



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

(21) BR 102013019136-1 A2



(22) Data do Depósito: 26/07/2013

(43) Data da Publicação: 10/11/2015

(RPI 2340)

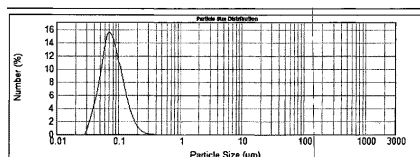
(54) **Título:** PROCESSO ONE POT DE SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS, SUAS FORMAS SECAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS E SEUS USOS

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/51; A61K 9/20; A61K 31/5513; A61K 47/40; A61K 47/30; (...)

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

(72) **Inventor(es):** SÍLVIA STANISÇUASKI GUTERRES, ADRIANA RAFFIN POHLMANN, RUY CARLOS RUYER BECK, FRANTIESCOLI ANVERSA DIMER, MANOEL ORTIZ

(57) **Resumo:** PROCESSO ONE POT DE SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS SUAS FORMAS SECAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS E SEUS USOS. A presente invenção descreve a obtenção de nanopartículas poliméricas com eliminação do solvente orgânico e da água em etapa única. A invenção ora proposta apresenta como vantagens a eliminação do processo de evaporação de solvente orgânico utilizado em etapa intermediária e potencialidade em utilização em todas as vias farmacêuticas através de concentrações de excipientes adequados utilizando apenas agitação e um spray-dryer convencional, sem a necessidade de prévia evaporação de solvente reduzindo o custo de produção. A invenção trata da síntese de nanocápsulas poliméricas contendo uma substância ativa, opcionalmente uma associação de substâncias ativas, excipientes farmacêuticamente aceitáveis para a obtenção de formas pulverulentas de nanocápsulas poliméricas usadas em composições farmacêuticas líquidas, semissólidas ou sólidas. A invenção compreende ainda o produto do processo de obtenção das nanocápsulas poliméricas, sua forma seca, uso destas nanocápsulas poliméricas, correspondentes co (...)



PROCESSO *ONE POT* DE SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS, SUAS FORMAS  
SECAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS E SEUS  
Usos

**Campo da invenção**

5 A presente invenção descreve a obtenção de nanopartículas poliméricas  
com eliminação do solvente orgânico e da água em etapa única. A invenção  
ora proposta apresenta como vantagens a eliminação do processo de  
evaporação de solvente orgânico utilizado em etapa intermediária e  
potencialidade em utilização em todas as vias farmacêuticas através de  
10 concentrações de excipientes adequados utilizando apenas agitação e um  
*spray-dryer* convencional, sem a necessidade de prévia evaporação de  
solvente reduzindo o custo de produção.

A invenção trata da síntese de nanocápsulas poliméricas contendo uma  
substância ativa, opcionalmente uma associação de substâncias ativas,  
15 excipientes farmacêuticamente aceitáveis para a obtenção de formas  
polverulentas de nanocápsulas poliméricas usadas em composições  
farmacêuticas líquidas, semissólidas ou sólidas. A invenção compreende ainda  
o produto do processo de obtenção das nanocápsulas poliméricas, sua forma  
seca, uso destas nanocápsulas poliméricas, correspondentes composições  
20 farmacêuticas e seus respectivos usos.

**Estado da técnica**

A nanotecnologia desponta como uma importante ferramenta no  
desenvolvimento de novos sistemas para a veiculação de moléculas ativas

como fármacos, drogas e extratos vegetais, cosméticos e cosmecêuticos, produtos agrícolas, entre outros. As nanopartículas são caracterizadas por apresentarem diâmetros na faixa entre 1 a 1000 nm e podem ser classificadas de acordo com a composição qualitativa e estruturação das nanoestruturas. As

5 nanopartículas podem ser denominadas como nanotubos, *quantum dots*, lipossomas, nanopartículas lipídicas, nanopartículas poliméricas, entre outras. Dentro deste contexto destacam-se as nanopartículas poliméricas, que podem ser nanocápsulas ou nanoesferas, que se diferenciam entre si pela composição qualitativa. Nanocápsulas são caracterizadas por apresentarem um núcleo com

10 função reservatória envolta por uma parede polimérica. Por outro lado, nanoesferas são constituídas por um sistema matricial composto por material polimérico. No entanto, essas formulações são preparadas em forma de suspensão, dispersão ou solução. Esses sistemas apresentam fenômenos de instabilidade e são passíveis de contaminação por microorganismos, devido à

15 água presente na formulação. Uma alternativa para superar fenômenos de instabilidade físico-química e evitar contaminação por microorganismos é a secagem destas formulações. Entre os métodos de secagem descritos na literatura destaca-se a secagem por aspersão (*spray drying*) que consiste de um método rápido, realizado em uma única etapa e passível de transposição

20 de escala. Neste contexto, é de elevada importância e interesse a secagem de nanocápsulas poliméricas através da técnica de secagem por aspersão, visando à produção de formas pulverulentas que podem ser usadas para

diversos fins e diversas áreas do conhecimento, dependendo do propósito para o qual for planejado.

A presente invenção permite produzir nanopartículas com polímeros insolúveis (PCL, PLGA e outros) ao contrário de outras patentes que produzem  
5 nanocristais, nanodispersões ou microemulsões, sem a presença destes polímeros insolúveis, conforme WO2008006713 (*Improvements relating to anti-parasitic compositions*, depositada em 29/06/2007), US20050019412 (*Novel glipizide compositions*, depositada em 05/11/2003), US20040057993 (*Rapidly disintegrating solid oral dosage form*, depositada em 23/09/2003),  
10 WO2010037142 (*Nanospheres encapsulating bioactive material and method for formulation of nanospheres*, depositada em 29/09/2009), WO2009040818 (*Compositions comprising lipophilic active compounds and method for their preparation*, depositado em 25/09/2008), US20050139144 (*Method for the production and the use of microparticles and nanoparticles by constructive*  
15 *micronisation*, depositada em 21/03/2003) e WO2008032327 (*Organic nanoparticles obtained from microemulsions by solvent evaporation*, depositada em 14/09/2006).

A presente invenção permite produzir nanopartículas poliméricas com eliminação do solvente orgânico e da água em etapa única, diferentemente da  
20 obtenção de nanopartículas secas com uma prévia evaporação de solvente, através de filtração, centrifugação ou rotaevaporação, como já relatadas em US20110052652 (*Solid pharmaceutical composition comprising agglomerated nanoparticles and a process for producing the same*, depositada em

12/05/2008), US20090011009 (*Microspheres comprising nanocapsules containing a lipophilic drug*, depositada em 23/06/2008), WO2009073215 (*Pharmaceutical compositions comprising nanoparticles and a resuspending material*, depositada em 06/12/2007), WO2008065502 (*Pharmaceutical compositions based on a) nanoparticles comprising enteric polymers and b) casein*, depositada em 29/11/2006), WO2006079445 (*Nanocells for diagnosis and treatment of diseases and disorders*, depositada em 14/03/2006), WO2005084710 (*Nanocell drug delivery system*, depositada em 02/03/2004), WO2008149230 (*Nanoparticles comprising drug, a non-ionizable cellulosic polymer and tocopheryl polyethylene glycol succinate*, depositada em 04/06.2007), WO2008135829 (*Nanoparticles comprising cox-2 inhibitors and a non-ionizable polymer*, depositada em 03/05/2007), WO2008149192 (*Nanoparticles comprising a non-ionizable polymer and an amphiphilic non-ionizable block copolymer*, depositada em 04/06/2007) e US20030045690 (*Fibrin nanoparticles and uses thereof*, depositada em 30/08/2001).

