluição em 1/20º de SM em 40 acetonitrila /60 água.

[0158] Condições operatórias de cinéticas de dissolução a 4 g/L:

[0159] Realização do teste:

[0160] Condições operatórias

[0161] Em um frasco erlen-meyer de 100 ml, introduzir uma parte de teste equivalente a 200 mg de piroxicam. Adicionar 50 ml de água. Colocar sob agitação magnética a 400 rpm, em um banho com termostato a 37ºC +/- 2ºC. Efetuar uma retirada de 2 ml sob agitação magnética a 5, 30, 60, 120 min. Filtrar as retiradas em filtro polipropileno 0,45 µm Gelman GHP Acrodisc. A solução deve ser límpida. Diluir a retirada em 1/200º na fase móvel.

[0162] Metodologia, expressão de resultados:

[0163] Injetar 20 µl de cada solução testemunho.

[0164] Efetuar uma regressão linear das superfícies dos picos de piroxicam em relação às concentrações. O coeficiente de correlação deve ser superior a 0,995.

[0165] Injetar 20 µl de soluções a examinar.

[0166] Medir a área do pico de piroxicam em cada solução a examinar.

[0167] Deduzir a concentração X em µg/ml a partir da direita de regressão dos testemunhos.

[0168] Calcular a concentração em µg por ml de piroxicam solubilizado multiplicando pelo inverso da diluição realizada (isto é,: 200).

[0169] A taxa de solubilização do piroxicam é calculada dividindo-se a

concentração de piroxicam solubilizado pela concentração de piroxicam total da solução de partida.

[0170] Exemplo 1 – Resultados obtidos usando o processo de acordo com a presente invenção

[0171] 8 g de piroxicam, 76 g de beta-ciclodextrina, 25,2 g de água são misturados e introduzidos em um reator de dois litros. O dióxido de carbono é a seguir introduzido no reator sob uma pressão de 200 bars e sob uma temperatura de 150ºC. O conjunto é mantido nestas condições de operação durante um tempo de duas horas.

[0172] Após a etapa dita de mutação, uma parte do pó coletado (12 g) é misturada a 2,11 g de uma solução amoniacal a 28%, depois colocada em uma estufa ventilada a 60ºC durante uma noite.

[0173] A análise DSC revela uma taxa de inclusão do piroxicam em ciclodextrina de 99%, a dissolução de piroxicam é de 3,019 g/l.

[0174] Exemplo comparativo 2: Resultados obtidos após a etapa de maturação sem adição de agente de interação com o complexo

[0175] 4 g de piroxicam, 38 g de beta-ciclodextrina, 8,95 g de água são misturados e introduzidos em um reator de dois litros. O dióxido de carbono é a seguir introduzido no reator sob uma pressão de 150 bars e sob uma temperatura de 150ºC. O conjunto é mantido nestas condições de operação durante um tempo de duas horas.

[0176] Após parada do meio, uma parte do pó coletado é colocada em uma estufa ventilada a 60ºC durante uma noite. A análise DSC revela uma taxa de inclusão do piroxicam em ciclodextrina de 80%, a dissolução de piroxicam é de 0,246 g/l.

[0177] Exemplo comparativo 3: Resultados obtidos se o agente de interação com o complexo estiver presente durante a etapa de maturação (b)

[0178] 2 g de piroxicam, 19 g de beta-ciclodextrina, 3,75 g de água e 1,5 g de solução amoniacal a 28% são misturados e introduzidos em um reator de dois litros. O dióxido de carbono é a seguir introduzido no reator sob uma pressão de 200 bars

e sob uma temperatura de 160ºC. O conjunto é mantido nestas condições de operação durante um tempo de duas horas.

[0179] Após parada do meio, o pó coletado é colocado em uma estufa ventilada a 60ºC durante uma noite. A análise DSC revela uma taxa de inclusão do piroxicam em ciclodextrina de 50%, a dissolução de piroxicam é de 1,075 g/l.

[0180] Exemplo comparativo 4: Resultados obtidos se tentar fixar o agente de interação à molécula hospedeira antes da etapa de maturação (b)

[0181] 19 g de beta-ciclodextrina, e 2,11 g de solução amoniacal a 28% e 3,15 g de água purificada são misturados e colocados em uma estufa ventilada a 60ºC, durante uma noite. Adiciona-se, em seguida, 2 g de piroxicam e 6,57 g de água. A mistura é em seguida introduzida em uma reator de dois litros. O dióxido de carbono é a seguir introduzido no reator sob uma pressão de 200 bars e sob uma temperatura de 160ºC. O conjunto é mantido nas condições operatórias durante um tempo de duas horas.

[0182] A análise DSC revela uma taxa de inclusão do piroxicam em ciclodextrina de 92%, a dissolução de piroxicam é de 0,23 g/l.

[0183] Exemplo comparativo 5: Resultados obtidos se se tentar fixar o agente de interação à substância ativa antes da etapa de maturação (b)

[0184] 2 g de piroxicam e 2 g de solução amoniacal a 28% são misturados e colocados em uma estufa ventilada a 60ºC, durante uma noite. Adiciona-se, em seguida, 14,3 g de beta- ciclodextrina e 3,3 g de água. A mistura é em seguida introduzida em uma reator de dois litros. O dióxido de carbono é a seguir introduzido no reator sob uma pressão de 150 bars e sob uma temperatura de 150ºC. O conjunto é mantido nas condições operatórias durante um tempo de duas horas.

[0185] A análise DSC revela uma taxa de inclusão do piroxicam em ciclodextrina de 56%, a dissolução de piroxicam é de 1,370 g/l.

