

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

(21) **PI0617741-7 A2**

(22) Data de Depósito: 26/10/2006
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



* B R P I 0 6 1 7 7 4 1 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/14 2006.01
A61K 31/655 2006.01
A61P 31/12 2006.01

(54) Título: **AZODICARBONAMIDA MICRONIZADA,
SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 26/10/2005 EP 05110022.0

(73) Titular(es): H-Phar

(72) Inventor(es): Hélène Margery, Michel Vandevelde

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006067805 de 26/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/048820 de 03/05/2007

(57) Resumo: AZODICARBONAMIDA MICRONIZADA, SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO. A presente invenção refere-se a azodicarbonamida (ADA) sob a forma de um pó seco micronizado, caracterizada pelo fato de que o dito pó apresenta uma distribuição granulométrica de partículas na qual as partículas do pó apresentam um diâmetro médio (d50) igual ou inferior a 2 µm e um diâmetro a 90 % (d90) igual ou inferior a 4 µm, seu processo de preparação e sua utilização.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**AZODICARBONAMIDA MICRONIZADA, SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO**".

A presente invenção refere-se à azodicarbonamida (ADA) sob a forma de um pó seco micronizado, a sua preparação e a sua utilização.

5 A azodicarbonamida (ADA) é conhecida já faz bastante tempo (1892) sob a forma de uma substância química cristalina (The Merck Index, 11^a ed., 1989, p. 938). Essa substância é pouco solúvel na água e na maior parte dos solventes orgânicos, com exceção da N,N-dimetilformamida e do dimetilsulfóxido.

10 A ADA apresenta a fórmula química geral $\text{NH}_2\text{-CO-N=N-CO-NH}_2$.

Por ADA, é preciso entender também, no sentido da presente invenção, cada um dos isômeros cis e trans dessa substância assim como a mistura racêmica dos mesmos.

15 Essa substância foi utilizada como agente dilatador na indústria da borracha e das matérias plásticas. A uma temperatura de cerca de 190-230°C a azodicarbonamida se decompõe em gases (nitrogênio, monóxido de carbono, dióxido de carbono e amoníaco), em resíduos sólidos e em substâncias sublimadas.

20 Ela também foi utilizada para melhorar as farinhas em panificação.

Já faz algum tempo, foi descoberto que a ADA tinha também um efeito terapêutico contra diversas afecções, em especial infecções virais, certas afecções cancerosas e perturbações que resultam de uma produção patológica de citocinas (vide EP-B 0524961, EP-B-0941098, EP-B-1032401 e US-A-5.585.367).

25 Para realizar ensaios em animais e em seres humanos, revelou-se necessário melhorar a velocidade de dissolução da ADA e sua biodisponibilidade no sangue e portanto tentou-se proceder a uma micronização dessa substância.

30 É conhecido um produto Celogen® AZ-2990 que é colocado no mercado pela firma Uniroyal. Esse produto é formado por uma mistura de

ADA micronizada e de um agente de condicionamento de escoamento inerte, que torna esse produto contra-indicado em um uso farmacêutico. Se o tamanho nominal das partículas dessa mistura é indicado a 2-2,4 micrometros, a distribuição granulométrica das partículas do produto apresentado não é conhecida.

Na US-2005/0222281A1, é evocada a possibilidade de produzir ADA micronizada com o auxílio de um desintegrador de jato de ar. Esse documento desaconselha um tal processo pois ele constata que, por um lado, se ele devesse ser executado, teoricamente ele seria economicamente não rentável porque ele exige um enorme gasto de energia e que, por outro lado, os pós assim obtidos apresentariam uma ampla distribuição de tamanhos de partículas, acarretando assim grandes problemas de escoamento para o pó assim obtido.

Já faz muito tempo que são conhecidos processos de fabricação de ADA, muito pura, e mesmo processos que permitem atingir tamanhos de partículas situadas na escala dos micrometros (ver por exemplo GB 1181729).

No entanto, a micronização obtida é insuficiente pois a distribuição granulométrica das partículas é muito ampla o que é prejudicial para a reprodutibilidade dos resultados que poderiam ser obtidos com esse produto, se ele fosse aplicado por exemplo em farmácia.

Uma micronização homogênea da ADA se revelou muito difícil de realizar, pois trata-se de uma substância extremamente dura.

