

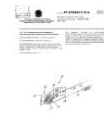
Consulta à Base de Dados do INPI

[Pesquisa Base Marcas | Pesquisa Base Desenhos | Ajuda?]

» Consultar por: Base Patentes | Finalizar Sessão

Depósito de pedido nacional de Patente

(21) Nº do Pedido: PI9906081-7 A2



Leia-me antes

(22) Data do Depósito: 22/11/1999

(51) Classificação: C08J 3/12

- (54) Título: PROCESSO DE SECAGEM DE SUSPENSÕES COLOIDAIIS DE NANOCÁPSULAS E NANOESFERAS POLIMÉRICAS POR ASPERSÃO
"PROCESSO DE SECAGEM DE SUSPENSÕES COLOIDAIIS DE NANOCÁPSULAS E NANOESFERAS POLIMÉRICAS POR ASPERSÃO"
a partir de suspensões aquosas coloidais de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas. Constitui-se numa alternativa tecnológica
- (57) Resumo: interessante para a melhoria da estabilidade físico-química com a manutenção e/ou melhoria das propriedades dos sistemas coloidais, bem como para a preparação de produtos intermediários para a produção de formas farmacêuticas compartimentadas (cápsulas e comprimidos) ou não (granulados e pós).

(71) Nome do Depositante: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (BR/RS)

(72) Nome do Inventor: Sílvia Stanisquaski Guterres / Claudia Regina Muller / [Valquiria Linck Bassani](#) / [Adriana Raffin Pohlmann](#) / Teresa Cristina Tavares Dalla Costa

(74) Nome do Procurador: PAP Cons. em Marcas e Patentes Ltda.

“PROCESSO DE SECAGEM DE SUSPENSÕES COLOIDAIS DE NANOCÁPSULAS
E NANOESFERAS POLIMÉRICAS POR ASPERSÃO”

INTRODUÇÃO

O seguinte relatório descritivo da Patente de Invenção refere-se a um
5 processo de secagem inédito para a obtenção de formas secas (pós) por aspersão
(nebulização) a partir de suspensões aquosas coloidais de nanocápsulas e
nanoesferas poliméricas. Constitui-se numa alternativa tecnológica interessante
para a melhoria da estabilidade físico-química com a manutenção e/ou melhoria
das propriedades dos sistemas coloidais, bem como para a preparação de
10 produtos intermediários para a produção de formas farmacêuticas
compartimentadas (cápsulas e comprimidos) ou não (granulados e pós).

ESTADO DA TÉCNICA

Nas últimas décadas, vários sistemas carregadores de fármacos como
lipossomas, microesferas, microcápsulas e nanoesferas tem sido propostas com
15 o objetivo de aumentar a eficácia e/ou reduzir a toxicidade de alguns fármacos. As
nanocápsulas e as nanoesferas são suspensões aquosas poliméricas, que
apresentam partículas de diâmetro submicrométrico, diferenciando-se unicamente
pela presença de óleo na formulação das primeiras. Por se tratarem de formas
farmacêuticas líquidas, estas suspensões aquosas podem apresentar uma
20 instabilidade físico-química decorrente essencialmente da sedimentação de
partículas ou da degradação química de componentes da formulação, o que
constitui-se num problema tecnológico importante, visto que esta limitação pode
comprometer a aplicabilidade industrial destas formas farmacêuticas. De fato, as
aquosas de nanocápsulas poliméricas, apresentam uma estabilidade limitada, já

demonstrada experimentalmente. De acordo com a literatura, nanocápsulas de indometacina são estáveis por apenas 7 meses (Fessi¹ et al.1998), as de diclofenaco por um período de 8 meses (Guterres² PEt al.1995) e suspensões aquosas de nanoesferas contendo indometacina são estáveis por um período de 6 meses (Calvo³ PEt al.1996).

