



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

(21) PI 0714179-3 A2

(22) Data de Depósito: 29/06/2007
(43) Data da Publicação: 26/12/2012
(RPI 2190)



(51) Int.CI.:
A61K 9/16
A61K 31/496

(54) Título: MELHORAMENTOS RELACIONADOS A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

(30) Prioridade Unionista: 13/07/2006 UK 0613925.7

(73) Titular(es): Unilever N.V.

(72) Inventor(es): Alison Jayne FOSTER, Andrew James ELPHICK, David John DUNCALF, Dong WANG, James LONG, Steven Paul RANNARD

(74) Procurador(es): ATEM & REMER ASSES.
CONSUL. PROP. INT. LTDA

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007056564 de
29/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/006716de
17/01/2008

(57) Resumo: MELHORAMENTOS RELACIONADOS A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS. Um processo para preparo de uma composição compreendendo um sartan insolúvel em água compreendendo as etapas de: a) proporcionar uma mistura compreendendo: i) um sartan insolúvel em água, ii) um material carreador solúvel em água, iii) um solvente tanto para o sartan quanto para o carreador, e b) secar a mistura por atomização para remover o(s) solvente(s) para obter uma nano-dispersão do sartan no carreador substancialmente livre de solvente.

Relatório Descritivo

Melhoramentos Relacionados a Composições Farmacêuticas

Campo da Invenção

5 A presente invenção está relacionada a melhoramentos de composições farmacêuticas. Em particular, ela está relacionada a composições farmaceuticamente ativas e precursores contendo as chamadas "sartans".

Antecedentes da Invenção

10 Angiotensina II é formada a partir da Angiotensina I pela enzima conversora de angiotensina (ECA). Angiotensina II é um componente do sistema renina-angiotensina. Antagonistas do receptor de Angiotensina II impedem a ação da Angiotensina II. Acredita-se que a presente invenção é geralmente aplicável à antagonistas hidrofóbicos do receptor de Angiotensina II 15 (sartans) mas ela será descrita com referências particulares ao Valsartan.

Valsartan e outros antagonistas do receptor de Angiotensina II (incluindo Candesartan, Eprosartan, Ibresartan, Losartan, Olmesartan e Telmesartan) são principalmente utilizados no tratamento da hipertensão, e são eficazes quando o paciente é intolerante à terapia com inibidores da ECA. Eles não impedem a 20 clivagem das cininas e portanto não são associados com freqüência à tosse seca persistente e/ou outros efeitos colaterais que limitam a terapia com inibidores da ECA. Recentemente, eles têm sido utilizados no tratamento de paradas cardíacas em pacientes intolerantes à terapia com inibidores da ECA (em particular candesartan, irbesartan e losartan). Muitos sartans possuem 25 baixa solubilidade em água e são praticamente insolúveis em água, o que compromete seu uso efetivo.

Nosso pedido de patente internacional também pendente PCT/GB03/03226 descreve a formação de contas sólidas e porosas compreendendo uma rede tridimensional de células abertas de um material 30 polimérico solúvel em água. Estes são materiais moldados a partir da remoção tanto de água como de uma fase dispersa não aquosa de uma emulsão com

elevada fase interna (HIPE), a qual possui um polímero dissolvido na fase aquosa. As contas são formadas pelo gotejamento da emulsão HIPE em uma fluido à baixa temperatura, como nitrogênio líquido, e então liofilização das partículas formadas para remoção do volume de fase aquosa e fase dispersa.

5 Isto gera um esqueleto de polímero. As contas dissolvem facilmente na água e possuem a extraordinária característica de dispersar em água um componente insolúvel presente no esqueleto das contas, componente este que foi previamente disperso na fase dispersa da emulsão previamente à liofilização.

O documento WO 2003/011636 descreve um processo de secagem por 10 atomização baseado em uma não-emulsão para a formação de “dispersões sólidas amorfas” de fármacos em polímeros. Neste método, um polímero e um fármaco com baixa solubilidade em água são dissolvidos em um solvente e secadas por atomização para formar dispersões onde o fármaco está presente em sua maioria em uma forma amorfa do que numa forma cristalina.

15 Os pedidos pendente GB 0501835 e GB 0613925 (depositado em 13 de julho de 2006) descrevem como materiais que formam uma nano-dispersão em água podem ser preparados, preferencialmente por um processo de secagem por atomização. No primeiro pedido o material insolúvel em água está dissolvido na fase de solvente de uma emulsão. No segundo, o material 20 insolúvel em água está dissolvido em um sistema solvente misto e coexiste na mesma fase que um agente estruturante solúvel em água. Em ambos os casos, o líquido é secado em temperatura acima da temperatura ambiente (acima de 20°C), como por secagem por atomização, para produzir partículas do agente estruturante, como carreador, com o material insolúvel disperso no mesmo.

25 Quando essas partículas são colocadas em água, elas dissolvem, formando uma nanodispersão de material insolúvel em água com partículas de tamanho tipicamente abaixo de 300 nm. Esta escala é similar ao tamanho de partículas virais, e o material insolúvel se comporta como se estivesse em solução.

O documento WO 2003/103640 (Elan Pharma International Ltd) 30 descreve candesartan em forma de nanoparticulados (em particular a candesartan cilextil). Os tamanhos de partícula descritos variam de 50 nm a

2000 nm. Métodos para produção destas nanopartículas incluem moagem, trituração, homogeneização e precipitação.

No presente pedido, a expressão “temperatura ambiente” significa 20

graus Celsius e todos os percentuais são percentuais por peso, a menos que

5 seja especificado de outra forma.

Breve Descrição da Invenção

Foi determinado agora que os métodos baseados em emulsão e fase

única podem ser utilizados para produzir uma forma de sartan nano-dispersa e

10 solúvel em água.

Dessa forma, a presente invenção proporciona um processo para a

produção de uma composição compreendendo um sartan insolúvel em água

compreendendo as etapas de:

a) proporcionar uma mistura compreendendo:

- 15 i) um sartan insolúvel em água;
- ii) um carreador solúvel em água;
- iii) um solvente para o sartan e o carreador; e

b) secar a mistura por atomização para remoção do(s) solvente(s) e

obter uma nano-dispersão do sartan no carreador, livre de solvente.