[0186] Exemplo 6 – Resultados usando o processo de acordo com a presente invenção sobre os lotes de tamanho semi-industrial: 12,5 kg

[0187] 1,1 kg de piroxicam, 10,6 kg de beta-ciclodextrina, 1,3 kg de água são misturados e introduzidos em um reator de 50 l. O dióxido de carbono é, a seguir,

introduzido no reator sob uma pressão de 150 bars e sob uma temperatura de 100ºC. O conjunto é mantido nas condições operatórias durante um tempo de duas horas.

[0188] Uma parte do pó é colocada na estufa a 80ºC durante uma noite.

[0189] A análise DSC revela uma taxa de inclusão de piroxicam na ciclodextrina de 89%, a dissolução de piroxicam é de 1,937 g/l.

[0190] O pó coletado (12,6 kg) é misturado a 2,6 kg de uma solução amoniacal a 28%, depois colocado em uma estufa ventilada a 60ºC.

[0191] A análise DSC revela uma taxa de inclusão do piroxicam na ciclodextrina de 100%, a dissolução do piroxicam é superior a 3 g/l.

Resumo dos resultados obtidos

[0192] A tabela 1 abaixo reúne os resultados dos diferentes exemplos 1 a 6 indicados acima e permite constatar o valor adicionado do processo de acordo com a presente invenção.

Tabela 1:

Processo/ Materiais Materiais empregados:	/	Ex.1	Ex. comp.2	Ex. comp.3	Ex. comp.4	Ex. comp.5	Ex.6
• Piroxicam	X	X	X	X	X		X
• Piroxicam previamente misturado com o agente de interação com o complexo						X	
• β-ciclodextrina		X	X	X		X	X
• β-ciclodextrina previamente misturada com o agente de interação com o complexo					X		
1ª fase: complexação em meio CO_2		X	X		X	X	X

supercrítico							
2ª fase: adição do agente de interação com o complexo		X					X
1ª fase única: complexação com o agente de interação com o complexo em meio CO_2 supercrítico				X			
Taxa de complexação (DSC)	/	99%	80%	50%	92%	56%	100%
Dissolução (g/l)	< 0,2	3,02	0,25	1,07	0,23	1,37	> 3

[0193] Exemplo 7 – Complexo piroxicam, β-ciclodextrina, arginina

[0194] 43 g de piroxicam, 384 g de β-ciclodextrina e 25 g de arginina são introduzidos no reator, assim como 61 g de agente de difusão (água). O dióxido de carbono é a seguir introduzido no reator sob uma pressão de 15 MPa e sob uma temperatura de 100ºC. O conjunto é mantido nestas condições operatórias durante uma duração de uma hora.

[0195] Sobre os complexos obtidos, são medidos a cinética de dissolução e a taxa de solubilização como indicado acima no "teste de solubilização DO PIROXICAM". Os resultados são reunidos na tabela 2 abaixo.

Tempo (min)	Concentração piroxicam (µg/ml)	Taxa de solubilização (%)
5	3863	96,6
30	3854	96,4
60	3941	98,5
120	3962	99

RMN:

[0196] O espectro RMN ^1H de um complexo obtido de acordo com o exemplo 7 (figura 1) está de acordo com a composição química deste composto.

[0197] O sinal observado a 13,5 ppm é atribuído ao próton piridínio dando uma prova suplementar da existência de uma estrutura zwitteriônica de piroxicam no complexo obtido de acordo com o exemplo 7.

Análise do espectro ROESY (figura 2)

[0198] Este estudo que permite estudar as transferências de magnetização entre prótons próximos no espaço irá esclarecer o modo de inclusão do piroxicam na β-ciclodextrina e, assim, permitir modelizar o complexo correspondente.

[0199] A partir do mapa ROESY, serão distintos os efeitos NOE intramoleculares (entre prótons da mesma molécula) dos efeitos NOE intermoleculares (entre prótons pertencendo a moléculas diferentes). Se os efeitos NOE intramoleculares são, como evidente, instrutores em termos de análise conformacional, os requerentes só citarão os efeitos NOE intermoleculares que fornecem a prova de uma encapsulação do piroxicam na β-ciclodextrina.

[0200] A análise do espectro ROESY registrada sobre um complexo obtido de acordo com o exemplo 7 (figura 2) mostra claramente picos de relaxamento cruzado entre H-9/10 do piroxicam e H-5' de βCD depois entre H-7, H-6, H-3 do piroxicam e H-3' de β-ciclodextrina. Estes resultados estão de acordo com um complexo de inclusão 1: 2, piroxicam: β-ciclodextrina.

[0201] Análise térmica e dosagem de água: A análise termogravimétrica de β-ciclodextrina (figura 3) coloca em evidência duas transições a 70,6ºC e 313ºC. A primeira corresponde à perda de peso de 13,4% de acordo com a quantidade de água determinada por coulometria (14,1%), a segunda transição é atribuída à decomposição térmica de β-ciclodextrina.

[0202] A análise DSC (figura 4) mostra uma grande endoterma centrada sobre 162ºC correspondendo ao fenômeno de desidratação. A análise termogravimétrica de arginina (figura 5) mostra que esta é estável até perto de 230ºC antes de se decompor. Duas endotermas sobre o perfil DSC são observadas (figura 6), a primeira a 215,6ºC (fusão ou transição de fases), a segunda a 234ºC ligada ao fenômeno de decomposição.

[0203] O perfil DSC de piroxicam mostra que a fusão intervém a 201ºC com uma

entalpia de 104 $J.g^{-1}$ (figura 7).

[0204] Os ciclos de aquecimento resfriamento são realizados, em que uma amostra de piroxicam é fundida a 205ºC depois resfriada a 0ºC. O perfil DSC desta amostra (figura 8) revela a existência de uma transição vítrea a 62ºC característica do estado amorfo que cristaliza a 122ºC. Uma fraca endoterma a 178ºC seguida por uma exoterma, depois de uma última endoterma a 197ºC, traduz a existência de várias formas cristalinas do piroxicam (polimorfismo).

