

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95853

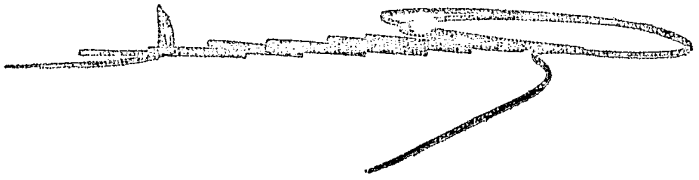
REQUERENTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em Berlim e Bergkamen (endereço postal: 170-178 Müllerstrasse, Berlin 65), República Federal Alemã.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES
DE MICELAS MISTAS AQUOSAS"

INVENTORES: Dr. Georg Rössling, Detlef Göritz e
Dr. Heinsich Michel.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

República Federal Alemã em 13 de Novembro de 1989,
sob o N.º. P 39 38 030.0.



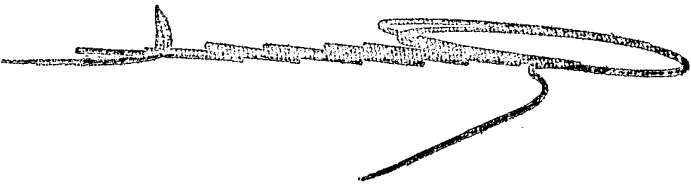
Descrição referente à patente de invenção de SCHERING AKTIENGESSELLSHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Berlim e Bergkamen (endereço postal: 170-178 Müllers-trasse, Berlin 65), República Federal Alemã, (inventores: Dr. Georg Rössling, Detlef Göritz e Dr. Heinsich Michel, residentes na Alemanha), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES DE MICELAS MISTAS AQUOSAS".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de soluções aquosas de micelas mistas que contêm micelas mistas constituídas por lipóides e sais de ácidos cólicos, nas quais se solubilizam caso se pretenda substâncias activas dificilmente solúveis ou insolúveis em água.

São conhecidos já processos para a preparação de soluções de micelas deste tipo por exemplo a partir da publicação de Patente Alemã 27 30 570.

Nos processos já conhecidos as soluções de micelas são preparadas por dissolução dos lipóides, dos sais dos ácidos cólicos e eventualmente das substâncias activas dificilmente solúveis ou insolúveis em água num solvente



orgânico (por exemplo etanol), seguida de concentração do solvente de tal modo que se forme nas paredes do balão uma película de lípidos, o qual é retirado por dissolução em soluções aquosas. (Biochemistry, 19, 1980, 602 e segs. e 615 e segs; Naturforsch. 32c, 1977, 748 e segs.).

Este processo é contudo muito trabalhoso e apenas se pode utilizar em escala industrial mediante o uso de equipamento consideravelmente dispendioso.

Para além deste processo refere-se por exemplo no Exemplo 3 da publicação de Patente 27 30 570 já citada um processo segundo o qual se prepara uma solução de micelas mistas por mistura dos componentes e agitação da mistura.

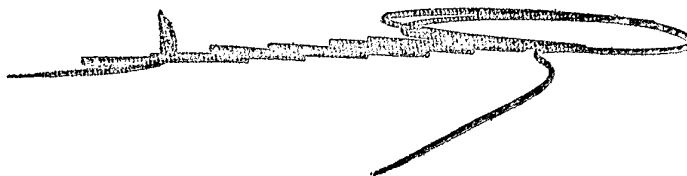
Este processo no entanto não tem apenas o inconveniente de demorar vários dias, mas também se reconhece na forma de concretização deste exemplo - sem substância activa - que deste modo se obtêm apenas soluções muito turvas que contêm as micelas mistas com um diâmetro médio de cerca de 340 nm.

Não é possível deste modo obter soluções límpidas com micelas mistas de um diâmetro médio de cerca de 10 nm.