Vários ensaios foram tentados com esse objetivo. De acordo com o WO-01/03670 uma micronização de ADA em meio de dispersão aquoso se revelou pouco vantajosa pois ela leva a uma espuma que permanece estável durante várias semanas. Também, é recomendado nesse documento que se proceda de preferência a uma micronização em um meio líquido não aquoso, sob pressão elevada 50.000-70.000 Kpa (500-700 bars). Por não aquoso entende-se no WO-01-03670 um líquido orgânico, por exemplo polietilenoglicol 400, ao qual é acrescentado, para melhorar a dispersão, um agente tensoativo tal como o Tween 80.

De acordo com o ensinamento desse documento, é possível assim obter ADA que tem um d_{50} de 3,0 μm a 5,5 μm , da qual certas partículas podem atingir até mais de 7,0 μm . Esse produto contém ainda evidentemente traços do meio de dispersão. O polietilenoglicol é uma substância farmacologicamente tóxica que é preciso eliminar por desgaseificação em temperatura elevada.

Esse processo é portanto complexo e custoso. Ele não melhora a micronização obtida por ajuste das condições químicas reacionais descritas em GB-1181729 e em geral apresenta o risco de alterar a ADA pelo uso de pressões e temperaturas elevadas. Por outro lado, o produto final obtido não pode apresentar um grau de pureza farmacêutica e, visto sua ampla distribuição granulométrica, ele apresenta o risco de não responder às exigências de reprodutibilidade em matéria de substância ativa farmacêutica.

Em resumo, a ADA produzida de acordo com o estado da técnica se apresenta sob a forma de cristais muito duros que é difícil micronizar, ao mesmo tempo em que se evita durante a micronização uma degradação da ADA e depois de micronização uma nova aglomeração das partículas finas micronizadas. Até agora, foi prevista para tornar esses inconvenientes óbvios uma micronização pouco satisfatória em meio úmido ou ainda uma adição à ADA micronizada de agentes tensoativos ou um revestimento das partículas de ADA, o que torna o produto inutilizável em farmácia.

A presente invenção tem como objetivo resolver os problemas postos propondo para isso uma azodicarbonamida que apresenta boas propriedades de biodisponibilidade, que, em dosagens terapêuticamente ativas, apresenta uma toxicidade drasticamente reduzida, senão nula. Além disso, é importante e desejável dispor de uma ADA da qual o tamanho das partículas permite a reprodutibilidade das características da substância ativa, como é exigido pelas administrações que autorizam a colocação no mercado de substâncias farmacêuticas. Finalmente, vantajosamente o tamanho das partículas da ADA deve ser o menos variável possível, durante a armazenagem.

Esses problemas são resolvidos, de acordo com a invenção, por azodicarbonamida (ADA) sob a forma de um pó seco micronizado, que é

caracterizada pelo fato de que o dito pó apresenta uma distribuição granulométrica de partículas na qual as partículas do pó apresentam um diâmetro médio (d_{50}) igual ou inferior a 2 μm , de preferência igual ou inferior a 1,8 μm , vantajosamente da ordem de 1,5-1,6 μm . As partículas do pó apresentam também um diâmetro a 90 % (d_{90}) igual ou inferior a 4 μm , vantajosamente da ordem de 3,4 a 3,9 μm . De uma maneira especialmente preferível, a ADA apresenta um grau de pureza farmacêutica, em especial superior a 98 %, notadamente superior a 98,4 %. Ela é vantajosamente isenta de adjuvante tensoativo ou de qualquer outro aditivo destinado a impedir uma aglomeração das partículas finas. As partículas de ADA não são recobertas com um revestimento. De preferência, as partículas de ADA micronizada de acordo com a invenção apresentam um diâmetro a 10 % (d_{10}) igual ou inferior a 0,6 μm .

Para obter uma ADA que apresenta uma tal fineza de tamanho e simultaneamente uma tal distribuição granulométrica estreita, até agora impossíveis de atingir, foi previsto, de acordo com a invenção, um processo que compreende

- uma oxidação de biuréia em suspensão na água por gás cloro ou água oxigenada, em pressão e temperatura ambientes,
- uma separação por filtração de azodicarbonamida,
- uma lavagem dessa última, e depois sua secagem,
- uma desintegração por jato de ar da azodicarbonamida no estado seco, sob uma pressão inferior a 10.000 Kpa (100 bars), com formação de partículas micronizadas, e
- uma seleção de partículas micronizadas que apresentam um tamanho inferior a um valor de 5 μm .