[0205] As duas endotermas a 178ºC e 197ºC seriam atribuídas respectivamente à fusão das formas III e II enquanto que a amostra inicial antes do tratamento térmica corresponderia à forma I (fusão a 201ºC). (F. Vrecer, S. Srcici, e J. Smid-Korbar, International Journal of Pharmaceutics 68 (1991) 35-41).

[0206] O teor de água do complexo obtido de acordo com o exemplo 7 é da ordem de 10% p/p, como indicado na tabela 3 seguinte.

Tabela 3 – Resultado de dosagens de água do complexo do exemplo 7

Complexo	Teor H_2O (TGA)	Teor H_2O (coulometria)
Obtido de acordo com o exemplo 7	9,99%	10,14%

[0207] O perfil DSC do complexo obtido de acordo com o exemplo 7 (figura 9) não mostra as transições a 198- 200ºC e a 218ºC sugerindo una inclusão próxima de 100%.

[0208] O perfil TG DTG do complexo obtido de acordo com o exemplo 7 (figura 10) mostra uma transição a 191ºC. Os requerentes atribuem esta transição à decomposição da arginina. Com efeito, a primeira etapa de decomposição da arginina corresponde a uma perda de peso da ordem de 39,2% e se levar em conta o teor em arginina no complexo, cerca de 6% p/p (determinação por RMN), esta perda de peso deveria ser da ordem de 2,35% p/p, em acordo excelente com a observada sobre os perfis TG e DTG a 191ºC (2,40%).

[0209] Modelização molecular: A estrutura minimizada do complexo de inclusão piroxicam: β-ciclodextrina (1:2) é representada nas figuras 11 a 16. Esta estrutura otimizada leva em contas as interações espaciais observadas por espectrometria

ROESY.

[0210] Como é indicado na publicação de G.M. Escandar (Analyst, 1999, 124, 587 – 591), a molécula de piroxicam é muito volumosa (cerca de 6 x 13,7 Å) para ser completamente encapsulada em uma cavidade de β-ciclodextrina. Com um complexo (PX: $(\beta\ CD)_2$, a molécula de piroxicam fica completamente incluída.

[0211] A simulação das propriedades físicas-químicas: variação de solubilidade de piroxicam em função do pH do meio de dissolução. A estrutura zwitteriônica apresenta entre pH 2 e 6, a solubilidade a mais baixa. O valor de logD evolui quando a isto em sentido inverso. No intervalo de pH 2 – 6, a molécula é relativamente hidrofóbica o que representa uma outra interação favorável à encapsulação. Entre pH 6 e pH 7,5, o zwitterion ainda está presente e o valor de solubilidade aumenta sensivelmente em função do pH. Dai o interesse em preparar os complexos nesta zona de pH a fim de adicionar os dois efeitos solubilizantes que são a encapsulação, de um lado, e a salificação do piroxicam, por outro lado. Os valores medidos de pH são indicados abaixo: complexo de acordo com o exemplo 7 a 13,9 mg/ 10 ml H_2O = pH 7,87.

[0212] As difrações aos raios X do complexo obtido de acordo com o exemplo 7 e do complexo obtido de acordo com o processo descrito em EP 0 153 998: o difractograma é representado na figura 17. O difractograma de pó do complexo de acordo com o exemplo 7 mostra as raias de difração intensas e muito bem resolvidas oferecendo uma prova de uma melhora cristalinidade desta amostra em relação à do complexo de acordo com o processo da patente EP 0 153 998. De acordo com o programa Visual CRYSTAL, o complexo obtido de acordo com o exemplo 7 apresenta entre 16 e 20% em peso de fase amorfa.

[0213] Exemplo 8 – Complexo piroxicam, β-ciclodextrina, arginina

[0214] 400 g de piroxicam, 3832 g de β-ciclodextrina e 253 g de arginina são introduzidos em um reator, assim como 613 g de agente de difusão (água). O dióxido de carbono é, a seguir, introduzido no reator sob uma pressão de 15 MPa e sob uma temperatura de 100ºC. O conjunto é mantido nas condições operatórias durante um tempo de uma hora.

[0215] Sobre os complexos obtidos, são medidas a cinética de dissolução e a taxa de solubilização, como indicado abaixo no “Teste de solubilização DO PIROXICAM”. Os resultados são reunidos na tabela 3 abaixo.

Tempo (min)	Concentração piroxicam (µg/ml)	Taxa de solubilização (%)
5	3953	98,8
30	3895	97,3
60	3952	98,8
120	4041*	100

- Resultados em coerência com a incerteza ligada à medida.

REIVINDICAÇÕES

1. Complexo de inclusão caracterizado pelo fato de que compreende piroxicam, uma ciclodextrina e a arginina, em que a taxa de solubilização do piroxicam contido em uma solução a 4 g/l em água, medida a 37ºC após agitação a 400rpm por entre 5 e 120 minutos de agitação é superior a 90%.

2. Complexo de inclusão, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a taxa de solubilização do piroxicam contido em uma solução a 4g/l em água, medida a 37ºC após agitação a 400 rpm por entre 5 e 120 minutos de agitação, é superior a 95%.

3. Complexo de inclusão, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a taxa de solubilização do piroxicam contido em uma solução a 4g/l em água, medida a 37ºC após agitação a 400 rpm por entre 5 e 120 minutos de agitação, é superior a 99%.

4. Complexo de inclusão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que compreende menos que 40% em peso de fase amorfa.

5. Complexo de inclusão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que compreende menos do que 30% em peso de fase amorfa.