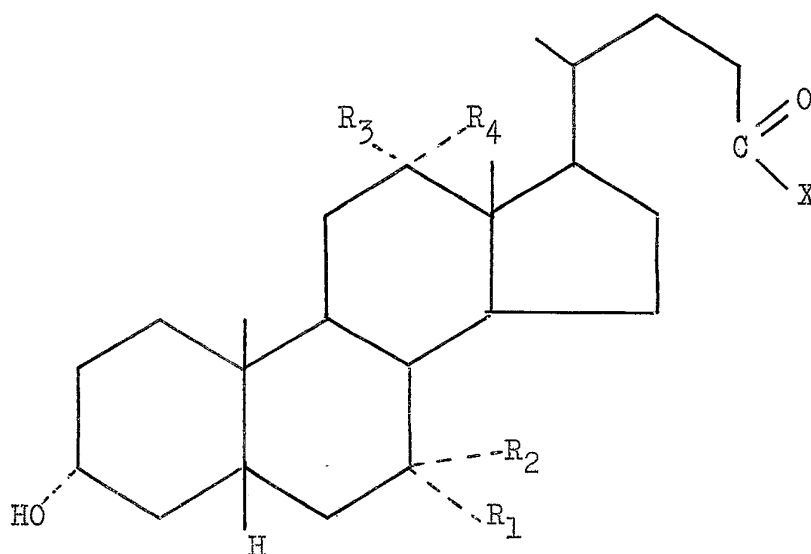
Verificámos agora que é possível preparar de um modo simples e rápido soluções aquosas límpidas por meio de um processo diferente que se caracteriza por se preparar uma mistura de

- a) soluções que contêm os lípidos, os ácidos cólicos livres e eventualmente substâncias activas dificilmente solúveis ou insolúveis em água num solvente orgânico miscível com a água e
- b) soluções que contêm uma quantidade de uma base de 0,05 a 3 equivalentes com referência aos ácidos cólicos e eventualmente aditivos para tornar a solução isotónica e/ou substâncias activas solúveis em água, eliminar o solvente orgânico por ultrafiltração, liofilização, destilação sob vácuo ou osmose inversa e caso se pretenda diluir a mistura obtida com fases aquosas.

O processo da presente invenção po-



de ser levado a efeito utilizando os mesmos ácidos cólicos dos processos anteriormente conhecidos. São ácidos cólicos apropriados os derivados do ácido 5 β -colano-24-óico da fórmula geral



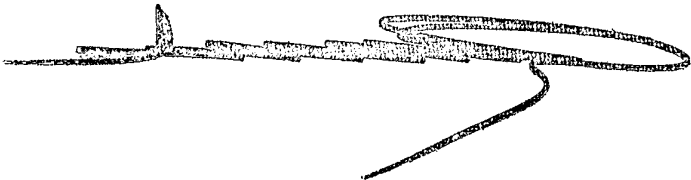
em que

R_1 e R_2 bem como R_3 e R_4 significam em conjunto um grupo oxo, dois átomos de hidrogénio ou um átomo de hidrogénio e um grupo hidroxilo e

X representa um grupo hidroxilo ou um agrupamento da fórmula $-NH-CH_2-CO_2H$ ou $-NH-(CH_2)_2-SO_3H$.

Podem referir-se como exemplos de ácidos cólicos apropriados por exemplo os seguintes: o ácido cólico, o ácido glicocólico, o ácido taurocólico, o ácido desoxicólico, o ácido glicodesoxicólico, o ácido taurodesoxicólico, o ácido chenodesoxicólico, o ácido glicochenodesoxicólico e o ácido taurochenodesoxicólico.

A fim de preparar a solução aquosa de micelas mistas utilizam-se de preferência 1 a 30 g e especialmente 2 g a 15 g de ácido cólico por 100 g da solução aquo



sa que contém eventualmente aditivos para tornar a solução isotônica e substâncias activas solúveis em água.

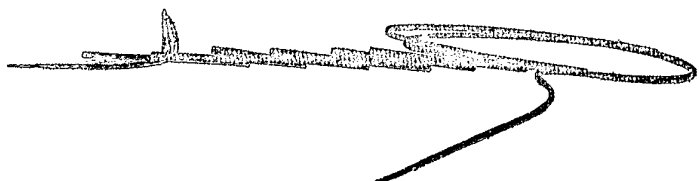
A fim de preparar a solução aquosa de micelas mistas podem utilizar-se no processo da presente invenção os mesmos lipóides usados nos processos anteriormente conhecidos.