Um tal processo oferece a vantagem de não diluir ou contaminar a ADA em outras substâncias mais tarde indesejáveis e de proceder a pressões e temperaturas moderadas que não apresentam o risco de alterar a ADA. De preferência, a etapa de produção da azodicarbonamida é efetuada em condições de pressão e de temperatura ambientes ou próximas dessas últimas. Do mesmo modo, a secagem da ADA produzida ocorre em condi-

ções de pressão e de temperatura moderadas por exemplo ambiente. A aplicação das condições moderadas precitadas durante a preparação de ADA tem também como resultado inesperado que os cristais de ADA a desintegrar são nitidamente menos duros do que aqueles obtido de acordo com a técnica anterior, o que permite a utilização de pressões e de temperaturas moderadas durante a desintegração. Vantajosamente a pressão no desintegrador de jato de ar é inferior a 10.000 Kpa (100 bars), de preferência inferior a 7.500 Kpa (75 bars), em especial da ordem de 6.000 Kpa (60 bars). De preferência, a desintegração em um jato de ar ocorre a uma temperatura inferior à temperatura de decomposição da ADA (190-230°C), vantajosamente na temperatura ambiente. A ADA micronizada não sofre ou sofre pouca alteração durante a desintegração e, como será visto mais tarde, foi possível observar a formação de um pó do qual o tamanho das partículas permanece estável durante períodos de tempo muito longos, sem aditivo.

A presente invenção é também relativa a uma composição farmacêutica que contém, como substância ativa, ADA sob a forma de um pó seco micronizado de acordo com a invenção. Essas composições podem conter um excipiente farmacêuticamente compatível e um ou vários adjuvantes correntes em farmácia. É possível também considerar composições de acordo com a invenção que contém ADA e pelo menos uma outra substância terapêuticamente ativa em associação, como por exemplo o AZT, o ritonavir, o T-20, ou análogos.

Uma tal composição pode por exemplo se apresentar sob a forma de um pó, de um comprimido, de uma pílula, de uma gélula, de uma cápsula, de uma drágea, de uma suspensão, de um creme, de uma pasta, de um xarope ou de saquinhos. A composição pode ser administrada de uma maneira corrente, por exemplo por via oral, sublingual, retal, vaginal, local, transcutânea ou transmucosa ou ainda por injeção ou perfusão.

A presente invenção também refere-se a um processo de preparação de uma composição farmacêutica tal como indicada acima, esse processo compreendendo uma colocação em associação de ADA de acordo com a invenção e de um excipiente farmacêuticamente compatível, assim

como de eventuais adjuvantes correntes.

A presente invenção refere-se também a uma utilização de ADA de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento a utilizar no tratamento de doenças virais, em especial das infecções por vírus que contêm uma proteína chamada com "dedo de zinco". Pensa-se em especial
5 ao tratamento das infecções humanas ou animais pelos papilomavírus, pelos retrovírus, em especial pelo vírus de imunodeficiência humana, pelos arena-
vírus, pelos vírus da herpes, pelo vírus da hepatite C.

Também é considerada a utilização de ADA de acordo com a
10 invenção para a fabricação de um medicamento a utilizar no tratamento de afecções humanas ou animais que resultam de uma produção patológica de citocinas ou linfocinas assim como para a fabricação de um medicamento a utilizar no tratamento de afecções humanas ou animais que levam a uma
15 produção celular grande e patológica de ácido desoxirribonucléico, de tipo canceroso.

A presente invenção também refere-se a uma utilização de ADA de acordo com a invenção ou de uma composição farmacêutica que contém ADA de acordo com a invenção para o tratamento de células de microorganismos, de células isoladas, de macroorganismos e de células de um orga-
20 nismo ou tecido celular extraído de um corpo humano ou animal, em especial de um enxerto.

Outras particularidades da invenção estão indicadas nas reivindicações anexas.