A presente invenção mostra que a produção de nanopartículas na forma de pó não necessita de prévia micronização para a fabricação de nanopartículas na forma de pó como foi relatada em WO0027363 (*Aerosols comprising nanoparticle drugs*, depositada em 12/11/1998).

A presente invenção mostra que a produção de nanopartículas na forma de pó não necessita de etapa prévia para redução do tamanho de partícula através homogeneização a alta pressão como já foi relatado em US20030195133 (*Targeted controlled delivery compositions activated by*

*changes in pH or salt concentration*, depositada em 10/04/2002), US20040109894 (*pH triggered targeted controlled release systems for the delivery of pharmaceutical active ingredients*, depositada em 09/12/2002), WO0245575 (*Multicomponent biodegradable bioadhesive controlled release*  
5 *system for oral care products*, depositada em 25/10/2000), WO2009073215 (*Pharmaceutical compositions comprising nanoparticles and a resuspending material*, depositada em 06/12/2007), WO2010036211 (*A process for making particles for delivey of drug nanoparticles*, depositada em 24/09/2009), WO2008135829 (*Nanoparticles comprising cox-2 inhibitors and a non-ionizable*  
10 *polymer*, depositada em 03/05/2007), WO2008149192 (*Nanoparticles comprising a non-ionizable polymer and an amphiphilic non-ionizable block copolymer*, depositada em 04/06/2007) e WO2009105792 (*Nanoparticle carriers for drug administration and process for producing same*, depositada em 18/02/2008).

15 A presente invenção mostra que a produção de nanopartículas na forma de pó pode ser realizada em equipamento de *Spray Dryer* comum, com temperatura fixa, sem a necessidade de equipamento diferenciado, e, cinco diferentes temperaturas para um processamento, como foi relatado em WO9713503 (*Synthesis of drug nanoparticles by spray drying*, depositada em  
20 11/10/1996).

A invenção ora proposta apresenta como vantagens a eliminação do processo de evaporação de solvente orgânico utilizado em etapa intermediária e potencialidade em utilização em todas as vias farmacêuticas através de

concentrações de excipientes adequados utilizando apenas agitação e um *spray-dryer* convencional, sem a necessidade de prévia evaporação de solvente potencialmente reduzindo o custo de produção, podendo utilizar polímeros insolúveis. Outra vantagem do invento é que a obtenção do pó seco em câmara do *spray-dryer* (sistema fechado) limita a exposição do trabalhador ao produto obtido, principalmente em linhas de produção com processo contínuo.

Nanopartículas poliméricas que compõem produtos finais, formulações e composições farmacêuticas são preparadas, normalmente, pelos métodos de polimerização interfacial (US 4329332, Biodegradable submicroscopic particles containing a biologically active substance and compositions containing them, depositada em 16/07/1979) ou deposição de polímero pré-formado (EP 0274961, *Process for preparing a colloidal and disperse system in the shape of nanocapsules*, depositada em 31/12/1986) que as produzem como suspensões aquosas coloidais. Nanocosméticos que contém nanocápsulas poliméricas são produzidas em suspensão aquosa US 6203802 (*Composition for the cosmetic and/or pharmaceutical treatment of the upper layers of the epidermis by topical application to the skin, and correspondig preparation process*, depositada em 14/02/1994) e PI 0904197-4 (Nanopartículas, processo de preparação das mesmas, uso das mesmas, composição fotoprotetora, processo de preparação da mesma, método de prevenção de doenças da pele, depositada em 09/10/2009).

A presente invenção difere das atuais técnicas conhecidas, pois esta síntese de nanocápsulas poliméricas por aspersão ocorre com a total eliminação de solventes em uma única etapa sem a prévia concentração de nanocápsulas através de filtração, centrifugação, rotaevaporação ou outros equipamentos. Além disto, não necessita de redutores de tamanho de partícula como micronizadores, homogeneizador sob alta pressão e outros equipamentos que exerçam a mesma função. E ainda não necessita de equipamentos diferenciados como um *spray-dryer* que trabalha a diferentes temperaturas, podendo inclusive utilizar os diferentes tipos de polímeros tanto solúveis quanto insolúveis.

### **Sumário da invenção**

A invenção trata da síntese de nanocápsulas poliméricas contendo uma substância ativa, opcionalmente uma associação de substâncias ativas, excipientes farmacologicamente aceitáveis para a obtenção de formas pulverulentas de nanocápsulas poliméricas usadas em composições farmacêuticas líquidas, semissólidas ou sólidas. Preferencialmente as substâncias ativas são fármacos, biofármacos, outros agentes farmacêuticos, ativos cosméticos, componentes de tintas, agroquímicos ou outros agentes agrícolas. A invenção compreende ainda o produto do processo de obtenção das nanocápsulas poliméricas, sua forma seca, uso destas nanocápsulas poliméricas, correspondentes composições farmacêuticas e seus respectivos usos.

### **Descrição detalhada da invenção**



As nanocápsulas da presente invenção podem ser preparadas por polimerização *in situ* de monômeros dispersos, através de emulsão ou polimerização interfacial, ou por precipitação de polímero pré-formado, com a utilização de solventes ou misturas de solventes, através de nanoprecipitação, deposição interfacial de polímero, emulsificação-*evaporação* ou emulsificação-*difusão*.

As nanocápsulas da presente invenção são preparadas por auto-organização de materiais sendo obtidas seja por gradiente de tensão superficial ou de concentração, ou ainda por difusão/deslocamento do solvente. O processo de síntese envolve a dissolução dos materiais em duas fases, uma orgânica e outra aquosa, que depois de misturadas são aspergidas para eliminação dos solventes em uma única etapa formando um pó de nanocápsulas. As nanocápsulas poliméricas assim obtidas se caracterizam como nanoestruturas com granulometria entre 10 nm a 1000 nm, preferivelmente com diâmetros médios entre 100 nm e 700 nm, sendo nanopartículas, nanoesferas ou nanocápsulas poliméricas.

O processo de síntese das nanocápsulas da presente invenção compreende as seguintes etapas/soluções:

**Solução A** – dissolução de tensoativo ou agente emulsificante, molecular ou macromolecular, opcionalmente associados a um segundo tensoativo ou emulsificante, em água;

**Solução B** – dissolução de agente ativo, opcionalmente em associação com um segundo agente ativo, preferencialmente fármacos, pró-

fármacos, ativos cosméticos ou agroquímicos, materiais estruturantes das nanocápsulas, preferencialmente polímero, materiais lipofílicos, e opcionalmente óleos essenciais ou fixos, excipientes farmacologicamente aceitáveis, em um solvente orgânico, opcionalmente em mistura de solventes orgânicos;

**C** – adição da fase orgânica (B) na fase aquosa (A) através de tubulação ou funil inserido no seio da solução (A), preferencialmente sob agitação;

**D** – opcionalmente, adição de adjuvantes farmacologicamente aceitáveis da fase (C) sob agitação;

**E** – aspersão da mistura (D) com aquecimento *flash*, opcionalmente com congelamento, para eliminação dos solventes orgânicos e da água em equipamento de aspersão como, por exemplo, um *Spray-dryer*, opcionalmente em sistema evacuado acoplado a um *inert loop* (remove vapores dos solventes dos gases circulantes e controla a concentração de oxigênio, com o objetivo de manter uma atmosfera inerte a prova de uma possível explosão).