6. Complexo de inclusão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a ciclodextrina é uma beta-ciclodextrina.

7. Processo de preparação de um complexo de inclusão, tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que ele compreende as etapas sucessivas seguintes:

(1) colocação em contato do piroxicam com uma ciclodextrina e a arginina,

(2) realização de uma etapa de difusão molecular por colocação em contato, em modo estático, de um fluido denso sob pressão com a mistura obtida na etapa (a) em presença de um agente de difusão escolhido do grupo consistindo de álcoois, cetonas, éteres, ésteres e água com ou sem agente tensoativo e suas

misturas,

(3) recuperação do complexo de inclusão piroxicam – ciclodextrina – arginina assim formado.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o fluido denso sob pressão é o dióxido de carbono.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que o agente de difusão é água.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizado pelo fato de que a etapa (2) de difusão molecular é realizada com agitação.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, caracterizado pelo fato de que o agente de difusão é adicionado em contínuo ou em descontínuo em uma quantidade compreendida entre 1 e 50% em massa em relação à massa total da mistura, preferivelmente entre 10 e 25% em massa em relação à massa total da mistura.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um complexo de inclusão, tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

13. Complexo de inclusão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser utilizado na preparação de um medicamento tendo uma ação anti-inflamatória para tratar os reumatismos inflamatórios, a poliartrite, a artrose, as tendinites ou as afecções pós-traumáticas do aparelho locomotor.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de ser utilizada na preparação de um medicamento tendo uma ação anti-inflamatória para tratar os reumatismos inflamatórios, a poliartrite, a artrose, as tendinites ou as afecções pós-traumáticas do aparelho locomotor.

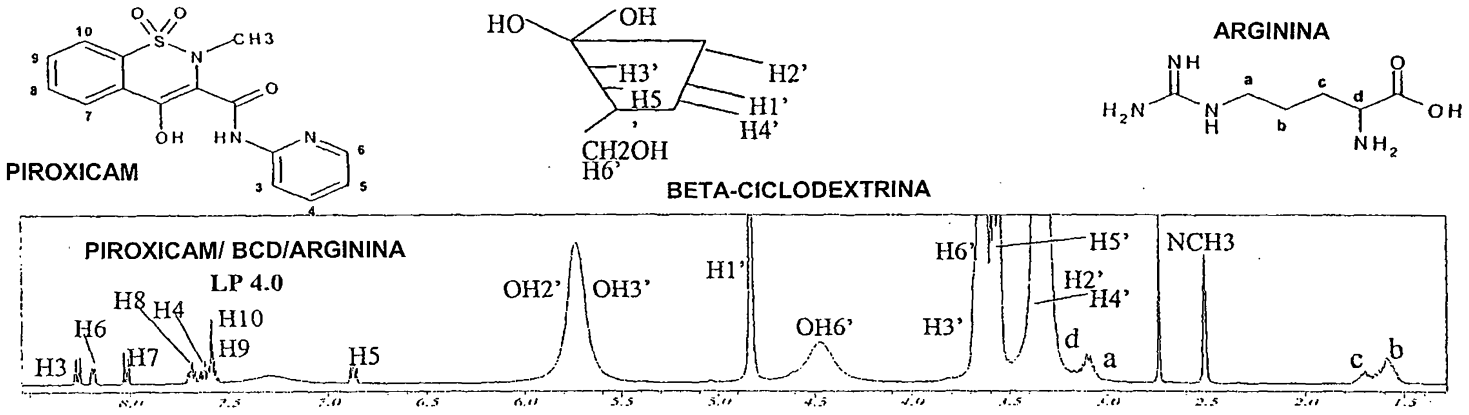

PIROXICAM
BETA-CICLODEXTRINA
ARGININA
PIROXICAM/ BCD/ARGININA
LP 4.0
H3
H6
H8
H4
H7
H10
H9
H5
OH2'
OH3'
H1'
OH6'
H3'
H6'
H5'
H2'
H4'
d
a
NCH3
c
b