São por exemplo lipóides apropriados, monoglicéridos, sulfatidos e especialmente fosfolípidos, como a esfingomielina, o plasmalogene, a fosfatidilcolina, a fosfatidiletanolamina, a fosfatidilserina, a fosfatidilinosite e a cardiolipina e também misturas destes lipóides (Dr. Otto-Albert Neumuller: Rompps Chemie-Lexicon; Franck'sche Verlagshandlung, Estugarda (DE 2665, 3159, 3920 e 4045).

A fim de preparar a solução aquosa de micelas mistas utilizam-se de preferência 3 a 40% e especialmente 5 g a 20% de lipóides por 100 g da solução aquosa que contem eventualmente aditivos para tornar a solução isotônica e/ou substâncias activas solúveis em água. A proporção em peso entre os lipóides e o ácido cólico é de preferência de 0,1:1 a 2:1 e especialmente de 0,8:1 a 2:1.

Para bases para a preparação das soluções aquosas de micelas mistas de acordo com o processo da presente invenção são apropriados por um lado hidróxidos alcalinos, como hidróxido de lítio, hidróxido de potássio e especialmente também hidróxido de sódio, e por outro lado bases orgânicas azotadas, desde que formem sais fisiologicamente aceitáveis. Estas bases azotadas são por exemplo amoníaco, aminas primárias, secundárias ou terciárias, etanolamina, dietanolamina, piperazina, morfolina, lisina, ornitina, arginina, N,N-dimetilglucamina, colina e especialmente N-metilglucamina e tris-hidroximetilaminometano. Estas bases são utilizadas de acordo com a presente invenção em quantidade tal que a solução contenha 0,05 a 3 equivalentes de base e especialmente 0,5 a 2 equivalentes de base com respeito à quantidade de ácido cólico.

São solventes orgânicos miscíveis com água apropriados por exemplo álcoois inferiores, como metanol, etanol ou isopropanol ou acetona. Estes solventes são



utilizados de preferência numa quantidade tal que as misturas resultantes sejam igualmente soluções. Os referidos solventes podem ser eliminados por destilação sob vácuo ou também por osmose inversa (T.H. Meltzer, Advances in Parenteral Science 13, Filtration in the Pharmaceutica Industry, Marcel Dekker, Nova Iorque, 1ª. Edição, 72-74, 483-488 e 838-854; Chem.-Ing. Tech. 61, 1989, 535-544).

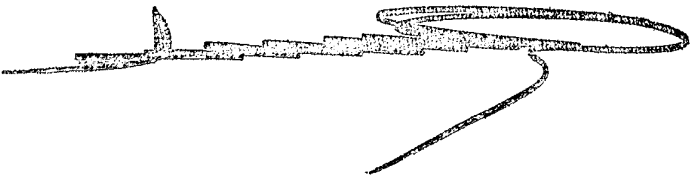
Quando se elimina o solvente por lio filização, é conveniente adicionar previamente à solução 20 a 300 mg de um monossacárido ou de um dissacárido, como a glucose ou a galactose ou um açúcar-álcool, como o sorbitol ou o manitol.

Se se elimina o solvente por ultrafiltração, é conveniente usar um filtro com um limiar de corte no máximo de 300000 Dalton.

Na osmose inversa, que é usada já em escala industrial para tratamento de água, faz-se passar o líquido que se pretende eliminar como se sabe através de uma membrana assimétrica que não possui poros. São membranas apropriadas por exemplo as membranas constituídas por polidimetilsiloxano ou álcool polivinílico de 0,1 a 0,2 um de espessura que se encontram apoiadas sobre uma camada de suporte de espuma ou de tecido. Estas membranas podem apresentar-se em módulos apropriados como por exemplo em módulos de fibras ocas ou de tubos ou ainda em módulos planos ou com enrolamento em espiral. Sobre o desenvolvimento de membranas selectivas a solventes e a o seu modo de actuação pode-se consultar a publicação já referida na revista Chem. Ing. Techn. 60, 1988, págs. 590 e sega.