A invenção vai agora ser descrita de maneira mais detalhada com o auxílio de exemplos não limitativos.
25

EXEMPLO 1

PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE ADA

De uma maneira conhecida, faz-se reagir sulfato de hidrazina e uréia para formar biuréia, também chamada de hidrazodicarbonamida. Utili-
30 za-se água como solvente. Faz-se em seguida a biuréia precipitar, filtra-se e lava-se a mesma com água.

Coloca-se então a biuréia em suspensão na água e faz-se atra-

vessar nesse meio gás cloro ou água oxigenada, eventualmente em presença de um gás inerte, tal como ar, nitrogênio ou dióxido de carbono, o que provoca uma oxidação da biuréia com formação de uma ligação dupla entre os nitrogênios centrais, dando azodicarbonamida. Esse produto é em seguida filtrado, lavado com água até condições próximas da neutralidade e seco a uma temperatura próxima da temperatura ambiente, de preferência nessa última.

A azodicarbonamida é sensível a pressões e temperaturas elevadas, pois ela forma então subprodutos tais como semicarbazida, hidrazina, e/ou biuréia e os cristais de ADA formados são caracterizados por uma dureza excepcional.

Com o auxílio de um método HPLC foi possível determinar a obtenção de azodicarbonamida preparada de acordo com o processo desse exemplo a um grau de pureza superior a 98 %, notadamente de 98,4 %, quer dizer a qualidade farmacêutica.

EXEMPLO 2

PROCESSO DE MICRONIZAÇÃO DE ADA DE ACORDO COM A INVENÇÃO

São empregados 3 lotes de ADA fabricados de acordo com o processo do exemplo 1, cada lote pesando 15 kg.

Procede-se a uma fragmentação profunda do pó seco que forma cada um desses lotes alimentando para isso esses últimos a uma vazão de 4 kg/h em um dispositivo de desintegração de pó seco conhecido, por exemplo em um dispositivo de modelo Alpine® 100 AFG Jet Mill de Hosokawa Mícron Group. Esse dispositivo compreende uma câmara de trituração cilíndrica, de fundo cônico que é feito de aço inoxidável coberto por um elastômero. O diâmetro dessa câmara é de 100 mm e seu volume de 800 cm³. As partículas a desintegrar são introduzidas na camada por um parafuso sem fim. As partículas são então projetadas uma contra a outra por jatos de ar comprimido de 3 lanças de ar de um diâmetro de 2 mm que se encontram no mesmo ponto. A corrente de ar formada leva então as partículas desintegradas a 5.000 Kpa (50 bars) para um turbo-selecionador que é integrado na

câmara de trituração. Esse turbo-selecionador tem nesse exemplo a forma de uma gaiola de esquilo que tem uma velocidade de rotação regulável de 5.000 a 16.000 rotações por minuto.

Esse dispositivo permite a saída das partículas menores de um tamanho determinado, nesse caso de $< 5 \mu\text{m}$, e empurra para a câmara de trituração as partículas de um tamanho superior. As partículas finas (tamanho procurado) que deixam a câmara de trituração são coletadas e reunidas por exemplo com o auxílio de um ciclone. O ar é filtrado antes de seu retorno na atmosfera. Foi descrito que com o auxílio de um tal dispositivo era possível a uma pressão moderada da ordem de 7.500 Kpa (75 bars) na entrada e de 5.000 Kpa (50 bars) na parte de dentro micronizar a ADA em um só ciclo de 3 horas.

Os tamanhos das partículas foram em seguida analisados. Para analisar os diâmetros foi utilizado um dispositivo de dispersão de pó seco RODOS & RODOS/M (de Sympatec GmbH) e uma ferramenta de alimentação de pó vibratória VIBRI (de Sympatec GmbH) com um sistema de difração a laser HELOS (de Sympatec GmbH). Os pós analisados foram alimentados a uma vazão de 35 % da vazão máxima. Passando em um jato de ar, o pó é submetido a forças de cisalhamento da ordem de 300 Kpa (3,0 bars). Com o auxílio de um vácuo 9.000-10.000 Kpa (90-100 mbar) eles são em seguida aspirados no trajeto de um feixe de laser He-Ne. A difração do feixe de laser pelas partículas cria um modelo que é medido e convertido por computador em distribuição de tamanhos de partículas com o auxílio de um software associado ao sistema HELOS.