Nas etapas A e B do processo supracitado, preparam-se duas fases, a aquosa e a orgânica. Cada uma das fases é preparada a temperatura ambiente (20 °C) opcionalmente com aquecimento (de 20 a 60 °C). A fase orgânica é injetada na fase aquosa sob agitação entre 10 e 10.000 rpm. Os tensoativos ou emulsionantes, preferencialmente ácidos graxos esterificados com poli(etilenoglicol), polissorbatos, lecitina, poloxamers, poli(etilenoglicol), colatos,

deoxicolatos, dodecilsulfato de sódio, haletos de alquilamônio são dissolvidos isoladamente ou em associação em água, preferencialmente ultrapura. Esta fase aquosa é adicionada de uma fase orgânica composta de solvente orgânico ou mistura de solventes orgânicos, preferencialmente acetona, etanol, 5 isopropanol, propilenoglicol, carbonato de propileno, clorofórmio, glicerina, diclorometano, metanol, acetato de etila, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, cetonas, álcoois orgânicos e derivados halogenados. Nesta fase orgânica são dissolvidos os agentes ativos, preferencialmente fármacos, ativos cosméticos ou agroquímicos, os materiais estruturantes das 10 nanocápsulas, preferivelmente polímeros, mais preferencialmente poliésteres, poliácridatos, polimetacrilatos, poliéteres, poliuretanas, polianidridos, e seus copolímeros, siloxanos, manteigas de origem animal ou vegetal, ceras, preferencialmente cera de abelhas, de carnaúba, palmitato de cetila, tensoativos de baixo equilíbrio lipófilo-hidrófilo, preferencialmente 15 monoesterato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monoestearato de glicerila, e opcionalmente óleos. A base do núcleo ou fase lipofílica, no processo de obtenção das nanocápsulas da presente invenção, pode ser constituída, mas não somente, de um ou mais tipos de óleos, como por exemplo: óleos minerais, vegetais ou sintéticos. O óleo mineral é selecionado 20 do grupo de hidrocarbonetos alifáticos saturados ou insaturados, aromáticos, cíclicos ou acíclicos. O óleo sintético é selecionado do grupo dos mono-, di- ou triglicerídeos de ácidos graxos e seus derivados (por ex., produtos comerciais como Crodamol<sup>®</sup> GTCC ou Mygliol<sup>®</sup> 812), e ésteres de ácidos graxos a partir

de álcool de alto peso molecular. O óleo vegetal é selecionado do grupo de óleos fixos e essenciais, sendo preferivelmente triglicerídeos, mas não sendo limitados ao triglicerídeo de cadeias médias, óleo de semente de uva, óleo de arroz, óleo de girassol, óleo de soja, óleo de peixe, óleo de argan, óleo de abacate, ou, ainda, óleos e extratos essenciais e/ou voláteis compostos de terpenos, terpenóides, como por exemplo, menta, alfazema, alecrim, pinus, preferencialmente limoneno, pineno, mentol, cânfora, mirceno, linalol, geraniol,  $\alpha$ -terpineol, terpinoleno, tujona, fenchona, mentona, carvona, nepelactona, tujaplicina, farnesol, nerolidol, bisaboleno, ácido abscísico,  $\beta$ -selineno,  $\beta$ -cariofileno, entre outros. O óleo compreendido nas nanocápsulas, aqui descrito, pode incluir, preferencialmente, o óleo sintético, e mais preferencialmente os triglicerídeos de ácidos graxos, o qual pode ser usado na faixa de concentração de cerca de 0,001% a 90% do peso total, sendo preferencialmente presente em cerca de 12% do pó obtido.

Os materiais utilizados na fase orgânica, que constitui a base das nanocápsulas, chamada de fase oleosa, devem apresentar características como: imiscibilidade em água, capacidade para dispersar o agente ativo; não dissolver o polímero, que vai formar a parede das nanocápsulas e não apresentar problemas relacionados à toxicidade.

A escolha adequada do material que forma a membrana polimérica da nanocápsula está vinculada diretamente ao efeito desejado na composição final. Se o objetivo é uma liberação imediata ou progressiva do princípio ativo na epiderme, por exemplo, deve-se atentar para as diferentes características

expressas pelos diferentes polímeros. Para o uso farmacêutico a escolha será em função, entre outros itens, da forma farmacêutica e da via de administração a ser empregada. Algumas vias exigem que o polímero seja biodegradável e biocompatível evitando uma resposta inadequada do sistema imunológico e também a formação de metabólitos tóxicos provenientes da metabolização do material polimérico.

Exemplos de invólucros poliméricos incluem, mas não estão limitados a polímeros naturais ou sintéticos, como por exemplo, poliésteres alifáticos sintéticos, poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL), poli (ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), poli(ácido hidroxibutírico) (PHB) e poli(ácido hidroxivalérico (PHV), poli(cianoacrilatos), poli(malonato de metilideno), e seus copolímeros, os derivados acrílicos (poli(meta acrilato de alquila), poli (acrilato de alquila, poli (ácido metacrílico) e seus co-polímeros, as poli-acrilamidas e poli-metacrilamida, poli-cianoacrilato de alquila) ou ainda poliuretanos e polissacarídeos, como por exemplo a quitosana e derivados de celulose como etilcelulose e hidroxipropilmetil celulose ftalato (HPMCP). Estes polímeros podem ser empregados isoladamente ou em misturas na faixa de 0,01% a 90% do peso total, sendo preferencialmente presente a cerca de 6%.

As nanocápsulas podem compreender ainda tensoativos, antioxidantes, vitaminas, conservantes, corantes, fármacos, compostos ativos cosméticos, enzimas, repelentes, tensores, emolientes e/ou misturas dos mesmos, os quais

se encontram contidos no núcleo das nanocápsulas e/ou no invólucro da nanocápsulas e/ou em torno das nanocápsulas.

Como tensoativo do processo de preparação das nanocápsulas, da presente invenção, podem ser escolhidos um ou mais componentes, mas não somente, por exemplo, o deoxicolato de sódio, ésteres graxos de sorbitano, 5 ésteres graxos de sorbitano etoxilados, particularmente o polissorbato 80, copolímeros de polioxietileno e polioxipropileno como o poloxamer, álcool polivinílico (PVA), lecitina, lauril sulfato de sódio, óleo vegetal hidrogenado etoxilado ou propoxilado, e mistura dos mesmos. Os referidos tensoativos 10 podem estar presentes na faixa de cerca de 0,001% a 90% do peso total, separadamente ou em combinação, sendo preferencialmente presente a cerca de 8%.