20 O método preferido de medição do tamanho de partícula para os

produtos dispersos da presente invenção emprega um instrumento de

espalhamento dinâmico da luz (Nano S, produzido por Malvern Instruments

UK). Especificamente, o Malvern Instruments Nano S usa um laser 4mW Hélio-

Neônio vermelho para iluminar uma cubeta de qualidade padrão contendo uma

25 suspensão de material. O tamanho de partícula citado neste pedido são obtidos

com este aparato através de um protocolo padrão. Os tamanhos de partícula

em produtos sólidos são os tamanhos de partícula deduzidos a partir da

medição do tamanho de partícula obtido de uma solução de um sólido na água

e medição do tamanho de partícula.

30 Preferencialmente, o diâmetro máximo do sartan insolúvel em água está

abaixo de 800 nm. Mais preferencialmente, o diâmetro máximo do sartan

insolúvel em água está abaixo de 500 nm. Em uma realização preferencial da invenção, o diâmetro máximo do sartan insolúvel em água está abaixo de 200 nm, mais preferencialmente abaixo de 100 nm.

5 Composições vantajosas capazes de serem obtidas pelo processo da presente invenção compreendem um sartan insolúvel em água e uma carreador solúvel em água o qual compreende partículas de sartan com tamanho médio de 40-150 nm dispersas no carreador.

10 Acredita-se que a redução do tamanho de partícula na nano-dispersão eventual possui vantagens significativas na melhoria da disponibilidade de material insolúvel em água. Acredita-se que isso é particularmente vantajoso quando uma biodisponibilidade melhorada é buscada, ou em aplicações similares, onde uma elevada concentração do material deve ser evitada. Além do mais, acredita-se que a nano-dispersão com um tamanho de partícula pequeno é mais estável que aquelas com tamanhos de partícula maiores.

15 No contexto da presente invenção, "insolúvel em água" direcionado para os sartans significa que sua solubilidade em água é menor que 10 g/L. Preferencialmente, o sartan insolúvel em água possui uma solubilidade em água em uma temperatura ambiente (20° Celsius) menor que 5 g/L preferencialmente menor que 1 g/L, especialmente preferido menor que 150 mg/L e mais preferencialmente menor que 100 mg/L. Estes níveis de solubilidade proporcionam uma interpretação melhor do que entende-se como insolúvel em água no presente pedido. Por exemplo, valsartan tem uma solubilidade de 0,18 g/L e irbesartan tem uma solubilidade de <0,1 mg/L

20 Sartans insolúveis em água preferidos incluem Valsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmesartan e derivados insolúveis dos mesmos.

Materiais carreadores preferidos são selecionados do grupo que consiste de materiais inorgânicos solúveis em água, surfactantes, polímeros e mistura dos mesmos.

30 Um aspecto adicional da presente invenção proporciona um processo para preparo de uma composição de sartan compreendendo um sartan

insolúvel em água e um carreador solúvel em água, compreendendo as etapas de:

5 a) formar uma emulsão compreendendo:

- i) uma solução do sartan em um solvente imiscível em água, e
- ii) uma solução aquosa do carreador; e

b) secar a emulsão para remover a água e o solvente imiscível em água para obter uma nano-dispersão do sartan no carreador substancialmente livre de solvente.

10 Para conveniência, esta classe de método será referida adiante como o método da “emulsão”.

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona um processo para preparo de uma composição de sartan compreendendo um sartan insolúvel em água e um carreador solúvel em água compreendendo as etapas de:

15 a) proporcionar uma mistura de fase única compreendendo:

- i) pelo menos um solvente não-aquoso;
- ii) opcionalmente água;
- iii) um material carreador solúvel em água, o qual é solúvel na mistura de (i) e (ii); e
- iv) um sartan insolúvel em água, a qual é solúvel na mistura de (i) e (ii); e

20 b) secar a dispersão para remover a água e o solvente miscível em água para obter uma nano-dispersão do sartan no carreador substancialmente livre de solvente.

25 Para conveniência, esta classe de método será referida adiante como o método da “fase única”.

No contexto da presente invenção substancialmente livre de solvente significa que o conteúdo de solvente do produto é menor que 15%, preferencialmente menor que 10%, mais preferencialmente menor que 5% e 30 mais preferencialmente ainda menor que 2%.

No contexto da presente invenção é essencial que ambos o material carreador e o sartan estejam totalmente dissolvidos nos seus respectivos solventes antes da etapa de secagem. Não está no âmbito da presente invenção ensinar processos de secagem de lamas. Para que não restem 5 dúvidas, o conteúdo sólido da emulsão ou mistura é tal que mais que 90%, preferencialmente mais que 95% e mais preferencialmente mais que 98% dos materiais solúveis estejam em solução antes da etapa de secagem.

Em relação aos métodos mencionados acima, as sartans preferidas e os materiais carreadores preferidos são conforme descrito acima e detalhados a 10 seguir. Similarmente, as características físicas dos materiais são conforme descrito acima.

O método de “fase única” é preferido, onde ambas os sartans e o material carreador são dissolvidos em uma fase compreendendo pelo menos 15 um outro solvente não-aquoso (e opcionalmente água). Acredita-se que este método é mais eficaz em obter-se um tamanho de partícula menor para o sartan nano-disperso. Preferencialmente, a etapa de secagem remove simultaneamente a água e os outros solventes, e mais preferencialmente, a secagem é realizada pela atomização em temperatura acima da ambiente.

Os produtos obtidos pelo processo da presente invenção são 20 adequados para preparo de medicamentos para o tratamento ou profilaxia de doenças relacionadas à hipertensão.

Um aspecto adicional da presente invenção está um método para o preparo de um medicamento para uso no tratamento ou profilaxia de doenças relacionadas à hipertensão, compreendendo o passo de preparar uma 25 composição de acordo com a presente invenção.