Lotes	A			B			C		
Pressão de entrada no dispersador	850 Kpa (8,5 bars)			850 Kpa (8,5 bars)			810 Kpa (8,1 bars)		
Pressão dentro do dispersador	800 Kpa (8,0 bars)			780-310 Kpa (7,8-8,1 bars)			800-810 Kpa (8,0-8,1 bars)		
Vazão de alimentação	25-26 g/min			26-27 g/min			26-27 g/min		
Granulometria das partículas durante a	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀

Lotes	A			B			C		
micronização (μm)									
Início	0,58	1,61	3,78	0,58	1,58	3,71	0,56	1,47	3,43
Meio	0,56	1,53	3,55	0,58	1,59	3,88	0,57	1,56	3,69
Fim	0,56	1,51	3,50	0,59	1,56	3,68	0,57	1,58	3,85
Rendimento da desinte- gração [%]	97,8			100,0			98,4		

EXEMPLO 3

EXAME COMPARATIVO DE BIODISPONIBILIDADE

54 camundongos são divididos ao acaso em 9 grupos de 6 animais e eles recebem por alimentação à força uma dose de ADA.

5 O grupo A recebe 10 mg/kg de peso de corpo de ADA micronizada de acordo com a invenção (em suspensão em carboximetilcelulose (CMC)).

O grupo B recebe 10 mg/kg de ADA não micronizada (em suspensão em CMC).

10 O grupo C recebe 10 mg/kg de ADA em solução no dimetilsulfóxido (DMSO).

O grupo D recebe 5 mg/kg de ADA micronizada de acordo com a invenção (em suspensão em CMC).

15 O grupo E recebe 5 mg/kg de ADA não micronizada (em suspensão em CMC).

O grupo F recebe 5 mg/kg de ADA em solução em DMSO.

O grupo G recebe 1,25 mg/kg de ADA micronizada de acordo com a invenção (em suspensão em CMC).

20 O grupo H recebe 1,25 mg/kg de ADA não micronizada (em suspensão em CMC).

O grupo I recebe 1,25 mg/kg de ADA em solução em DMSO.

25 A concentração em biuréia, único catabólito da ADA "In Vivo" (Concise International Chemical Assessment Document 16; World Health Organization: Genebra, 1999) no soro sanguíneo ($\mu\text{g/ml}$) foi determinada 30 minutos depois da ingestão como auxílio de um método de cromatografia em fase líquida sob alta pressão. Essa concentração representa uma medição

da biodisponibilidade da ADA no organismo.

A análise das amostras de plasma foi efetuada por cromatografia em fase líquida sob alta pressão, seguida por uma espectrometria de massa, de acordo com as normas da "Food and Drug (USA) administration
5 May 2001: Guidance for Industry: Bioanalytical method validation (limite de quantificação mais baixo (LOQ) de 0,20 µg/ml e método linear até 20 µg/ml).

Os resultados obtidos são indicados na figura 1 anexa que representa uma histograma no qual os valores em abscissa são as dosagens de ADA administradas em mg por kg de peso de corpo e os valores em ordenada as concentrações em biuréia em µg/ml no plasma sangüíneo.
10

Como pode ser constatado os grupos que receberam ADA micronizada de acordo com a invenção (grupos A, D e G) apresentam em todas as dosagens uma biodisponibilidade da ADA no sangue nitidamente melhor do que a ADA não micronizada.

De uma maneira surpreendente, a ADA de acordo com a invenção apresenta mesmo uma melhor biodisponibilidade do que a ADA completamente dissolvida.
15

EXEMPLO 4

EXAME DE TOXICIDADE EM ANIMAIS

É examinada a toxicidade de azodicarbonamida administrada por via oral. É conhecido que, por ocasião da administração de ADA tal como disponível no comércio e que apresenta um d_{50} de 18 µm assim como um $d_{90} < 35$ µm, é observada rapidamente nas urinas a formação de cristais de biuréia.
20

Foram testados ratos aos quais foram administradas por via oral doses diárias durante 28 dias de 900, 150 e 25 mg de ADA de acordo com a invenção/kg de peso de corpo. A ADA se encontrava sob a forma de um pó micronizado de acordo com a invenção em suspensão em carboximetilcelulose. Do mesmo modo foi efetuado um teste idêntico em cães com doses diárias durante 28 dias de 400, 100 e 25 mg de ADA de acordo com a invenção/kg de peso de corpo. Em nenhum dos dois testes foi possível observar efeito adverso.
25
30

Nos cães que receberam 400 mg/kg/dia durante 28 dias foi efetuado por outro lado um exame histológico com dissecação dos rins. De uma maneira absolutamente surpreendente não foi possível observar cristais de biuréia.