Entre os componentes ativos farmacêuticos utilizados na presente invenção podem ser, mas não somente, qualquer composto com atividade 15 terapêutica, tais como anestésicos, anti-inflamatórios, analgésicos, anti-histamínicos, ansiolíticos, antibióticos, antidepressivos, antifúngicos, antimalários, antiprotozoários, antipsicóticos, antivirais, agentes cardiovasculares, antiarrítmicos, anti-hipertensivos, vasodilatadores, antilipídêmicos, diuréticos, antiulcerogênicos, cicatrizantes, antitumorais, 20 hipnóticos, dentre outros possíveis bem como a mistura dos mesmos que podem ser utilizados nesta presente invenção na faixa de 0,001% a 50% do peso total, sendo preferencialmente presente a cerca de 1%.

Entre os componentes ativos agrícolas utilizados na presente invenção podem ser, mas não somente, qualquer composto com atividade inseticida, tais como piretrinas, rotenona, nicotina, cevadina, veratridina, rinodina, quassinóides, azadiractina e inseticidas botânicos voláteis dentre outros  
5 possíveis, bem como a mistura dos mesmos que podem ser utilizados nesta presente invenção na faixa de 0,001% a 50% do peso total, sendo preferencialmente presente a cerca de 1%.

Entre os componentes ativos cosméticos utilizados na presente invenção podem ser, mas não somente, qualquer composto utilizado como antiacne,  
10 antienvelhecimento, em bases dermatológicas, fotoprotetor, redutor de celulite, despigmentante, esfoliantes, hidratantes, colorante, repelentes e/ou de uso capilar, dentre outros possíveis bem como a mistura dos mesmos que podem ser utilizados nesta presente invenção na faixa de 0,001% a 50% do peso total, sendo preferencialmente presente a cerca de 1%.

15 Dentre outros adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis podem ser, mas não somente, os diluentes, os deslizantes, os aglutinantes, as cargas, os reguladores de fluxo dentre outros possíveis, bem como a mistura dos mesmos, que podem ser utilizados nesta presente invenção na faixa de 0,1% a 90% do peso total, sendo preferencialmente presente a cerca de 20%. Como  
20 exemplo de adjuvantes de secagem, estão incluídos, mas não somente, dextrose, sacarose, frutose, maltose, lactose, galactose, trealose, L-leucina, maltodextrina, manitol, amidos, dióxido de silício, estearato de magnésio, goma arábica, goma guar e goma xantana.

A composição compreendida pela presente invenção nas formas secas de nanocápsulas pode ser usada tanto como produto acabado, na sua forma pulverulenta, como intermediário para a fabricação de formas farmacêuticas líquidas, por recomposição da solução coloidal pela adição de diluente, de 5 formas farmacêuticas semissólidas pela incorporação do pó diretamente em uma das fases do produto disperso, ou ainda por recomposição em solução e adição em base semissólida, bem como de formas farmacêuticas sólidas pela adição do pó durante uma das etapas de fabricação, não somente, de comprimidos, comprimidos revestidos, *beads*, *pellets*, cápsulas, drágeas, pós-10 efervescentes e sachês.

As formas secas de nanocápsulas da presente invenção podem ser usadas como produto final, na sua forma pulverulenta, também poderão ser adicionadas a diversos tipos de tinta, como as do tipo epóxi, poliéster, poliuretano, acrílico ou ainda uma mistura híbrida de dois ou mais tipos de tinta. 15 As formas secas poderão estar na forma de resina, no agente de cura endurecedor, agente antimicrobiano, pigmentos orgânicos ou inorgânicos, cargas minerais, dentre outros aditivos. Esta tinta poderá ser utilizada em móveis, paredes de imóveis, equipamentos, produtos alimentícios, dentre outros lugares.

20 A seguir, são mostrados alguns exemplos ilustrativos e resultados dos produtos intermediários e do produto final contendo nanocápsulas na forma de pó. Os exemplos listados têm a mera finalidade de mostrar e ilustrar a realização prática da invenção e não tem o propósito de limitá-la.



## **Exemplos**

### **Exemplo 1:**

#### **1.1 *Preparação das nanocápsulas na forma de pó***

Para a obtenção da suspensão de nanocápsulas, foram preparadas,  
5 previamente, duas fases distintas. Uma fase orgânica contendo polímero  
poli(epsilon-caprolactona) (0,12 g), triglicerídeos de cadeia média (0,22 mL),  
monoestearato de sorbitano (0,077 g), olanzapina (0,01 g) que foram  
solubilizados em 24 mL de acetona e 3 mL de etanol sob agitação magnética  
constante de 100 rpm e temperatura controlada de  $40 \pm 2$  °C. A fase aquosa foi  
10 preparada com a dissolução de polissorbato 80 (0,077 g) em 103 mL de água  
ultrapura sob as mesmas condições de agitação e temperatura supracitadas. A  
fase orgânica foi injetada na fase aquosa sob fluxo de alimentação de 60  
mL/min. Após a formação das nanocápsulas, foram adicionados, a esta  
suspensão, 1,3 g (1% m/v) de maltodextrina. Após a homogeneização com o  
15 adjuvante de secagem, a suspensão de nanocápsulas foi seca pela técnica de  
secagem por aspersão (*spray-drying*) utilizando o equipamento Mini Spray  
Dryer B-290 (Büchi – Switzerland) sob condições de secagem pré-  
determinadas. As condições de secagem utilizadas foram: aspiração 37,5 m<sup>3</sup>/h  
(100%), temperatura de entrada 120 °C, temperatura de saída 68 °C, pressão  
20 de ar 1.8 bar e fluxo de alimentação de 5 mL/min (15%).

**1.2 *Determinação do tamanho de partícula das nanocápsulas antes do processo de secagem em Spray-Dryer.***

Uma alíquota de 0,5 mL da amostra foi adicionada no dispersor do equipamento Mastersizer 2000 (Malvern) contendo água destilada a fim de ser analisada através da técnica de difratometria a laser. Foi realizada a análise a 2000 rpm.

5 O tamanho médio de partícula (D[4,3]) da formulação foi de 146 nm, sendo que 50% das partículas possuíam um tamanho inferior a 77 nm com um *span* de 1,1 (figura 1a).

### *1.3 Determinações do tamanho de partícula das nanocápsulas secas em Spray-Dryer*

10 Uma alíquota de 20 mg da amostra foi adicionada no dispersor do equipamento Mastersizer 2000 (Malvern) contendo água destilada a fim de ser analisada através da técnica de difratometria a laser. Foi realizada a análise a 2000 rpm.

15 O tamanho médio de partícula (D[4,3]) da formulação foi de 547 nm, sendo que 50% das partículas possuíam um tamanho inferior a 63 nm com um *span* de 1,3 (figura 1b).

### *1.4 Verificações do tamanho e morfologia das nanocápsulas secas em Spray-Dryer*

20 A análise morfológica das partículas (forma e superfície) foi realizada através da técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV - JEOL JSM-6060, Japão).