FIGURA 1

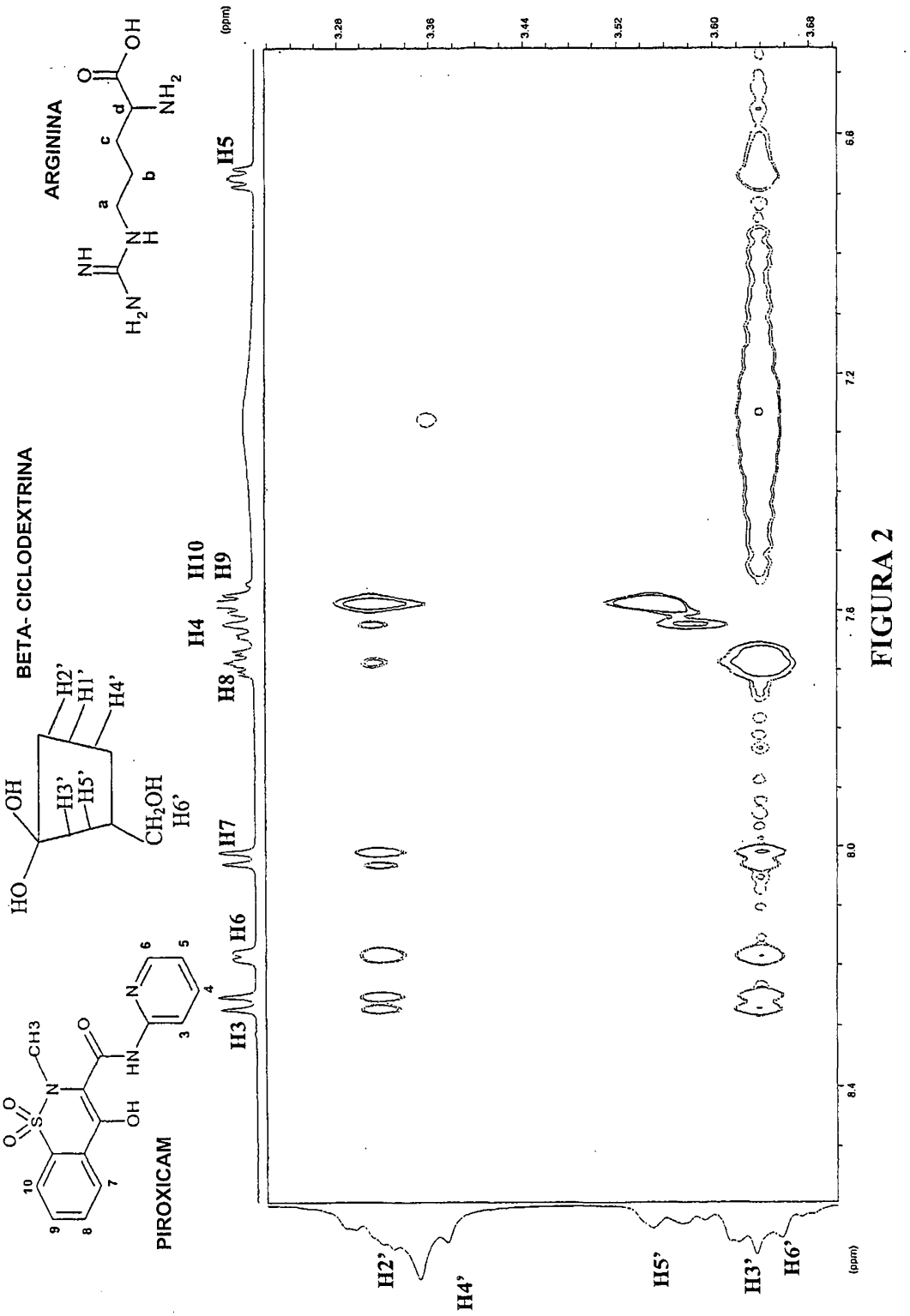

ARGININA
BETA- CICLODEXTRINA
PIROXICAM
H1'
H2'
H3'
H4'
H5'
H6'
H3
H4
H5
H6
H7
H8
H9
H10
(ppm)
3.28
3.36
3.44
3.52
3.60
3.68
7.6
8.0
8.4
6.8
7.2

FIGURA 2

48

Tamanho: 4,9220 mg

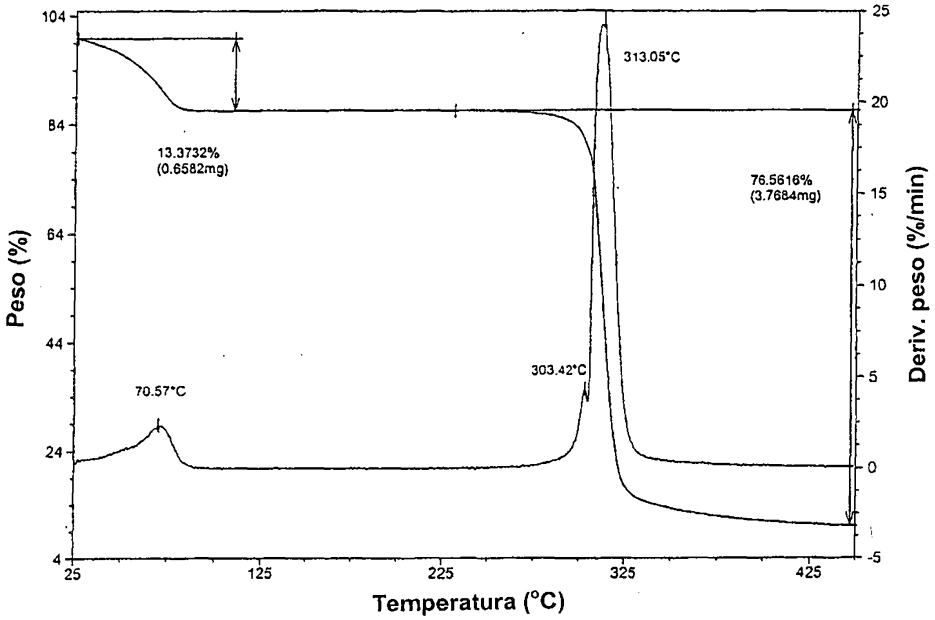


FIGURA 3

49

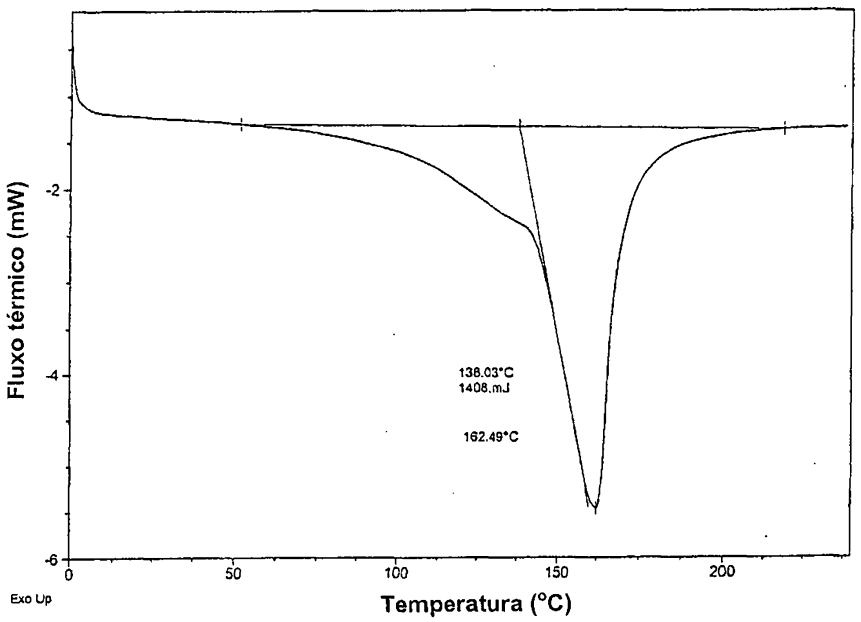

Fluxo térmico (mW)
-2
-4
-6
0
50
100
150
200
Exo Up
Temperatura (°C)
138.03°C
1408.mJ
162.49°C