A osmose inversa pode ser utilizada não só para eliminar das dispersões aquosas os solventes que possuem uma pressão de vapor superior à da água mas também para a eliminação de solventes com uma pressão de vapor inferior à da água, como por exemplo a dimetilformamida, o dimetilsulfóxido ou o acetonitrilo.

Após completada a eliminação do solvente pode-se, caso se deseje, diluir a mistura obtida com fases aquosas. Nesta operação pode ser conveniente usar uma fase aquosa que contenha no máximo 10 ml de um ácido cólico para



neutralização e caso se pretenda adicionalmente ainda aditivos para tornar a solução isotónica.

São substâncias activas difficilmente solúveis ou insolúveis em água apropriadas de preferência as cuja solubilidade em água à temperatura ambiente não ultrapassa 2%. Estas substâncias activas são por exemplo agentes de protecção de plantas, como insecticidas ou herbicidas difficilmente solúveis e especialmente substâncias activas farmacêuticas difficilmente solúveis.

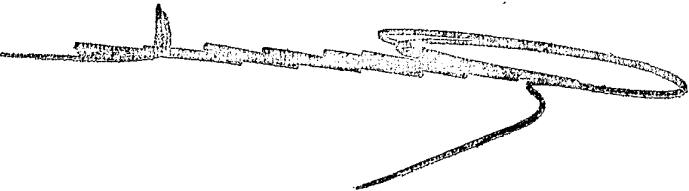
São substâncias activas farmacêuticamente difficilmente solúveis ou insolúveis em água apropriadas para a preparação de composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção as pertencentes aos seguintes grupos de substâncias:

Hormonas esteróides progestogénicas como por exemplo a 13-etil-17 β -hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregna-4-eno-20-il-3-ona (= levonorgestrel), a 13-etil-17 β -hidroxixi-18,19-dinor-17 α -pregna-4,15-dieno-20-ino-3-ona (= gestoden) ou o 13-etil-17 β -hidroxi-il-metileno-18,19-dinor-17 α -pregna-4-eno-20-ino (= desorgestrel), hormonas esteróides com actividade estrogénica como a 3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrieno-17-ona (estrona) ou o 1,9-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trieno-20-ino-3,17 β -diol (etinilestradiol).

Hormonas esteróides com actividade androgénica como 17 β -hidroxi-4-androsteno-3-ona (= testosterona) e os seus ésteres ou 17 β -hidroxi-1 α -metil-5 α -androsteno-3-ona (= mesterolona).

Hormonas esteróides com actividade antiandrogénica como a 17 β -acetoxi-6-cloro-1 β ,2 β -di-hidroxi-3'H-ciclopropa[1,2]-pregna-1,4,6-trieno-3,20-diona (= acetato de cipoterona).

Corticoesteróides como a 11 β ,17 α ,21-tri-hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (= hidrocortisona), a 11 β ,17 α ,21-tri-hidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona (= prednisolona), a 11 β ,17 α ,21-tri-hidroxi-6 α ,metil-1,4-pregnadieno-3,20-diona (= metilprednisolona) e a 6 α -fluor-11 β ,21-di-hidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-3,20-diona (= difluocortolona).



Ergolinas como a 3-(9,10-di-hidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietilureia (= ergolina), a 3-(2-bromo-9,10-di-hidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietilureia (= bromoergolina) ou a 3-(6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietilureia (= tergurid).

Anti-hipertônicos como a ácido 7 α -acetiltio-17 α -hidroxi-3-oxo-4-pregнено-21-carboxílico- δ -lactona (= espirolactona) ou a 7 α -acetiltio-15 β ,16 β -metileno-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dieno-21,17-carbolactona (= mespireno-na).

Anticoagulantes como o ácido 5-hexa-hidro-5-hidroxi-4-(3-hidroxi-4-metil-1-octeno-6-inil)-2(1H)-pentalenilideno]7-pentanóico (= iloprost).