Os pós obtidos foram colocados em *stubs* e metalizados com ouro. As análises foram realizadas utilizando uma voltagem de aceleração de 10 KV.

Verificou-se que a maioria das partículas possuem tamanho inferior a 1  $\mu\text{m}$ , possuindo formato esférico e superfície lisa (figura 1c).

### 1.5 Avaliação do perfil de deposição pulmonar *in vitro* das partículas utilizando o impactador em cascata de Andersen

5 Com a finalidade de verificar uma potencial aplicação pulmonar dos pós obtidos, foi utilizado o impactador em cascata de Andersen, que é um equipamento utilizado para avaliar o perfil de distribuição das partículas a partir de um fluxo de ar gerado que simula o ar aspirado e que entra em contato com o trato respiratório. O equipamento é subdividido em 8 estágios que simulam o

10 trato orofaríngeo e respiratório, sendo que cada estágio contém um disco e uma placa que retém partículas com tamanhos específicos. As partículas ficam depositadas nos discos e placas do equipamento de acordo com a sua distribuição de tamanho, sendo que cada disco contém um tamanho de poro específico. Além disso, foi analisado o percentual de pó que ficou na cápsula e

15 dispositivo de aplicação do pó e ainda no caminho do pó até os estágios chamado de *throat*. A fim de avaliar a porcentagem do pó que chega até o pulmão foi avaliado o FPF (*fine powder fraction* = porção de pós finos) que considera o somatório das porcentagens entre os estágios 2 a 7, sendo considerada a porção respirável terapêutica dos pós inalados.

20 Verificou-se que mais de 1/3 do pó obtido consegue atingir efetivamente o pulmão. Portanto esta técnica de obtenção de pó possibilita a aplicação de fármacos com a intenção de uma absorção sistêmica e local através do pulmão e/ou tratar doenças pulmonares (figura 1d).

**Exemplo 2:****2.1** *Preparações das nanocápsulas na forma de pó*

A formação das nanocápsulas foi realizada da mesma forma que o exemplo 1. Neste exemplo, foram adicionados a esta suspensão 6,5 g (5% p/v) de manitol.

**2.2** *Determinações do tamanho de partícula das nanocápsulas secas em Spray-Dryer*

A análise foi realizada da mesma forma que o exemplo 1.

O tamanho médio de partícula (D[4,3]) da formulação foi de 199 nm, sendo que 50% das partículas possuíam um tamanho inferior a 64 nm com um *span* de 1,4 (figura 2a).

**2.3** *Verificações do tamanho e morfologia das nanocápsulas secas em Spray-Dryer*

A análise foi realizada da mesma forma que o exemplo 1.

Verificou-se que a maioria das partículas possuem tamanho inferior a 1  $\mu\text{m}$ , possuindo diferentes formatos e uma superfície lisa (figura 2b).

**Exemplo 3:****3.1** *Preparação das nanocápsulas na forma de pó*

A formação das nanocápsulas foi realizada da mesma forma que o exemplo 1. Neste exemplo, foram adicionados a esta suspensão 3,9 g (3% p/v) de trealose.

**3.2** *Determinações do tamanho de partícula das nanocápsulas secas em Spray-Dryer*

A análise foi realizada da mesma forma que o exemplo 1.

O tamanho médio de partícula (D[4,3]) da formulação foi de 232 nm, sendo que 50% das partículas possuíam um tamanho inferior a 65 nm com um Span de 1,4 (figura 3a).

5        **3.3 Verificações do tamanho e morfologia das nanocápsulas secas em Spray-Dryer**

A análise foi realizada da mesma forma que o exemplo 1.

Verificou-se que a maioria das partículas possuem tamanho inferior a 1 µm, possuindo formato esférico e uma superfície lisa (figura 3b).

10      **Exemplo 4: Utilização das nanocápsulas na forma de pó como insumo farmacêutico para a produção de comprimidos**

Com a finalidade de verificar uma potencial aplicação oral dos pós como insumo farmacêutico, foi realizada a compressão das nanocápsulas secas obtidas. Para a compressão foi adicionado 294,75 mg (98,25 %) do pó de nanocápsulas secas no *Spray –Dryer* conforme descrito no exemplo 1, 2,25 mg  
15 (0,75 %) de dióxido de silício coloidal como anti-aderente e 3,0 mg (1,0 %) de estearato de magnésio vegetal como lubrificante. Cada unidade foi comprimida com um peso médio teórico de 300mg. Foi realizada análise de superfície dos comprimidos produzidos por microscopia eletrônica de varredura – MEV (JEOL  
20 JSM-6060, Japão) (figura 4a) e verificou-se que as nanocápsulas mantiveram sua morfologia após a compressão. Após a compressão foi verificado o perfil de dissolução dos comprimidos comparando-se com um comprimido produzido

na mesma concentração de fármaco (1,634 mg de olanzapina + 293,116 mg de maltodextrina) do comprimido teste (figura 4b).

A síntese de nanocápsulas na forma pulverulenta baseada em processo de mistura de fases orgânica e aquosa seguida da eliminação de solventes em  
5 uma única etapa, sem prévia etapa de evaporação do solvente orgânico, se diferencia de patentes já existentes.

Surpreendentemente a eliminação do solvente orgânico juntamente com a água por aspersão como descrito nesta invenção, forneceu pós de nanocápsulas poliméricas com estreita distribuição de tamanhos de partículas  
10 e com controle de tamanho médio.

A vantagem de obter as nanocápsulas poliméricas em pó inclui a diminuição de custos de transporte e distribuição do produto pulverulento quando comparado com as suspensões aquosas, pois 1 kg de pó corresponderia, em média, a 100 kg de suspensão. Outra vantagem é o  
15 aumento de estabilidade físico-química considerando que colóides em solução tendem a se aglomerar e conseqüentemente se agregar de forma irreversível, precipitando na suspensão. Do ponto de vista microbiológico, um produto pulverulento tem teor de água abaixo de 3% e, portanto baixa contaminação microbiana, contrariamente a nanopartículas poliméricas em suspensão  
20 aquosa que contém em média 95% de água.

O pó obtido após a secagem pode ser utilizado para diversos fins, como por exemplo: administração pulmonar local de fármacos com ação antiasmática

ou infecção pulmonar, além de fármacos para ação sistêmica que possuem baixa biodisponibilidade oral.

A utilização de pós obtidos via *spray-dryer*, de acordo com a revisão realizada (SOLLOHUB, K. e CAL, K.. Spray drying technique: II. Current applications in pharmaceutical technology, Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 99, n 2, p 587-597, 2010), pode ser utilizado na obtenção de comprimidos e apresentam perfis de dissolução e desintegração diferenciados em relação a comprimidos convencionais. Além de poder ser utilizado como pó para diluição visando à administração oral, ocular intravenosa, nasal ou retal. E ainda podem ser incorporados em suspensões, géis, cremes e outros veículos visando uma aplicabilidade cosmética.

O pó obtido também pode ser diluído visando uma aplicação agrícola e em revestimentos (tintas).

#### **Descrição detalhada das figuras**

**Figura 1a:** Análise de tamanho de partícula de suspensão antes do processo de secagem da formulação contendo 1% Maltodextrina.