Descrição Detalhada da Invenção.

Inúmeras características e realizações preferidas da presente invenção estão descritas em maiores detalhes abaixo.

30 **Sartans**

Conforme descrito acima, os fármacos insolúveis em água e anti-parasitários são os fármacos antimaláricos insolúveis em água selecionados do grupo que compreende Valsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmesartan e derivados e mistura dos mesmos. Eles 5 podem se apresentar como os únicos ingredientes farmaceuticamente ativos em composições de acordo com a presente invenção ou podem estar presentes com outros fármacos, proporcionando a chamada “terapia em combinação”.

Como um exemplo ilustrativo, Irbesartan está também disponível em 10 uma formulação combinada com uma dose baixa de um diurético tiazídico, invariavelmente hidroclorotiazida, para alcançar um efeito aditivo e antihipertensivo. Preparações da combinação de Irbesartan/hidroclorotiazida são comercializadas com nomes similares às preparações de irbesartan, incluindo CoAprovel, Karvezide, Avalide e Avapro HCT.

15 Produto Dispersível Em Água

A presente invenção proporciona um método para obtenção de uma forma dispersível em água de um material até então insolúvel em água. Ele é preparado pela formação incompleta de uma emulsão ou solução aquosa intermediária na qual ambos o material solúvel em água e o sartan insolúvel em 20 água estão dissolvidos. Na remoção dos solventes, o sartan insolúvel é disperso pelo material carreador solúvel em água. Materiais carreadores adequados são descritos em detalhes mais abaixo.

A estrutura do material obtido após a etapa de secagem não é muito bem compreendida. Acredita-se que os materiais secos resultantes não estão 25 encapsulados, pois corpos macroscópicos discretos do material insolúvel em água não estão presentes no produto seco. Tampouco os materiais secos são “emulsões secas” pois pouco ou nenhuma porção do solvente volátil compondo a fase “oleosa” da emulsão permanece após a secagem. Quando da adição de água, a emulsão não é restaurada, como era de se 30 esperar em uma “emulsão seca”. Acredita-se também que as composições não são as chamadas soluções sólidas, pois com a presente invenção as

proporções dos componentes presentes podem ser variadas sem perda dos benefícios. Além disso, a partir de estudos de raios-X e DSC, acredita-se que as composições da invenção não são soluções sólidas, mas compreendem misturas separadas em fase em escala nanométrica.

5 Preferencialmente, as composições produzidas após a etapa de secagem irão compreender o sartan e o carreador em uma proporção de 1:500 até 1:1 (sartan:carreador), sendo preferido 1:100 a 1:1. Níveis típicos de cerca de 10-30% de sartan insolúvel em água e 90-70% de carreador podem ser obtidos por secagem por atomização.

10 Pelo método da presente invenção o tamanho de partícula das sartans pode ser reduzido a abaixo de 100 nm, preferencialmente a cerca de 15 nm. Tamanhos de partículas preferidos situam-se na faixa de 40-15 nm.

Método De Preparo “Emulsão”

15 Em um método preferido de acordo com a invenção, o solvente para as sartans insolúveis em água não é miscível em água. Uma emulsão é formada quando da mistura destes.

Preferencialmente, a fase não-aquosa compreende de 10% a 95% v/v da emulsão, mais preferencialmente de 20% a 68% v/v.

20 As emulsões são tipicamente preparadas sob condições conhecidas pelo técnico no assunto, como por exemplo, pelo uso de agitação magnética, homogeneizado, sonicador ou agitador mecânico. As emulsões não precisam ser estáveis, desde que não provoquem uma separação de fase considerável antes da secagem.

25 Homogeneização com o uso de um dispositivo misturador de alto cisalhamento é uma maneira preferida para fazer a emulsão, onde a fase aquosa é a fase contínua; Acredita-se que esse cuidado para evitar uma emulsão grosseira e obtenção de um tamanho de gota pequeno da fase dispersa da emulsão resulte em uma dispersão melhorada do material “importante” no produto seco.

30 Em um método preferido de acordo com a invenção, uma emulsão com uma fase aquosa contínua é preparada com um tamanho médio de gota da

fase dispersa (utilizando a intensidade de pico Malvern) entre 500 nm a 5000 nm. Constatou-se que um homogeneizador de laboratório “Ultra-Turrux” tipo T25 (ou equivalente) fornece uma emulsão adequada quando operado por mais de um minuto acima de 10.000 rpm.

5 Há uma relação direcional entre o tamanho da gota da emulsão e o tamanho das partículas do material “importante”, o qual pode ser detectado após a dispersão dos materiais da invenção em soluções aquosas. Foi determinado que um aumento na velocidade de homogeneização para emulsões precursoras pode diminuir o tamanho final da partícula após a re-
10 dissolução.

15 Acredita-se que o tamanho da partícula re-dissolvida pode ser reduzida por quase metade quando a velocidade de homogeneização aumenta de 13.500 rpm para 21.500 rpm. Acredita-se que o tempo de homogeneização também possui um importante papel no controle do tamanho da partícula re-
dissolvida. O tamanho de partícula novamente decresce com o aumento do tempo de homogeneização, e a distribuição do tamanho de partícula também fica ampla.

20 A sonicação é também um modo particularmente preferido de redução do tamanho de gota para emulsões. Foi constatado que um sonicador Hert XL operado em nível 10 por dois minutos é adequado.

25 Acredita-se que as proporções dos componentes os quais diminuem a concentração relativa do anti-parasitário nos solventes e/ou carreadores forneçam um tamanho de partícula menor.

Método De Preparo “Fase Única”

30 Em um método alternativo de acordo com a presente invenção ambos o carreadores e o sartan são solúveis em um solvente não-aquoso ou em uma mistura de tal solvente com água. Tanto aqui quanto em qualquer lugar deste relatório o solvente não-aquoso pode ser uma mistura de solventes não-aquosos.