FIGURA 4

50

Tamanho: 4,2220 mg

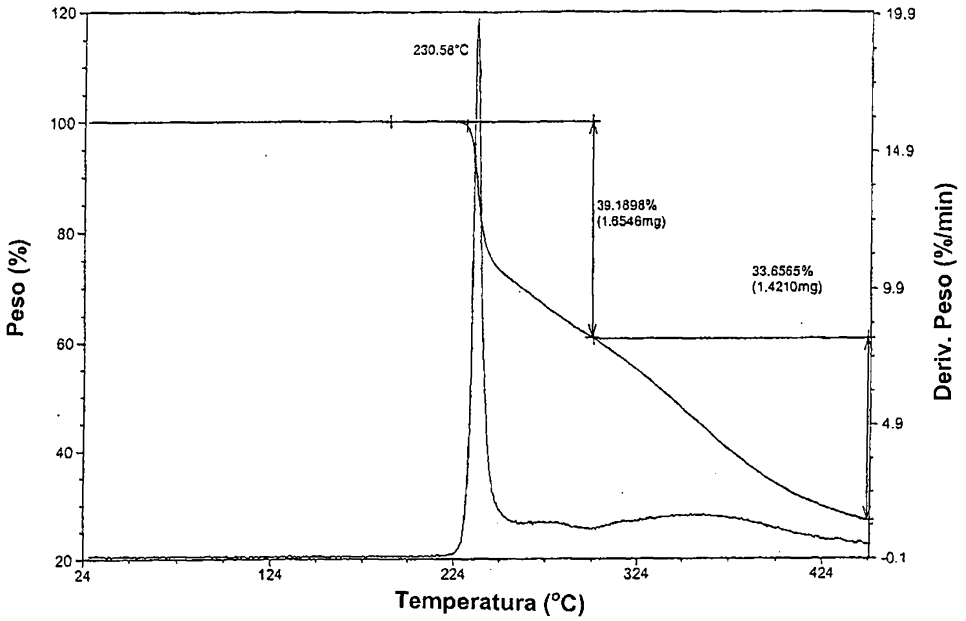


FIGURA 5

51

Tamanho: 3,6400 mg

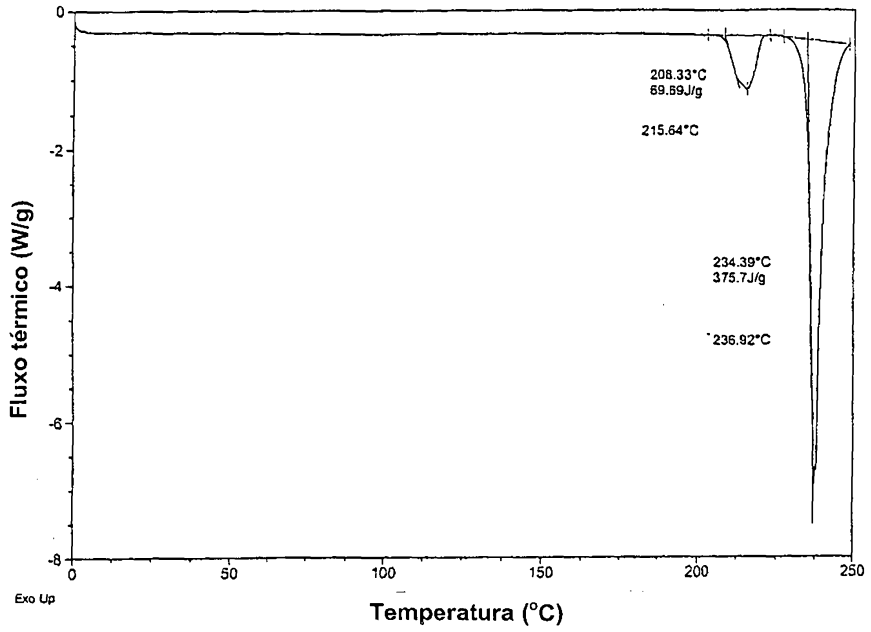


FIGURA 6

Tamanho: 2,7060 mg

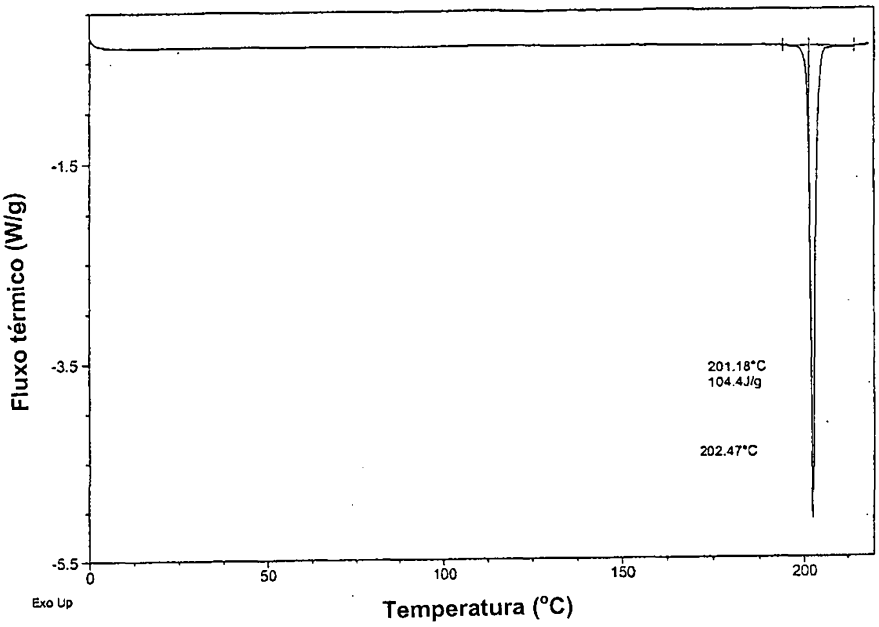


FIGURA 7

53

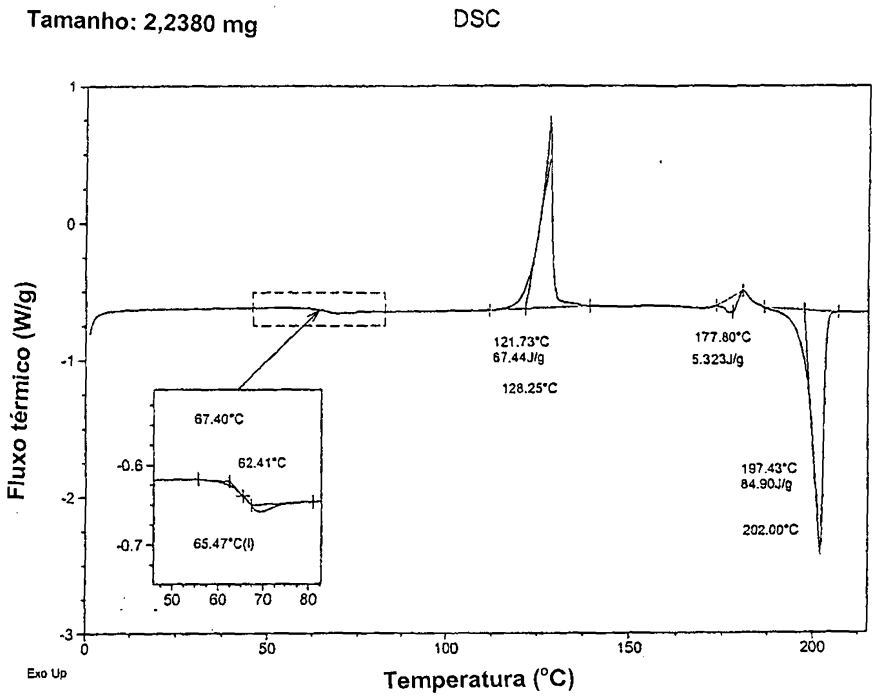

Tamanho: 2,2380 mg
DSC
Fluxo térmico (W/g)
Exo Up