**Figura 1b:** Análise de tamanho de partícula do pó obtido após aspersão em *Spray Dryer* da formulação contendo 1% Maltodextrina.

**Figura 1c:** Análise de morfologia do pó obtido após aspersão em *Spray Dryer* da formulação contendo 1% Maltodextrina.

**Figura 1d:** Porcentagem de pó despositado em cada estágio do impactador em cascata de Andersen

**Figura 2a:** Análise do tamanho de partícula do pó obtido após aspensão em *Spray Dryer* da formulação contendo 5% de manitol.

**Figura 2b:** Análise de morfologia do pó obtido após aspensão em *Spray Dryer* da formulação contendo 5% Manitol.

5 **Figura 3a:** Análise do tamanho de partícula do pó obtido após aspensão em *Spray Dryer* da formulação contendo 3 % de trehalose.

**Figura 3b:** Análise de morfologia e tamanho do pó obtido após aspensão em *Spray Dryer* da formulação contendo 3% Trehalose.

10 **Figura 4a:** Análise de morfologia do comprimido contendo o pó obtido via aspensão em *Spray Dryer* da formulação contendo Maltodextrina a 1%.

**Figura 4b:** Análise de perfil de dissolução comparativo entre comprimidos contendo o pó obtido após aspensão em *Spray Dryer* da formulação contendo 1% Maltodextrina versus comprimidos obtidos pela mistura física de olanzapina com maltodextrina.



### Reivindicações

1) PROCESSO *ONE POT* DE SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS, SUAS FORMAS SECAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS E SEUS  
5 USOS, **caracterizado** pelas seguintes etapas:

A) obtenção da solução aquosa A

B) obtenção da solução orgânica B

C) adição da fase orgânica na fase aquosa

D) adição opcional de adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis

10 E) aspersão da mistura.

2) PROCESSO *ONE POT* DE SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS, SUAS FORMAS SECAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS E SEUS  
15 USOS de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela solução aquosa (A) compreender a dissolução de tensoativo ou agente emulsificante, molecular ou macromolecular, opcionalmente associados a um segundo tensoativo ou emulsificante, em água.

3) PROCESSO *ONE POT* DE SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS, SUAS FORMAS SECAS, COMPOSIÇÕES  
20 FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS E SEUS USOS de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela solução orgânica (B) compreender a dissolução de agente ativo, opcionalmente em associação com um segundo agente ativo, preferencialmente

fármacos, pró-fármacos, ativos cosméticos ou agroquímicos, materiais estruturantes das nanocápsulas, preferencialmente polímero, materiais lipofílicos, e opcionalmente óleos essenciais ou fixos, excipientes farmacêuticamente aceitáveis, em um solvente orgânico, opcionalmente em mistura de solventes orgânicos.

5  
10  
15  
20

4) PROCESSO *ONE POT* DE SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS, SUAS FORMAS SECAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS E SEUS USOS de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela etapa E consistir de uma aspersão da mistura (D) com aquecimento *flash*, opcionalmente com congelamento, para eliminação dos solventes orgânicos e da água em equipamento de aspersão como, por exemplo, um *Spray-dryer*, opcionalmente em sistema evacuado acoplado a um *inert loop*.

15  
20

5) COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS, **caracterizadas** por compreenderem as nanocápsulas tanto como produto acabado, na sua forma pulverulenta, como intermediário para a fabricação de formas farmacêuticas líquidas, por recomposição da solução coloidal pela adição de diluente, de formas farmacêuticas semissólidas pela incorporação do pó diretamente em uma das fases do produto disperso, ou ainda por recomposição em solução e adição em base semissólida, bem como de formas farmacêuticas sólidas pela adição do pó durante uma das etapas de

fabricação, não somente, de comprimidos, comprimidos revestidos, *beads*, pellets, cápsulas, drágeas, pós-efervescentes e sachês.

**6) COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS E SEUS USOS, caracterizadas** pelas formas secas das

5 nanocápsulas poderem ser usadas como produto final, na sua forma pulverulenta ou adicionadas a diversos tipos de tinta, como as do tipo epóxi, poliéster, poliuretano, acrílico ou ainda uma mistura híbrida de dois ou mais tipos de tinta; as formas secas poderão estar na forma de resina, no agente de cura endurecedor, agente antimicrobiano, 10 pigmentos orgânicos ou inorgânicos, cargas minerais, dentre outros aditivos; esta tinta poderá ser utilizada em móveis, paredes de imóveis, equipamentos, produtos alimentícios, dentre outros lugares.