35 Neste caso os insumos da etapa de secagem pode ser um material de fase única no qual ambos o carreador solúvel em água e o sartan insolúvel em

água estão dissolvidos. É também possível para esse insumo ser uma emulsão, desde que ambos o carreador e o sartan estejam dissolvidos na mesma fase.

5 O método de fase única geralmente gera melhores nano-dispersões com um tamanho de partícula menor do que o método de emulsão.

Acredita-se que as proporções dos componentes os quais diminuem a concentração relativa do sartan nos solventes e/ou carreadores forneçam um tamanho de partícula menor.

Secagem

10 A secagem por atomização é bem conhecida pelos versados na técnica. No caso da presente invenção, alguns cuidados devem ser tomados devido à presença de um solvente não-aquoso volátil na emulsão a ser seca. Para reduzir o risco de explosão quando um solvente inflamável está sendo utilizado, um gás inerte, como por exemplo o nitrogênio, pode ser empregado como meio 15 de secagem em um sistema conhecido como secagem por atomização fechada. O solvente pode ser recuperado e reutilizado.

Constatou-se que o dispositivo laboratorial de secagem por atomização 'Buchi' B-290 é adequado.

É preferível que a temperatura de secagem deva ser igual ou maior que 20 100°C, preferencialmente acima de 120°C e mais preferencialmente acima de 140°C. Temperaturas de secagem elevadas fornecem partículas menores no material nano-disperso re-dissolvido.

Material Carreador

O material carreador é solúvel em água, o qual inclui a formação de 25 fases aquosas estruturadas assim como uma solução verdadeiramente iônica de espécies molecularmente mono-dispersas. O material carreador preferencialmente compreende um material inorgânico, surfactante, um polímero ou pode ser uma mistura de dois ou mais dos mesmos.

É previsto que outros materiais não-poliméricos, orgânicos, como 30 açúcares possam ser utilizados como carreadores. No entanto, os materiais especificados neste pedido são preferidos.

Materiais carreadores adequados (doravante chamados de “materiais carreadores solúveis em água”) incluem polímeros solúveis em água preferidos, surfactantes solúveis em água preferidos e materiais inorgânicos solúveis em água preferidos.

5 Material Polimérico Carreador Favorito

Exemplos de materiais carreadores poliméricos solúveis em água incluem:

(a) polímeros naturais, por exemplo gomas de ocorrência natural como goma guar, alginato, goma de algarroba ou um polissacarídeo como dextran;

10 (b) derivados de celulose, como por exemplo goma xantana, xiloglicano, acetato de celulose, metilcelulose, metil-etylcelulose, hidroxi-etylcelulose, hidroxi-ethylmetil-celulose, hidroxi-propilcelulose, hidroxi-propilmetylcelulose, hidroxipropil-butilcelulose, etilhidroxi-etylcelulose, carboxi-metilcelulose e seus sais (por exemplo sais de sódio – SCMC) ou carboxi-metilhidroxietilcelulose e 15 seus sais, por exemplo sal de sódio;

(c) homopolímeros ou copolímeros (preparados de dois ou mais) monômeros selecionados dentre: álcool vinílico, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida, metilpropano sulfonatos de acrilamida, aminoalquilacrilatos, hidroxietil-metilacrilatos, pirrolidona vinílica, imidazol 20 vinílico, aminas vinílicas, piridina vinílica, etilenoglicol e outros alquilenos glicóis, óxido de etileno e outros óxidos de alquilenos, etilenoimina, estirenosulfonatos, etilenoglicolacrilatos e etilenoglicol-metacrilatos.

(d) ciclodextrinas, como por exemplo beta-ciclodextrina

(e) mistura dos mesmos.

25 Quando o material polimérico é um copolímero, ele pode ser um copolímero estatístico (também conhecido como copolímero aleatório), um copolímero em blocos, um copolímero enxertado ou um copolímero hiper-ramificado. Outros co-monômeros que não estão listados acima podem ser incluídos além dos listados desde que sua presença não destrua a natureza 30 solúvel ou dispersível em água do material polimérico resultante.

Exemplos de homopolímeros adequados e favoritos incluem álcool polivinílico, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poliacrilamidas (como poli-N-isopropilacrilamida), polimetacrilamida, poliacrilaminas, poli-metil-acrilaminas (como polidimetilaminoetilmetacrilato e poli-N-morfolinoetilmetacrilato), 5 polivinilpirrolidona, poliestireno-sulfonato, poli-vinilimidazol, polivinil-piridina, poli-2-etyl-oxazolina poli-etilenoimina e derivados etoxilados dos mesmos.

Materiais poliméricos carreadores favoritos incluem polietileno glicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), poli(2-etyl-2-oxazolina), álcool polivinílico (PVA), hidroxipropil celulose e hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) e alginatos.

10 Materiais Carreadores Surfactantes Favoritos

Quando o material carreador for um surfactante, ele pode ser não-iônico, aniônico, catiônico, anfotérico ou zwitteriônico.

Exemplos de surfactantes não-iônicos adequados incluem triglicerídeos etoxilados, álcool graxo etoxilado, alquilfenóis etoxilados, ácidos graxos etoxilados, amidas graxas etoxiladas, aminas graxas etoxiladas, alcanoatos de sorbitan, alcanoatos etilados de sorbitan, alquil etoxilados, PluronicsTM, alquil poliglicosídeos, etoxilados de estearol.

Exemplos de surfactantes aniônicos adequados incluem sulfatos de alquiléter, carboxilatos de alquiléter, sulfonatos de alquibenzeno, fosfatos de alquiléter, sulfosuccinatos de dialquila, sarcosinatos, sulfonatos de alquila, sabões, sulfatos de alquila, carboxilatos de alquila, fosfatos de alquila, sulfonatos de parafina, sulfonatos de n-alcanos secundários, sulfonatos de alfa-olefina, sulfonatos de isetionato.

Exemplos de surfactantes catiônicos adequados incluem sais de amina graxa, sais de diamina graxa, compostos de amônio quaternário, surfactantes de fosfônio, surfactantes de sulfônio, surfactantes de sulfoxônio.