Temperatura (°C)
121.73°C
67.44J/g
128.25°C
177.80°C
5.323J/g
197.43°C
84.90J/g
202.00°C
67.40°C
62.41°C
65.47°C(l)

FIGURA 8

54

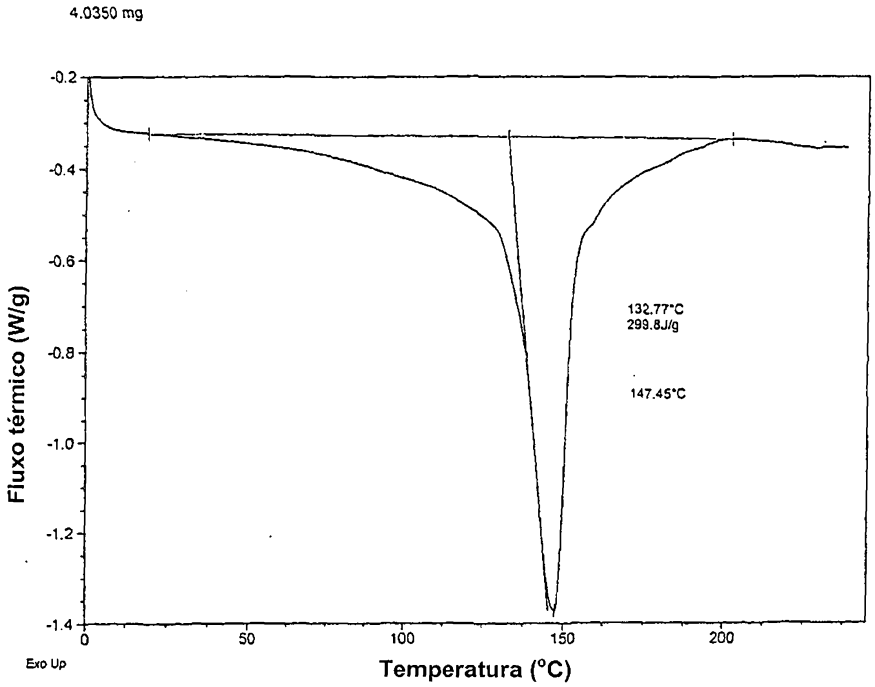

4.0350 mg
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
-1.4
Fluxo térmico (W/g)
Exo Up
0
50
100
150
200
Temperatura (°C)
132.77°C
299.8J/g
147.45°C