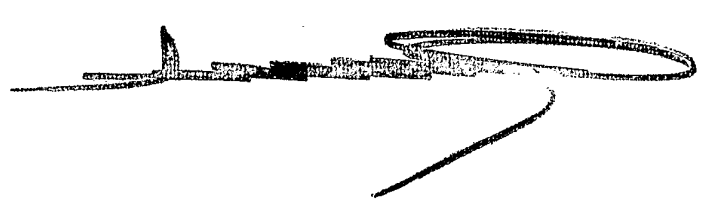
Psicofármacos como a 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil-2-pirrolidona (= rolipram) e a 7-cloro-1,3-di-hidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona (= diazepam).

Carotinóides como α -caroteno e o β -caroteno.

Vitaminas lipossolúveis, como vitaminas dos grupos da vitamina A, vitamina D, vitamina E e vitamina K.

Um grupo especialmente preferido são as β -carbolinas, como as descritas por exemplo nos pedidos de Patente Europeia 234 173 e 239 667. Podem mencionar-se as β -carbolinas seguintes: o 6-benzoiloxi-4-metoximetil- β -carbolina-3-carboxilato de isopropilo (= becarnil) e o 5-(4-clorofenoxi)-4-metoximetil- β -carbolina-3-carboxilato de isopropilo (= Cl-focip).

As soluções aquosas de micelas mistas preparadas de acordo com o processo da presente invenção podem se assim se desejar conter aditivos isotônicos a fim de elevar a respectiva pressão osmótica. São aditivos apropriados por exemplo sais inorgânicos ou orgânicos e substâncias tampão, como cloreto de sódio, tampão de fosfato, tampão de citrato, tampão de glicina, tampão de citrato-fosfato, tampão de tris-Hcl, tampão de maleato, etc., monossacáridos ou dissacáridos, como glucose, lactose, sacarose, açúcares-álcoois, como mani-



tol, sorbitol, xilitol ou glicerina ou polímeros solúveis em água, como dextrano ou polietilenoglicol.

Estas substâncias isotónicas são habitualmente usadas em concentrações tais que a solução aquosa de micelas mistas resultante apresente uma pressão osmótica de 5 a 1000 mosm - em soluções injectáveis de preferência 300 mosm.

Para além disso as soluções aquosas de micelas mistas podem ainda conter substâncias activas solúveis em água adicionais a fim de preparar preparações combinadas. São exemplos destas preparações combinadas misturas de vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis ou preparações que contêm, em conjunto com corticoesteróides, também antibióticos solúveis em água.

A preparação das soluções aquosas de micelas mistas é levada a efeito - abstraindo das condições descritas na reivindicação 1 por meio de métodos convencionais por mistura com agitação vigorosa com aquecimento até à temperatura indicada na reivindicação 1.

Uma vez que os lipóides e também algumas substâncias activas são sensíveis à oxidação, é conveniente efectuar o processo sob uma atmosfera inerte, como sob atmosfera de azoto ou de árgon, e estabilizar a solução aquosa de micelas mistas por adição de antioxidantes, como ascorbato de sódio, tocoferol ou hidrogenossulfito de sódio.

O processo da presente invenção tem a vantagem de ser mais fácil de realizar em escala industrial do que os processos anteriormente conhecidos. As operações unitárias necessárias para a realização deste processo, dissolução, mistura e destilação sob vácuo ou osmose inversa podem ser efectuadas em escala industrial de modo contínuo e de modo pouco trabalhoso. Além disso, o processo da presente invenção tem ainda a vantagem de que a carga térmica dos componentes é mais reduzida do que nos processos anteriormente conhecidos, especialmente quando se usa a osmose inversa para a eliminação do solvente. Após a preparação é possível esterilizar a solução aquosa de micelas mistas obtida por filtração esterilizante e/ou por aquecimento a uma temperatura de 100° C a 140° C.



Os exemplos que se seguem destinam-se a elucidar mais completamente a presente invenção:

Exemplo 1

Carregam-se 400 ml de uma solução aquosa que contém 2,138 g de hidróxido de sódio num balão esférico de 2 l. Em seguida juntam-se 100 ml de uma solução etanólica que contém 45 g de fosfolipido (Fosfolipon 100 L, fornecido por A. Nattermann & Cie., DE-5000 Colónia) e 27,1 g de ácido glicocólico. Obtém-se uma solução límpida com uma cor amarela clara e um valor de pH de 6,5.