Exemplos de surfactantes zwitterionicos adequados incluem derivados N-alquila de aminoácidos, tais como glicina, betaina, ácido aminopropiônico, surfactantes imidazolina, óxidos de amina, amidobetaínas.

Misturas de surfactantes podem ser usadas. Tais misturas podem possuir componentes líquidos, desde que o material carreador seja, no fim das contas, sólido.

Materiais surfactantes carreadores particularmente preferidos incluem 5 não-iônicos alcoxilados (especialmente os materiais PEG/PPG PluronicTM), fenol-etoxitolatos (especialmente TRITONTM), sulfonatos de alquila (especialmente SDS), surfactantes de ésteres (preferencialmente ésteres de sorbitan dos tipos SpanTM e TweenTM) e catiônicos (especialmente o brometo de cetiltrimetilamonio – CTAB).

10 Materiais Carreadores Inorgânicos Favoritos

O material carreador pode ainda ser um material inorgânico solúvel em água, que não é nem um surfactante nem um polímero. Sais orgânicos simples são considerados adequados, particularmente quando em misturas com materiais carreadores surfactantes e/ou poliméricos, conforme descritos acima.

15 Sais adequados incluem carbonato, bicarbonato, haletos, sulfatos, nitratos e acetatos, particularmente sais solúveis de sódio, potássio e magnésio. Materiais favoritos incluem carbonato de sódio, bicarbonato de sódio e sulfato de sódio. Tais materiais possuem a vantagem de serem baratos e fisiologicamente aceitáveis. São também relativamente inertes assim como 20 compatíveis com muitos materiais encontrados em produtos farmacêuticos.

Misturas de materiais carreadores são vantajosas. Misturas preferidas incluem combinações de surfactantes e polímeros, as quais incluem pelo menos um de:

25 (a) polietileno glicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil celulose e hidroxipropil-metilcelulose (HPMC), alginatos e, pelo menos um de:

(b) não-iônicos alcoxilados (especialmente os materiais PEG/PPG PluronicTM), fenol-etoxitolatos (especialmente TRITONTM), sulfonatos de alquila (especialmente SDS), surfactantes de ésteres (preferencialmente ésteres de sorbitan dos tipos SpanTM e TweenTM) e catiônicos (especialmente o brometo 30 de cetiltrimetilamonio – CTAB).

O material carreador pode ainda ser um material orgânico pequeno e solúvel em água, que não é nem um surfactante, um polímero, nem um material inorgânico. Açúcares orgânicos simples foram considerados adequados, particularmente em mistura com um material carreador surfactante 5 e/ou polimérico conforme descrito acima. Materiais orgânicos pequenos adequados incluem manitol, polidextrose, xilitol, inulina, etc.

Solvente Não-Aquoso

As composições da invenção compreendem um segundo solvente volátil não-aquoso. Ele pode ser tanto solúvel com os outros solventes na pré-mistura 10 antes da secagem, ou pode formar uma emulsão com outros solventes.

Em uma forma alternativa um solvente não-aquoso simples é empregado o qual forma uma fase única com água na presença do sartan e do carreador. Solventes preferidos para estas realizações são solventes polares, próticos ou apróticos. Geralmente os solventes favoritos possuem um momento 15 de dipolo maior que 1 e uma constante dielétrica maior que 4,5.

Solventes particularmente preferidos são selecionados do grupo que compreende halofórmios (de preferência diclorometano e clorofórmio), alcoóis C1-C10 (de preferência metanol, etanol, isopropanol e isobutanol), ácidos orgânicos (de preferência ácido fórmico e ácido acético), amidas (de 20 preferência formamida, N,N-dimetilformamida), nitrilas (de preferência acetonitrila), ésteres (de preferência acetato de etila), aldeídos e cetonas (de preferência metil etil cetona e acetona), e outras espécies solúveis em água compreendendo uma ligação com um heteroátomo com um dipolo grande (de preferência tetrahidrofurano e dialquilsulfóxido).

25 Halofórmios, alcoóis pequenos, cetonas e dialquilsulfóxidos são os solventes favoritos.

Em uma forma alternativa da invenção o solvente não-aquoso não é miscível com água e forma uma emulsão.

A fase não-aquosa da emulsão é preferencialmente selecionada de um 30 ou mais dos seguintes grupos de solventes orgânicos voláteis:

- alcanos, de preferência heptano, n-hexano, isoctano, dodecano, decano;
 - hidrocarbonetos cílicos, de preferência tolueno, xileno, ciclohexano;
 - alcanos halogenados, de preferência diclorometano, dicloroetano,
- 5 triclorometano (clorofórmio), fluoro-triclorometano e tetraclorometano;
- ésteres, de preferência acetato de etila;
 - cetonas, de preferência 2-butanona;
 - éteres, de preferência éter dietílico;
 - silicones cílicos voláteis, de preferência lineares ou ciclometiconas
- 10 contendo de 4 a 6 unidades de silício. Exemplos adequados incluem DC245 e DC345, ambos disponíveis de Dow Corning Inc.
- Solventes favoritos incluem diclorometano, clorofórmio, etanol, acetona e dimetil sulfóxido.

15 Solventes não-aquosos preferidos, miscíveis em água ou não, possuem um ponto de ebulição menor que 150°C e, de preferência, um ponto de ebulição menor que 100°C, de forma a facilitar a secagem, particularmente a secagem por atomização em condições práticas sem necessitar de equipamentos sofisticados. De preferência eles não são inflamáveis ou possuem um ponto de fulgor acima das temperaturas encontradas nos

20 métodos da presente invenção.

Preferencialmente, o solvente não-aquoso compreende de 10% a 95% v/v de qualquer emulsão formada, mais preferencialmente de 20% a 80% v/v. No método de fase única, o nível do solvente é de preferência 20-100% v/v.

25 Solventes particularmente preferidos são alcoóis, em especial etanol, e solventes halogenados, em especial solventes contendo cloro, de preferência solventes selecionados dentre di- ou tri-clorometano.