Um estudo mostrou a possibilidade do emprego da nebulização, na obtenção de um produto seco (reconstituído in situ no trato respiratório) a partir de uma dispersão de lipossomas para administração pulmonar (em anexo: Goldbach PEt al. 1993a; Goldbach PEt al. 1993b). Cabe salientar que lipossomas são carregadores de fármacos de estrutura diferente das nanocápsulas e nanoesferas, sendo que os primeiros são líquidos preparados a partir de fosfolípidos e as últimas são constituídas de polímero.

PROBLEMATICA DOS MÉTODOS ATUAIS

Entre os métodos disponíveis para proceder-se à secagem de formas líquidas, com conseqüente obtenção de formas sólidas potencialmente mais estáveis, encontram-se a liofilização e a nebulização.

A liofilização é um processo de secagem através da utilização de baixas temperaturas e pressão reduzida. Foi empregada como técnica de obtenção de uma forma sólida, a partir de uma suspensão aquosa de nanocápsulas de ácido polilático, contendo indometacina. No entanto, o custo elevado para a produção dos liofilizados, associado as dificuldades tecnológicas para a seleção dos crioprotetores, e a desestruturação destas nanocápsulas pelas baixas temperaturas utilizadas constituíram-se nas principais desvantagens do método de liofilização, justificando a inviabilidade de sua aplicação industrial subsequente.

A nebulização é uma operação de secagem de sistemas dispersos fluidos por divisão destes em finas gotículas no interior de uma torre de secagem munida de ar quente circulante, produzindo pós secos finos, granulados ou aglomerado. Esta técnica apresenta um grande número de aplicações na indústria farmacêutica como na produção de excipientes, na formação de complexos entre outras. Apesar dessas aplicações até o presente momento esta técnica ainda não foi descrita para a secagem de suspensões coloidais de nanocápsulas ou nanoesferas.

Uma das principais vantagens da nebulização é o tempo extremamente curto de contato do líquido disperso a nebulizar com a fonte calorífica. Este fato permite que a nebulização seja uma técnica eficiente para a secagem de produtos termossensíveis.

Na liofilização, a ampla faixa de distribuição granulométrica apresentada pelas partículas requer etapas de processamento posteriores, como a trituração e a classificação. Por outro lado, na nebulização obtém-se pós com características granulométricas melhor definidas que a dos liofilizados, além de menor higroscopicidade e melhores características de fluxo. Outras vantagens da nebulização em relação à liofilização incluem o seu custo menor e facilidade de transposição industrial.

Apesar das vantagens e da ampla utilização industrial da nebulização, até o presente, esta técnica não foi proposta para a secagem de suspensões coloidais poliméricas.

DESCRIÇÃO DO PROCESSO

A secagem por nebulização é realizada mediante a dispersão prévia de

suspensões aquosas poliméricas de diâmetro submicrométrico, contendo ou não um fármaco (exemplo: diclofenaco), adicionadas de uma quantidade de dióxido de silício (0,5% a 5% m/v) como adjuvante de secagem. Estas misturas são submetida à homogeneização, seguida de nebulização em torre de secagem por aspersão, utilizando-se as seguintes condições operatórias:

- Fluxo de alimentação: de 1,0 a 8,0 ml/mim;
- Pressão de ar comprimido: 200 kPa;
- Temperatura de entrada do ar de secagem: de 110 a 190° C;
- Temperatura de saída do ar de secagem: de 60 a 140° C

Os pós obtidos são coletados e o rendimento ponderal bruto é calculado com base na massa total dos componentes das formulações, excluindo-se a água.

APLICAÇÕES DO PROCESSO

Este processo de secagem apresenta um número muito grande de aplicações na indústria farmacêutica decorrentes das vantagens econômicas da tecnologia empregada. Os nebulizados de nanocápsulas ou nanoesferas obtidos poderão ser empregados para a preparação de várias formas farmacêuticas com diferentes finalidades terapêuticas dependendo do fármaco incorporado. Os nebulizados poderão constituir-se em pós de administração oral extemporânea, em material de enchimento de cápsulas de gelatina dura ou ainda serem comprimidos.