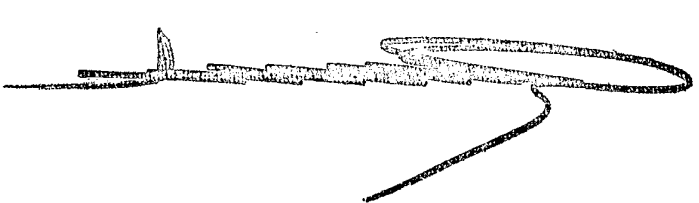
Elimina-se o etanol por osmose inversa durante a qual se concentra a solução num aparelho para osmose inversa (Membra-Fil P-28, da firma Büchi, Göppingen, Membrana DRC-1000) desde 500 ml até 250 ml. A pressão é de 35 bar. Numa segunda fase dilui-se o concentrado com uma solução 3,5 mM de ácido glicocólico para neutralização até ao volume de partida. A formulação de micelas mistas obtida contém em consequência menos de 0,01 mg/ml de etanol. A composição é a seguinte:

Fosfolipon: Fornecido por Nattermann AG, DE-5000 Colónia	90,0mg
Ácido glicocólico:	52,1mg
Hidróxido de sódio:	4,3mg
Água	até 1,0ml
Valor do pH:	6,6

Exemplo 2

Tratam-se 800 ml de uma solução aquosa com 2,8 g de hidróxido de sódio com 100 ml de uma solução etanólica que contém 45 g de Fosfolipon e 27 g de ácido glicocólico. Obtém-se uma solução límpida cujo pH é ajustado a 6,5 com uma solução de hidróxido de sódio 0,1 N. A esta solução adicionam-se 18 g de sorbitol e agita-se até dissolução completa.

Faz-se passar a solução etanólica de micelas mistas por uma unidade de ultrafiltração (Amicon GmbH, DE-8510 Witten; tipo DC 2, Membrana: HIP 30-20). A ultrafiltração é efectuada com uma pressão diferencial máxima



através da membrana de 1 bar. O volume do ultrafiltrado retirado é substituído continuamente por uma solução 10 mM de ácido glicocólico para neutralização. Quando o volume do ultrafiltrado atinge de 2,5 l, interrompe-se a passagem contínua e concentra-se a solução de micelas mistas de 1 l até 500 ml.

A formulação tem a seguinte composição

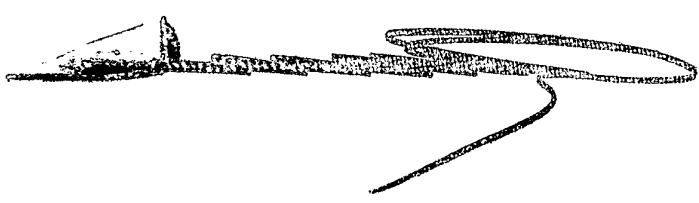
Fosfolipon:		88,9 mg
Ácido glicocólico:		58,0 mg
Hidróxido de potássio:		6,4 mg
Água	até	1,0 ml
Valor do pH:		6,8

Exemplo 3

Prepara-se uma solução de micelas mistas nas condições do Exemplo 3 no entanto com a diferença de que a solução aquosa contém adicionalmente 50 mg da EDTA sódica e a solução etanólica contém também 500 mg de uma substância activa (Cl-Focip).