Cosurfactante Opcional

30 Além dos solventes não-aquosos, um cosurfactante opcional pode ser utilizado na composição antes da etapa de secagem. Determinou-se que a adição de uma quantidade relativamente pequena de um cosurfactante volátil reduziu o diâmetro da partícula do material produzido. Isto pode ter um impacto

significativo no volume da partícula. Por exemplo, uma redução de 297 nm para 252 nm corresponde a uma redução do tamanho de partícula de aproximadamente 40%. Portanto, a adição de uma pequena quantidade de um co-surfactante oferece um método simples e barato para reduzir o tamanho da 5 partícula de materiais de acordo com a presente invenção sem modificar a formulação final do produto.

Cosurfactantes favoritos incluem alcoóis de cadeia curta ou aminas com ponto de ebulição de <220 °C.

Cosurfactantes favoritos são alcoóis lineares. Cosurfactantes preferidos 10 são alcoóis primários e aminas. Cosurfactantes especialmente preferidos são selecionados do grupo que consiste de alcoóis com 3-6 átomos de carbono; Alcoois adequados como cosurfactantes incluem n-propanol, n-butanol, n-pentanol, n-hexanol, hexilamina e mistura dos mesmos.

O cosurfactante está presente, de preferência, em uma quantidade (por 15 volume) menor que a do solvente, de preferência a proporção do volume entre o solvente e o cosurfactante está dentro da faixa que vai de 100:40 a 100:2, mais preferencialmente 100:30 a 100:5.

Insumos De Secagem Por Atomização Favoritos

Insumos típicos de secagem por atomização compreendem:

- 20 a) um surfactante;
- b) pelo menos um álcool pequeno;
- c) mais de 0,1% de pelo menos um sartan insolúvel em água dissolvida no insumo;
- d) um polímero; e
- 25 e) opcionalmente água.

Insumos preferidos de secagem por atomização compreendem:

- a) pelo menos um solvente não-aquoso selecionado de diclorometano, clorofórmio, etanol, acetona, e mistura dos mesmos.
- b) um surfactante selecionado de um copolímero não-ionic de PEG 30 (especialmente os materiais PEG/PPG PluronicTM), sulfonatos de alquila (especialmente SDS), surfactantes de ésteres (preferencialmente

- ésteres de sorbitan dos tipos SpanTM e TweenTM) e catiônicos (especialmente o brometo de cetiltrimetilamonio – CTAB) e mistura dos mesmos;
- 5 c) mais de 0,1% de pelo menos um sartan insolúvel em água;
- d) um polímero selecionado dentre polietileno glicol (PEG), álcool polivinilico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil celulose e hidroxipropil-metilcelulose (HPMC), alginatos e mistura dos mesmos; e
- e) opcionalmente água.

Os insumos de secagem usados na presente invenção são tanto emulsões ou soluções as quais de preferência não contém nenhuma matéria sólida e em particular de preferência não contém nenhum sartan não-dissolvido.

10 É particularmente preferível que o nível de sartan na composição seja tal que o carregamento na composição seca esteja abaixo de 40% em peso, e

15 mais preferencialmente abaixo de 30%. Tais composições possuem as vantagens de um menor tamanho de partícula e alta eficiência conforme discutido acima.

Forma Dispersa Em Água

20 Na mistura do material carreador solúvel em água com água, o carreador é dissolvido e o sartan insolúvel em água é dispersa pela água em uma forma adequada, se comportando como um material solúvel em muitos aspectos. O tamanho de partícula do material insolúvel em água no produto seco é de preferência tal que, em solução, o material insolúvel em água tenha um tamanho de partícula menor que 1 micron conforme o método Malvern

25 descrito anteriormente. Acredita-se que não haja redução significativa do tamanho de partícula para o sartan na dispersão da forma sólida em água.

30 Ao aplicar a presente invenção, níveis significativos de materiais “insolúveis em água” podem se apresentar em um estado bem equivalente a uma solução verdadeira. Quando o produto seco é dissolvido em água é possível alcançar soluções límpidas compreendendo mais que 0,1%, de

preferência mais que 0,5% e mais preferencialmente mais que 1% do material insolúvel em água.

Vislumbra-se que a solução será uma forma adequada para administração a um paciente ou poderá ser posteriormente diluída. Nesta alternativa, a solução das realizações da invenção pode ser combinada com outros materiais ativos para gerar um medicamento adequado no uso de uma terapia em combinação.

Exemplos

10 De forma que a presente invenção possa ser entendida e reproduzida na prática, ela será descrita a seguir com referência aos exemplos não-limitantes.

Exemplos 1-20

Pré-misturas para secagem por atomização foram preparadas conforme 15 tabela 1 abaixo; As formulações foram secas por atomização pela utilização de um equipamento BUCHI Mini B-290 com sólidos dissolvidos em 20 mL de etanol e 10 mL de água. Em todos os casos soluções límpidas foram obtidas, as quais geraram um pó branco seco após secagem por atomização com uma taxa de bombeamento de 10% (~3,6 mL/min).

20

Tabela 1

Exemplo	Temp. de Secagem por Atomização	Tween 80	Pluronic F127	PVP k30	HPC	HPMC	Sartans	PEG 6000	Tamanho de partícula na re-solução
1	100	0,2	0,1	0,2	0	0,3	0,2	0	162,5
2	100	0,1	0,1	0,3	0	0,3	0,2	0	130
3	100	0,2	0,2	0,3	0,2	0	0,1	0	17,52
4	100	0,1	0,1	0,2	0,3	0	0,1	0,2	48,8
5	100	0,1	0,2	0,2	0	0,3	0,1	0,1	19,58
6	100	0,1	0,2	0,2	0,2	0	0,3	0	151,7
7	100	0,2	0,1	0,3	0	0	0,3	0,1	124,4