Figuras

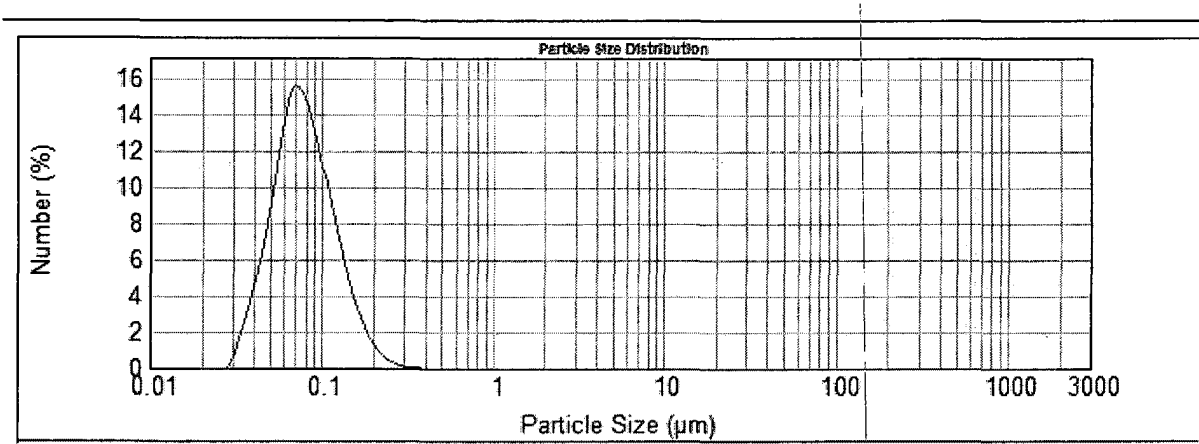


Figura 1a

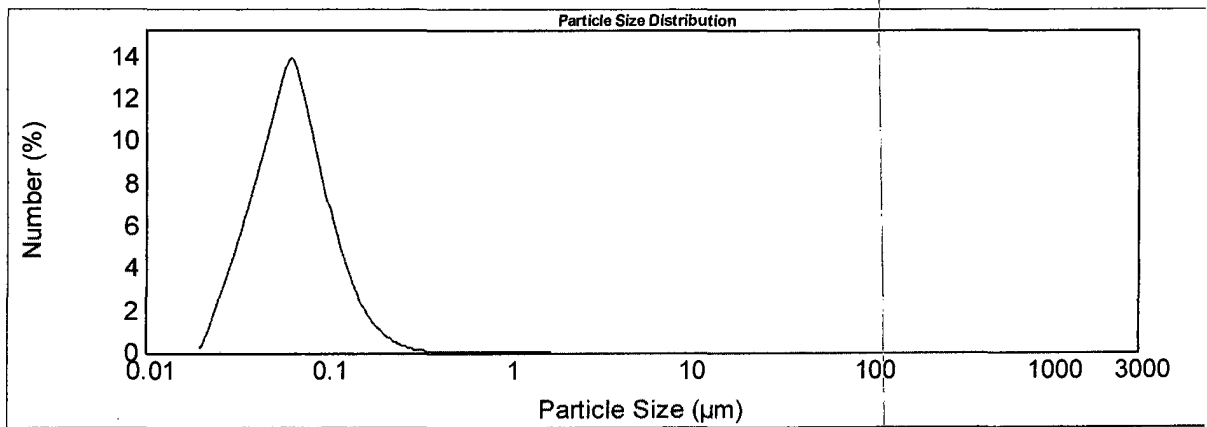


Figura 1b

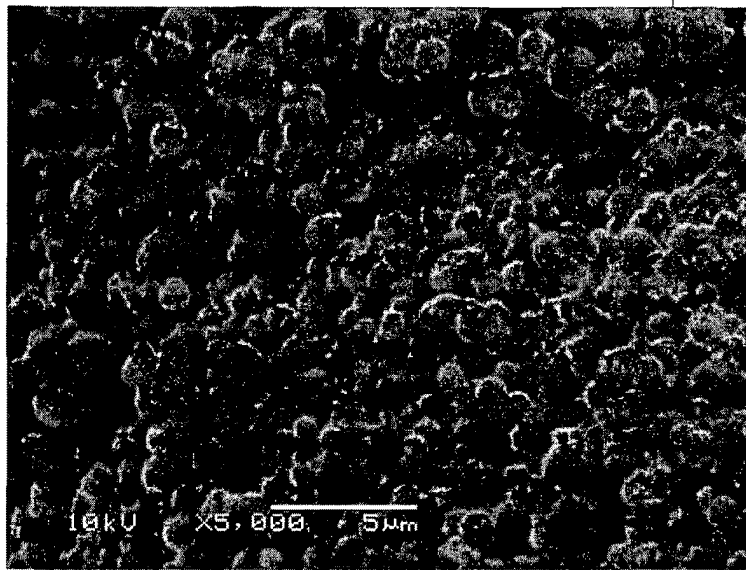


Figura 1c

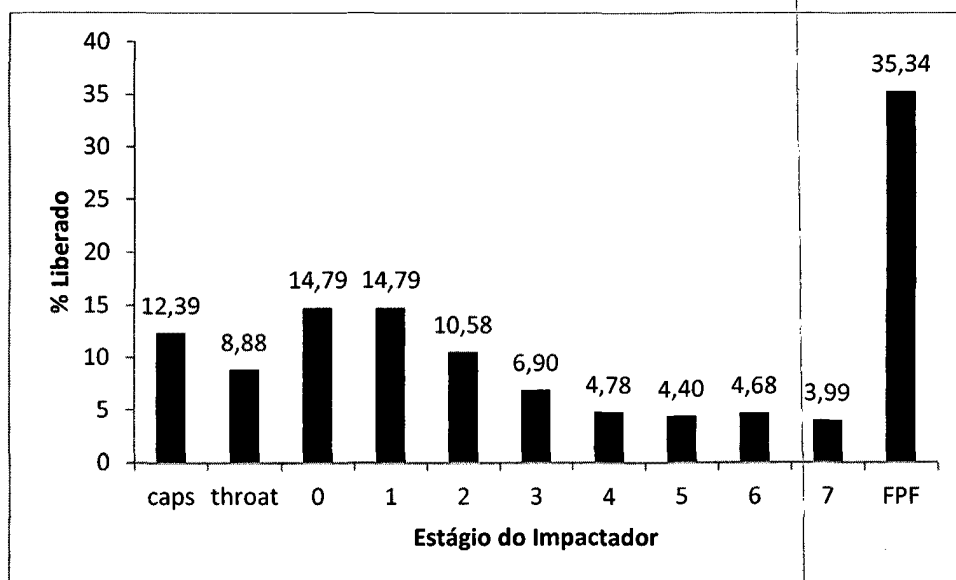


Figura 1d

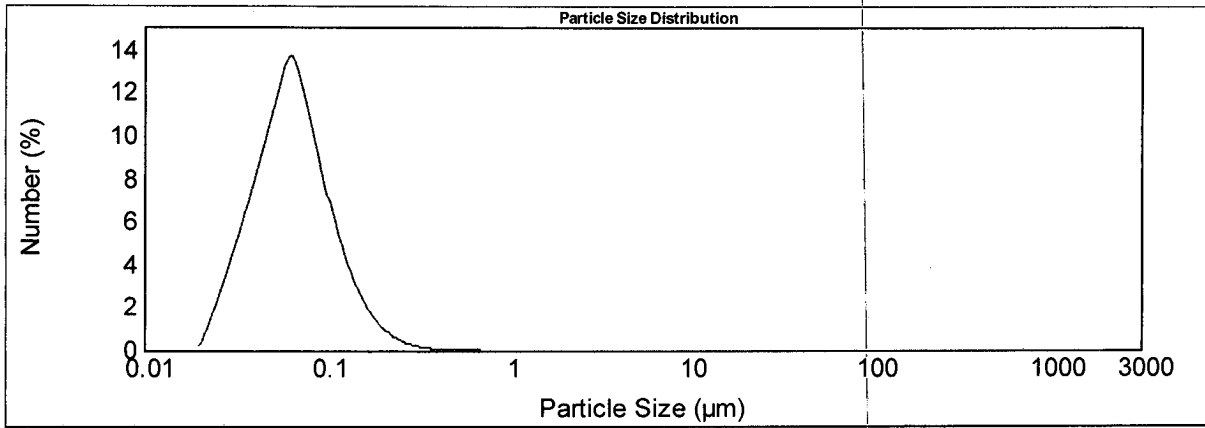


Figura 2a



Figura 2b

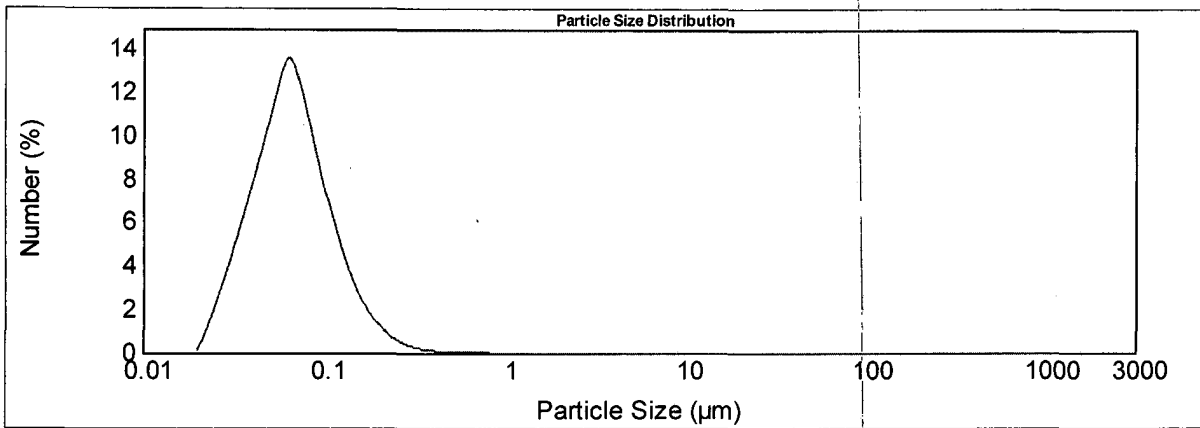


Figura 3a

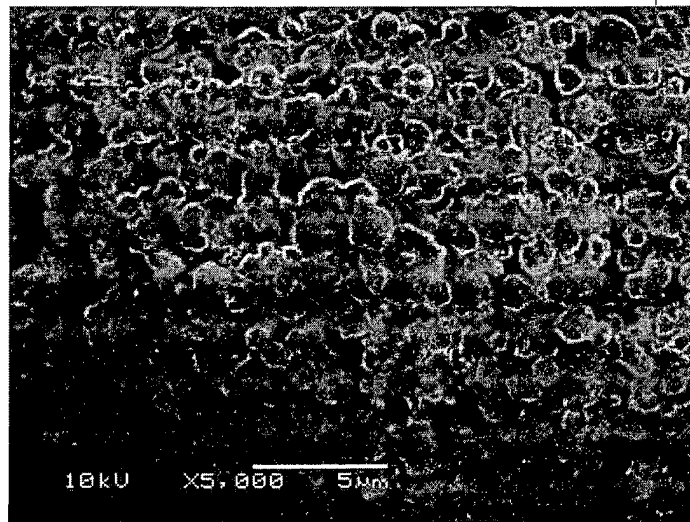


Figura 3b

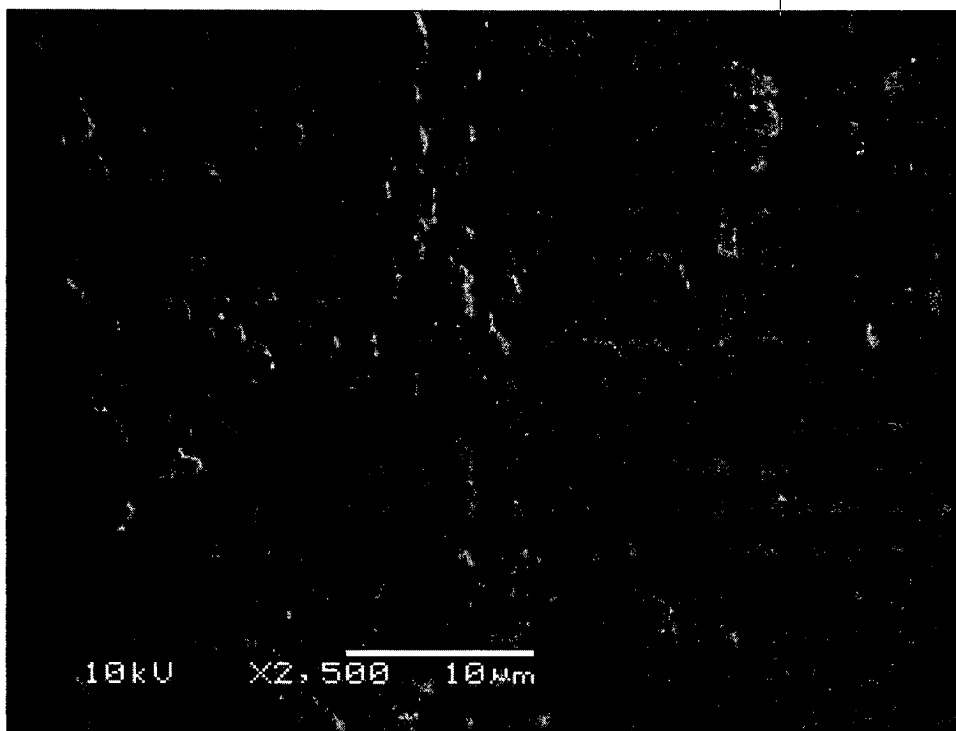


Figura 4a

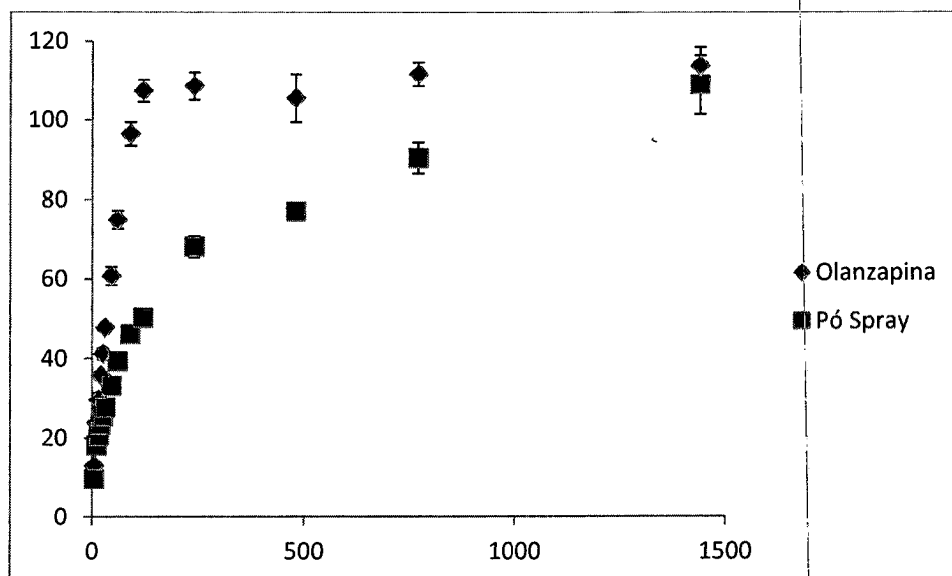


Figura 4b



## Resumo

PROCESSO *ONE POT* DE SÍNTESE DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS, SUAS FORMAS SECAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOCÁPSULAS POLIMÉRICAS E SEUS Usos

5 A presente invenção descreve a obtenção de nanopartículas poliméricas com eliminação do solvente orgânico e da água em etapa única. A invenção ora proposta apresenta como vantagens a eliminação do processo de evaporação de solvente orgânico utilizado em etapa intermediária e potencialidade em utilização em todas as vias farmacêuticas através de  
10 concentrações de excipientes adequados utilizando apenas agitação e um *spray-dryer* convencional, sem a necessidade de prévia evaporação de solvente reduzindo o custo de produção. A invenção trata da síntese de nanocápsulas poliméricas contendo uma substância ativa, opcionalmente uma associação de substâncias ativas, excipientes farmacêuticamente aceitáveis  
15 para a obtenção de formas pulverulentas de nanocápsulas poliméricas usadas em composições farmacêuticas líquidas, semissólidas ou sólidas. A invenção compreende ainda o produto do processo de obtenção das nanocápsulas poliméricas, sua forma seca, uso destas nanocápsulas poliméricas, correspondentes composições farmacêuticas e seus respectivos usos.