A formulação de micelas mistas obtida tem a seguinte composição

Fosfolipon:		89,2 mg
Ácido glicocólico:		52,3 mg
Hidróxido de potássio:		6,1 mg
Cl-Focip		1,01mg
Água	até	1,0 ml
Valor do pH:		6,7



REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de micelas mistas aquosas que contêm micelas mistas formadas por lipídios e sais de ácidos cólicos, em que caso se pretenda se encontram solubilizadas substâncias activas difficilmente solúveis ou insolúveis em água, caracterizado por se preparar uma mistura de

- soluções que contêm os lípidos, os ácidos colicos livres e eventualmente as substâncias activas difficilmente solúveis ou insolúveis em água num solvente orgânico miscível com a água e
- soluções que contêm uma quantidade de uma base de 0,05 a 3 equivalentes com referência aos ácidos cólicos e eventualmente aditivos para tornar a solução isotónica e/ou substâncias activas solúveis em água,

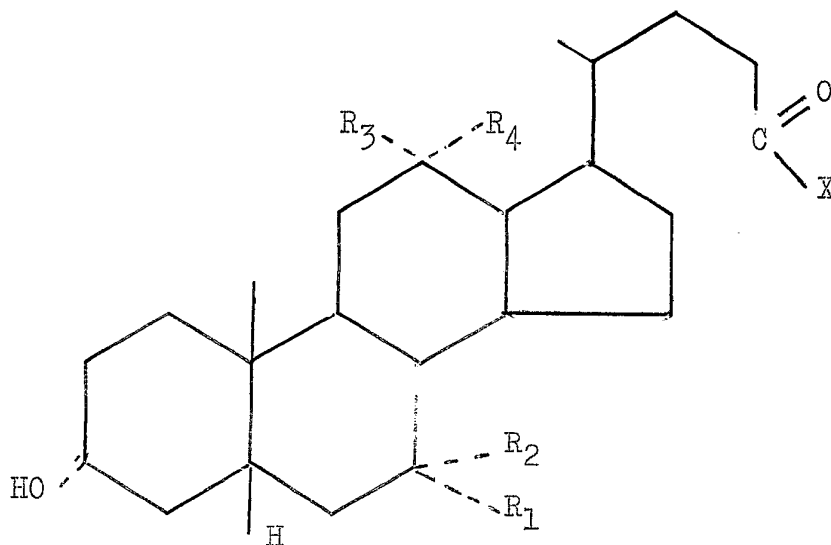
eliminar o solvente orgânico por ultrafiltração, liofilização, destilação sob vácuo ou osmose inversa e caso se pretenda diluir a mistura obtida com fases aquosas.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se utilizar a solução a sob forma diluída de modo a que a mistura obtida seja igualmente uma solução.

- 3ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2 caracterizado por o ácido cólico usado ser um derivado do ácido 5 β -colano-24-oico da fórmula geral



em que

R₁ e R₂ bem como R₃ e R₄ significam em conjunto um grupo oxo, dois átomos de hidrogénio ou um átomo de hidrogénio e um grupo hidroxilo e

X representa um grupo hidroxilo ou um agrupamento da fórmula -NH-CH₂-CO₂H ou -NH-(CH₂)₂-SO₃H.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3 caracterizado por o lípido usado ser um fosfolípido.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 caracterizado por a base usada ser hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5 caracterizado por as substâncias activas difficilmente solúveis ou insolúveis em água usadas serem substâncias activas farmacêuticas difficilmente solúveis ou insolúveis em água.

- 7ª -

Processo para a preparação de soluções injectáveis caracterizado por se incluírem soluções de micelas mistas aquosas preparadas de acordo com a reivindicação 6.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 13 de Novembro de 1989, sob o Nº. P 39 38 030.G.

Lisboa, 12 de Novembro de 1990
O AGENTE GERAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES
DE MICELAS MISTAS AQUOSAS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de micelas mistas aquosas que contêm micelas mistas formadas por lipídios e sais de ácidos colícos, em que caso se pretenda se encontram solubilizadas substâncias activas difficilmente solúveis ou insolúveis em água, que compreende preparar-se uma mistura de

- a) soluções que contêm os lípidos, os ácidos colícos livres e eventualmente as substâncias activas difficilmente solúveis ou insolúveis em água num solvente orgânico miscível com a água e
- b) soluções que contêm uma quantidade de uma base de 0,05 a 3 equivalentes com referência aos ácidos cólicos e eventualmente aditivos para tornar a solução isotónica e/ou substâncias activas solúveis em água.

eliminar o solvente orgânico por ultrafiltração, liofilização, destilação sob vácuo ou osmose inversa e caso se pretenda diluir a mistura obtida com fases aquosas.