8	100	0,2	0,2	0,2	0	0	0,2	0,2	45,78
9	100	0,2	0,1	0,3	0	0,1	0,1	0,2	56,95
10	100	0,1	0,2	0,3	0	0	0,2	0,2	50,22
11	100	0,1	0,1	0,2	0	0,1	0,3	0,2	145,2
12	160	0,2	0,2	0,3	0	0	0,3	0	81,18
13	160	0,1	0,2	0,2	0,3	0	0,2	0	51,02
14	160	0,2	0,1	0,3	0,3	0	0,1	0	22,12
15	160	0,2	0,2	0,2	0	0,3	0,1	0	16,32
16	160	0,1	0,2	0,3	0	0,3	0,1	0	19,09
17	160	0,1	0,1	0,2	0	0,3	0,1	0,2	33,54
18	130	0,145	0,145	0,245	0,103	0,103	0,18	0,08	74,2
19	130	0,145	0,145	0,245	0,103	0,103	0,18	0,08	36,64
20	130	0,145	0,145	0,245	0,103	0,103	0,18	0,08	52,51

Para cada amostra (a menos que seja dito o contrário), cerca de 10 mg do pó foi re-disperso em 10 mL de água destilada a temperatura ambiente (21,5°C) para gerar uma nano-dispersao de 1 mg/mL para medição do 5 tamanho de partícula.

O método de medição do tamanho de partícula para os produtos dispersos da presente invenção usado nos exemplos a seguir emprega um instrumento de espalhamento dinâmico da luz (Nano S, produzido por Malvern Instruments UK). Especificamente, o Malvern Instruments Nano S usa um laser 10 4mW Hélio-Neônio vermelho para iluminar uma cubeta de qualidade padrão contendo uma suspensão de material.

Exemplo 21

A formulação do exemplo 14 foi extrapolada para produzir mais material 15 para condução do estudo de dissolução.

Uma dose de valsartan (800 mg do produto equivalente a 80 mg de valsartan) foi adicionada a 1000 mL de água deionizada, incubada a 36°C e agitada a uma velocidade constante de 50 rpm. Alíquotas da mistura em dissolução foram tiradas em diferentes tempos, filtradas por um filtro de 1000 20 nm em seringa. Volumes iguais da mistura aquosa filtrada e etanol foram misturados para formar uma solução de fase única do fármaco e dos excipientes dissolvidos.

A absorbância máxima UV para o valsartan em uma mistura etanol/água 50/50 havia sido previamente determinada como sendo 204 nm. No entanto, essa região do espectro UV é muito sensível a mudanças de pH levando a erros nas leituras. Por isso, um comprimento de onda de 257 nm 5 correspondendo a um ombro no principal espectro de absorbância do valsartan foi utilizado para construir a o gráfico da curva de calibração de UV para a concentração ativa.

As alíquotas recuperadas do teste de dissolução foram examinadas nesse comprimento de onda e uma concentração de ativo calculada. Uma 10 dissolução inicial rápida foi observada com a adição de pó ao banho de dissolução, seguida de um declínio na velocidade até que fosse alcançado um plateau, correspondendo à dissolução total. A dispersão obtida foi opticamente límpida e estável.

15 ***Exemplos 22-27***

As formulações produzidas foram baseadas em uma gama de excipientes, quantidade de ativo e condições de processo. Os excipientes foram escolhidos dentre hidroxipropil celulose (HPC, PM 80k, Aldrich), polivinil pirrolidona (PVP k30, Aldrich), hidroxipropil metil celulose (HPMC, PM 10k, 20 6cps, Aldrich), polietileno glicol (PEG, PM 6.000, Fluka), Tween 80 (Aldrich) e pluronic F127 (Aldrich).

A carga de ativo variou de 10% a 30%, e a temperatura da secagem por atomização variou de 140°C a 190°C.

A tabela 2 lista as formulações e as temperaturas de atomização.

25

Tabela 2

Exemplo	Temp. de Secagem por Atomização	Irbesartan, p/p	PVP k30, p/p	HPC, p/p	HPMC, p/p	PEG 6000, p/p	Tween 80, p/p	Pluronic F127, p/p	Tamanho de partícula, nm
1	140	0,1	0,2	0,5	0,2	0	0	0	86
2	140	0,1	0,2	0,2	0,5	0	0	0	227
3	140	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0	0	155
4	190	0,1	0,2	0,5	0,2	0	0	0	81
5	190	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0	0	165
6	190	0,3	0,2	0,3	0,2	0	0	0	779

Detalhes adicionais destas formulações estão descritos abaixo:

Exemplo 22

5 0,10 g de Irbesartan, 0,20 g de PVP k30, 0,50 g de HPC e 0,20 g de HPMC foram todos dispersos em 25 ml de etanol absoluto seguido da adição de 25 mL de acetona. A suspensão foi agitada vigorosamente com agitador magnético por meia hora antes da adição de 20 mL de água destilada. Uma solução límpida foi obtida.

10 A solução foi então seca por atomização em um atomizador BUCHI Mini B-290 a 140°C com uma taxa de alimentação de líquido de 2,5 mL/min. Um pó branco e fluido foi obtido.

15 10 mg do pó seco foi disperso em 10 mL de água destilada, fornecendo uma nanodispersão límpida com tamanho de partícula de 86 nm.

15

Exemplo 23

0,10 g de Irbesartan, 0,20 g de PVP k30, 0,20 g de HPC e 0,50 g de HPMC foram todos dispersos em 25 ml de etanol absoluto seguido da adição de 25 mL de acetona. A suspensão foi agitada vigorosamente com agitador magnético por meia hora antes da adição de 20 mL de água destilada. Uma solução límpida foi obtida.

A solução foi então seca por atomização em um atomizador BUCHI Mini B-290 a 140°C com uma taxa de alimentação de líquido de 2,5 mL/min. Um pó branco e fluido foi obtido.

10 mg do pó seco foi disperso em 10 mL de água destilada, fornecendo 5 uma nanodispersão límpida com tamanho de partícula de 227 nm.