DESENVOLVIMENTOS POSTERIORES

O processo de secagem proposto permite que se obtenham formas secas (pós) por aspersão (nebulização) a partir de suspensões aquosas coloidais de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas. Este trabalho admite seguimento, objetivando-se a ampliação de potencialidades de aplicações do processo, através

de testes de scale-up, bem como de utilização de diferentes fármacos e adjuvantes nas formulações.

EQUIPAMENTOS E FÁRMACOS

Os nebulizados obtidos foram experimentalmente testados.

5 *O teor de umidade dos nebulizados foi avaliado através da perda por dessecação por gravimetria, utilizando balança com sistema de secagem por infravermelho.*

10 *O exame morfológico dos nebulizados foi realizado por microscopia eletrônica de varredura para avaliar a integridade das estruturas das nanocápsulas e nanoesferas adsorvidas sobre as partículas sólidas do dióxido de silício coloidal.*

Os pós foram caracterizados quanto as propriedades físico-químicas, quanto a sua ressuspensibilidade em água e quanto a aplicabilidade desses nebulizados na diminuição da toxicidade gastrintestinal do diclofenaco (fármaco utilizado como marcador nos nebulizados).

15 *Com o objetivo de verificar se a nebulização das nanocápsulas e das nanoesferas seria susceptível de modificar os perfis de concentração plasmática em função do tempo, o perfil farmacocinético do diclofenaco foi avaliado após a administração oral em ratos das ressuspensões orais.*

20 *O doseamento do diclofenaco foi realizado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.*

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Os estudos da tolerância digestiva dos nebulizados contendo diclofenaco foi realizado utilizando-se ratos Wistar, machos, apresentando peso médio de 300 g.

Os perfis farmacocinéticos foram determinados utilizando-se ratos Wistar, machos, de peso médio de 300 g.

REFERÊNCIAS

5 ¹FESSI, H., PUISIEUX, F., DEVISSAGUET, J.P. Procède de préparation de systèmes colloïdaux dispesibies d'une substance sous forme de nanocapsules. European Patent, 027,4961 A₁, 1988.

²GUTERRES, S. S., FESSI, H., BARRATT. G., DEVISSAGUET, J-P., PUISIEUX, F. POLY (D, L-lactide) nanocapsules containing diclofenac. I. Formulation and stability study. International Journal of Pharmaceutics. v. 113, p. 10 57-63, 1995.

³CALVO, P., VILA-JATO, J. L. ALONSO, M. J. Comparative in vitro evaluation od several colloidal systems, nanoparticles, nanocapsules, and nanoemulsions, as ocular drug carriers, Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 85, p. 530-536, 1996.

Reivindicação:

1- “PROCESSO DE SECAGEM DE SUSPENSÕES COLOIDAIS DE NANOCÁPSULAS E NANOESFERAS POLIMÉRICAS POR ASPERSÃO”, caracterizado por ser realizada mediante a dispersão prévia de suspensões aquosas poliméricas de diâmetro submicrométrico, contendo ou não um fármaco, como por exemplo, o diclofenaco, adicionadas de uma quantidade de dióxido de silício (0,5% a 5% m/v) como adjuvante de secagem, sendo que estas misturas são submetidas à homogeneização, seguida de nebulização em torre de secagem por aspersão, utilizando-se as seguintes condições operatórias:

- Fluxo de alimentação: de 1,0 a 8,0 ml/mim;
- Pressão de ar comprimido: 200 kPa;
- Temperatura de entrada do ar de secagem: de 110 a 190° C;
- Temperatura de saída do ar de secagem: de 60 a 140° C.

Resumo:

“PROCESSO DE SECAGEM DE SUSPENSÕES COLOIDAIS DE NANOCÁPSULAS E NANOESFERAS POLIMÉRICAS POR ASPERSÃO” a partir de suspensões aquosas coloidais de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas. Constitui-se numa alternativa tecnológica interessante para a melhoria da estabilidade físico-química com a manutenção e/ou melhoria das propriedades dos sistemas coloidais, bem como para a preparação de produtos intermediários para a produção de formas farmacêuticas compartimentadas (cápsulas e comprimidos) ou não (granulados e pós).