5 Visto a melhor biodisponibilidade obtida no sangue seria possível ao contrário esperar, com tais doses, uma formação aumentada de cristais do metabólito da ADA, o que se verificou não ser o caso.

EXEMPLO 5

EXAME DE TOXICIDADE EM SER HUMANO

10 Cápsulas com revestimento de gelatina livre de ESB ("ESB free") que contêm uma composição tal como descrita no exemplo 4 foram administradas durante 7 dias a voluntários machos sadios a uma dose que vai até 6 g por dia (dose única de 150 a 6000 mg e doses repetidas de 300 a 2400 mg).

15 Um exame das urinas foi efetuado utilizando-se uma citometria de fluxo (limite de detecção de 2 μ m). Não foi possível observar cálculos ou cilindros urinários.

EXEMPLO 6

EXAME DE REATIVIDADE DAS VIAS RESPIRATÓRIAS

20 No dia 0, ratos Brown Norway (200-250 g) foram sensibilizados por administração intraperitoneal (1 ml/rato) de ovalbumina (1 mg/ml) misturada com hidróxido de alumínio (100 mg/ml).

Nessa experiência, ADA micronizada de acordo com a invenção é administrada aos ratos por alimentação à força sob a forma de uma suspensão em poloxamer 188. A administração ocorre duas vezes por dia em doses de 125 e 250 mg/kg, a partir do dia -1 até o dia 20.

25 Foi possível notar que esse tratamento com ADA leva a uma inibição significativa do aumento obtido pelos animais de referência da reatividade das vias respiratórias às interleucinas, em todas as doses de metacolina induzida por ataque antigênico em animais sensibilizados como descrito

30 acima.

EXEMPLO 7

COMPOSIÇÃO DE CÁPSULA

Em uma cápsula de tipo Yvory nº 2 é introduzida a seguinte composição:

	Azodicarbonamida de acordo com a invenção	150 mg
5	Monostearato de glicerol ("géléol")	3 mg
	Sílica anidra coloidal	3 mg
	Estearato de magnésio vegetal	1 mg
	Álcool isopropílico	15 mg

(evaporado)

10 EXEMPLO 8COMPOSIÇÃO DE SUSPENSÃO A INTRODUIR EM UM FRASCO FEITO DE VIDRO PROTETOR EM RELAÇÃO À LUZ

	Azodicarbonamida de acordo com a invenção	1,00 g
	PVP	0,20 g
15	PF68	0,20 g
	Água destilada	98,60 g

Essa suspensão é utilizável em pediatria (1 ml de suspensão dá 1 mg de ADA, a dosagem esperada sendo de 10 mg/kg de peso de corpo, duas vezes por dia).

20 EXEMPLO 9COMPOSIÇÃO DE CREME VAGINAL

Essa composição contém 50 mg de azodicarbonamida de acordo com a invenção assim como cera de ésteres cetílicos, álcool cetílico, cera branca, monoestearato de glicerila, monoestearato de propilenoglicol, estearato de metila, laurilsulfato de sódio, glicerina, óleo mineral e álcool benzílico como agente conservante.

Essa composição microbicida e virucida pode ser útil para um uso local e preventivo.

EXEMPLO 10

30 Como foi precedentemente indicado, uma das dificuldades maiores ligadas à micronização da ADA de acordo com a arte anterior da técnica é constituída pela perda do estado inicial por agregação das partículas

micronizadas em partículas mais grossas.

Depois de fabricação de ADA micronizada nas condições dos exemplos 1 e 2, foi obtida uma repartição de tamanho de cristais de ADA, como ilustrado na figura 2 anexa.

- 5 A substância ativa foi então incorporada em géculas que foram estocadas em um refrigerador a 8°C durante 11 meses, com finalidade de determinar a estabilidade da ADA de acordo com as normas (International Harmonisation Conference; IHC).