Exemplo 24

0,10 g de Irbesartan, 0,20 g de PVP k30, 0,20 g de HPC e 0,20 g de HPMC e 0,30 g de PEG 6000 foram todos dispersos em 25 ml de etanol 10 absoluto seguido da adição de 25 mL de acetona. A suspensão foi agitada vigorosamente com agitador magnético por meia hora antes da adição de 20 mL de água destilada. Uma solução límpida foi obtida.

A solução foi então seca por atomização em um atomizador BUCHI Mini B-290 a 140°C com uma taxa de alimentação de líquido de 2,5 mL/min. Um pó 15 branco e fluido foi obtido.

10 mg do pó seco foi disperso em 10 mL de água destilada, fornecendo uma nanodispersão límpida com tamanho de partícula de 155 nm.

Exemplo 25

20 0,10 g de Irbesartan, 0,20 g de PVP k30, 0,50 g de HPC e 0,20 g de HPMC foram todos dispersos em 25 ml de etanol absoluto seguido da adição de 25 mL de acetona. A suspensão foi agitada vigorosamente com agitador magnético por meia hora antes da adição de 20 mL de água destilada. Uma solução límpida foi obtida.

25 A solução foi então seca por atomização em um atomizador BUCHI Mini B-290 a 190°C com uma taxa de alimentação de líquido de 2,5 mL/min. Um pó branco e fluido foi obtido.

10 mg do pó seco foi disperso em 10 mL de água destilada, fornecendo uma nanodispersão límpida com tamanho de partícula de 81 nm.

30

Exemplo 26

0,10 g de Irbesartan, 0,20 g de PVP k30, 0,20 g de HPC e 0,20 g de HPMC e 0,30 g de PEG 6000 foram todos dispersos em 25 ml de etanol absoluto seguido da adição de 25 mL de acetona. A suspensão foi agitada vigorosamente com agitador magnético por meia hora antes da adição de 20 5 mL de água destilada. Uma solução límpida foi obtida.

A solução foi então seca por atomização em um atomizador BUCHI Mini B-290 a 190°C com uma taxa de alimentação de líquido de 2,5 mL/min. Um pó branco e fluido foi obtido.

10 mg do pó seco foi disperso em 10 mL de água destilada, fornecendo 10 uma nanodispersão límpida com tamanho de partícula de 165 nm.

Exemplo 27

0,30 g de Irbesartan, 0,20 g de PVP k30, 0,30 g de HPC e 0,20 g de HPMC foram todos dispersos em 25 ml de etanol absoluto seguido da adição 15 de 25 mL de acetona. A suspensão foi agitada vigorosamente com agitador magnético por meia hora antes da adição de 20 mL de água destilada. Uma solução límpida foi obtida.

A solução foi então seca por atomização em um atomizador BUCHI Mini B-290 a 190°C com uma taxa de alimentação de líquido de 2,5 mL/min. Um pó 20 branco e fluido foi obtido.

10 mg do pó seco foi disperso em 10 mL de água destilada, fornecendo uma nanodispersão límpida com tamanho de partícula de 779 nm.

Reivindicações**Melhoramentos Relacionados a Composições Farmacêuticas**

1. Processo para a produção de uma composição compreendendo um
5 sartan insolúvel em água caracterizado por compreender as etapas de:

a) proporcionar uma mistura compreendendo:

- i) um sartan insolúvel em água;
- ii) um carreador solúvel em água;
- iii) um solvente para o sartan e o carreador; e

10 b) secar a mistura por atomização para remoção do(s) solvente(s) e
obter uma nano-dispersão do sartan no carreador, livre de solvente.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por
compreender as etapas de:

a) formar uma emulsão compreendendo:

15 i) uma solução de um agente anti-parasitário em um solvente
imiscível em água, e
ii) uma solução aquosa do carreador; e

b) secar a emulsão para remover a água e o solvente imiscível em água
para obter uma nano-dispersão do sartan no carreador substancialmente livre
20 de solvente.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por
compreender as etapas de:

a) proporcionar uma mistura de fase única compreendendo:

25 i) pelo menos um solvente não-aquoso;
ii) opcionalmente água;
iii) um material carreador solúvel em água, o qual é solúvel na
mistura de (i) e (ii); e
iv) um sartan insolúvel em água, a qual é solúvel na mistura de (i)
e (ii); e

b) secar a dispersão para remover a água e o solvente miscível em água para obter uma nano-dispersão do sartan no carreador substancialmente livre de solvente.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, 5 caracterizado pelo processo de secagem por atomização ser conduzido a uma temperatura igual ou maior que 120°C.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo material carreador incluir um polímero e/ou surfactante.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo 10 material carreador compreender pelo menos um composto escolhido do grupo que compreende polietileno glicol, polivinilpirrolidona, poli(2-etyl-2-oxazolina), álcool polivinílico, hidroxipropil celulose e hidroxipropil-metilcelulose e alginatos.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo material carreador compreender pelo menos um composto escolhido do grupo 15 que compreende surfactantes não-iónicos alcoxilados, surfactantes éter sulfatos, surfactantes catiônicos ou surfactantes éster.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo solvente não aquoso ser escolhido do grupo que compreende diclorometano, clorofórmio, etanol, acetona e dimetilsulfóxido.

20 9. Processo para preparo de um medicamento para uso no tratamento ou profilaxia de doenças relacionadas à hipertensão caracterizado por compreender uma etapa de preparo de uma composição conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

25 10. Uma composição a qual é obtida pelo processo descrito em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizada por compreender um sartan insolúvel em água e um carreador solúvel em água o qual compreende partículas de sartan com um tamanho médio de partícula de 15-40 nm, dispersas no carreador.

Resumo**Melhoramentos Relacionados a Composições Farmacêuticas**

Um processo para preparo de uma composição compreendendo um sartan insolúvel em água compreendendo as etapas de: a) proporcionar uma mistura compreendendo: i) um sartan insolúvel em água, ii) um material carreador solúvel em água, iii) um solvente tanto para o sartan quanto para o carreador, e b) secar a mistura por atomização para remover o(s) solvente(s) para obter uma nano-dispersão do sartan no carreador substancialmente livre de solvente.