FIGURA 9

55

Tamanho: 7,9430 mg

TGA

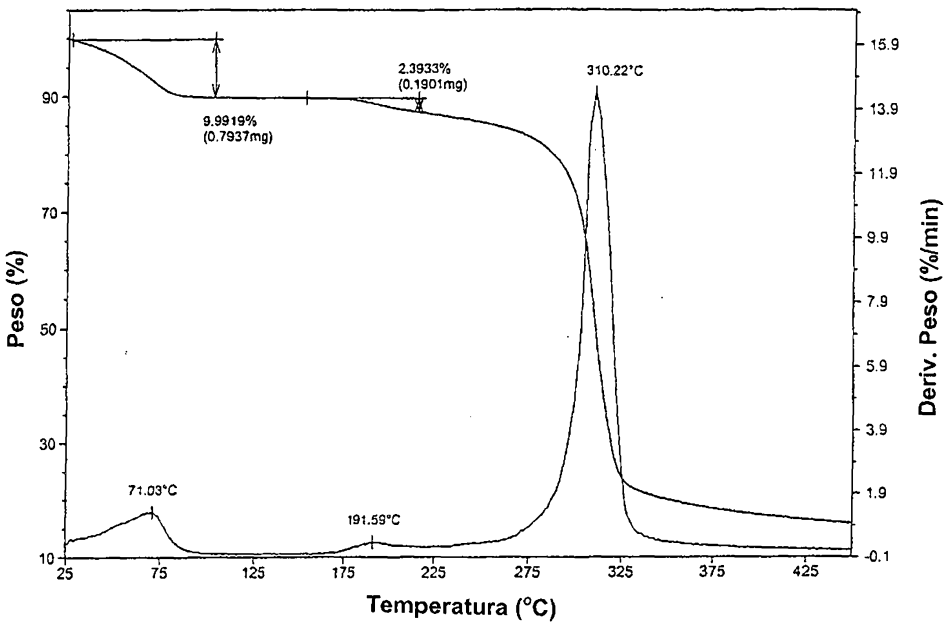


FIGURA 10

56

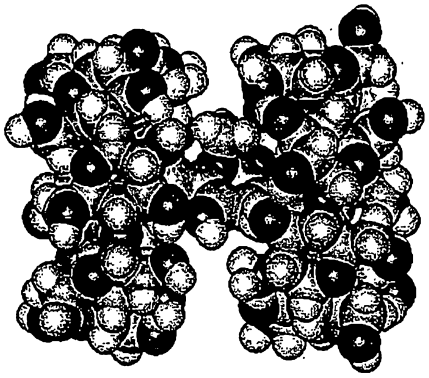


FIGURA 11

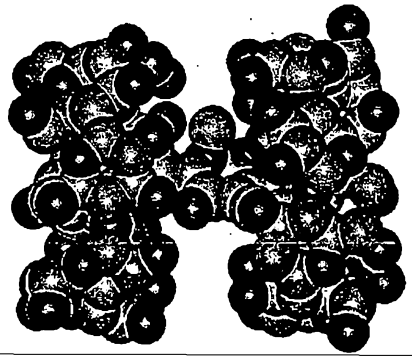


FIGURA 12

57

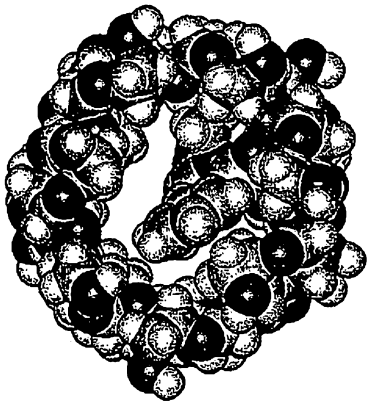


FIGURA 13

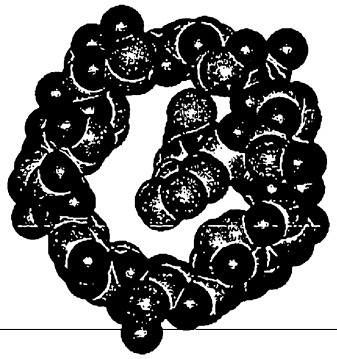


FIGURA 14

58

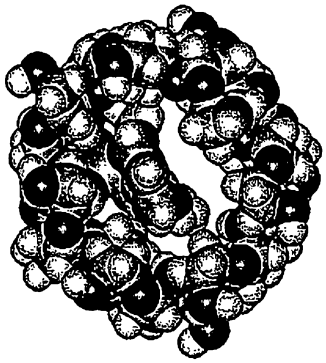


FIGURA 15

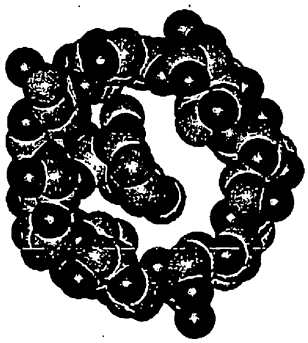


FIGURA 16

59

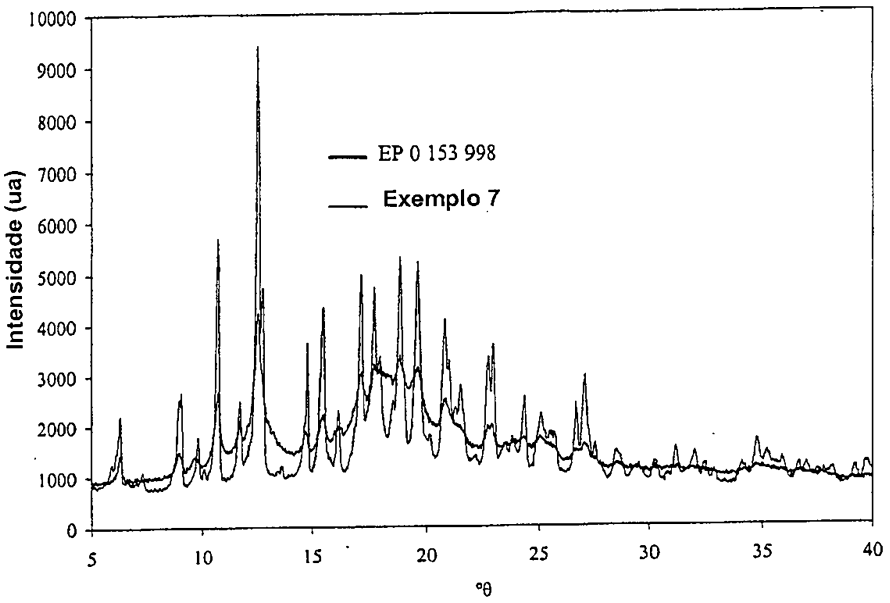

10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Intensidade (ua)
EP 0 153 998
Exemplo 7
5
10
15
20
25
30
35
40
°θ

FIGURA 17