- 10 O tamanho das partículas de ADA foi de novo determinado a esse momento assim como depois de 3 meses suplementares de colocação em estufa a 25°C/60 % de umidade.

TAMANHOS DAS PARTÍCULAS

Nº de código do lote	Data do teste	D10	D50
K9j K9k K9l	20 de junho de 2004	0,56 µm 0,59 µm 0,57 µm	1,51 µm 1,56 µm 1,58 µm
K9j K9k K9l	7 de maio de 2005	0,72 µm 0,69 µm 0,72 µm	1,86 µm 1,74 µm 1,88 µm
K9j K9k K9l	7 de agosto de 2005 25°C/60 % umidade	0,76 µm 0,74 µm 0,76 µm	2,05 µm 1,93 µm 2,08 µm

- 15 Esses resultados são relatados na figura 3, de onde a estabilidade da ADA de acordo com a invenção se destaca claramente, enquanto que nenhum adjuvante foi incorporado na substância ativa.

Deve ser entendido que a presente invenção não está de nenhuma maneira limitada às formas de realização descritas acima e que muitas modificações podem ser trazidas a ela sem sair do âmbito das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Azodicarbonamida (ADA) sob a forma de um pó seco micro-
nizado, caracterizada pelo fato de que o dito pó apresenta uma distribuição
granulométrica de partículas na qual as partículas do pó apresentam um di-
âmetro médio (d_{50}) igual ou inferior a $2\ \mu\text{m}$ e um diâmetro a 90 % (d_{90}) igual
5 ou inferior a $4\ \mu\text{m}$.

2. Azodicarbonamida de acordo com a reivindicação 1, na qual
as partículas do pó apresentam um diâmetro a 10 % (d_{10}) igual ou inferior a
0,6 μm .

10 3. Azodicarbonamida de acordo com uma das reivindicações 1 e
2, caracterizada pelo fato de que ela apresenta um grau de pureza superior
a 98 %.

4. Composição farmacêutica que contém, como substância ati-
va, azodicarbonamida como definida em qualquer uma das reivindicações 1
15 a 3, assim como eventualmente um excipiente farmacêuticamente compati-
vel e um ou vários adjuvantes correntes em farmácia.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, que contém,
além da azodicarbonamida, pelo menos uma outra substância terapeutica-
mente ativa.

20 6. Composição de acordo com uma das reivindicações 4 e 5,
caracterizada pelo fato de que ela se apresenta sob a forma de um pó, de
um comprimido, de uma pílula, de uma gélula, de uma cápsula, de uma drá-
gea, de uma suspensão, de um creme, de uma pasta, de um xarope ou de
saquinhos.

25 7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações
4 a 6, para administrar por via oral, sublingual, retal, vaginal, local, transcu-
tânea ou transmucosa ou ainda por injeção ou perfusão.

8. Processo de preparação de azodicarbonamida como definida
em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, que compreende

30 - uma oxidação de biuréia em suspensão na água por gás cloro
ou água oxigenada, em pressão e temperatura ambientes,
- uma separação por filtração de azodicarbonamida,

- uma lavagem dessa última, e depois sua secagem,
- uma desintegração por jato de ar da azodicarbonamida no estado seco, sob uma pressão inferior a 10.000 Kpa (100 bars), com formação de partículas micronizadas, e

5 - uma seleção de partículas micronizadas que apresentam um tamanho inferior a um valor de 5 μm .

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a secagem e/ou a desintegração ocorrem em temperatura ambiente.

10 10. Processo de preparação de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 4 a 7, que compreende uma colocação em associação de azodicarbonamida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e pelo menos um excipiente farmacêuticamente compatível.

15 11. Utilização de azodicarbonamida sob a forma de pó micronizado como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para a fabricação de um medicamento a utilizar no tratamento de doenças virais, em especial das infecções por vírus que contêm uma proteína chamada "dedo de zinco".

20 12. Utilização de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o medicamento deve ser utilizado para o tratamento das infecções humanas ou animais pelos papilomavírus, pelos retrovírus, em especial pelo vírus de imunodeficiência humana, pelos arenavírus, pelos vírus da herpes, pelo vírus da hepatite C.

25 13. Utilização de azodicarbonamida sob a forma de pó micronizado como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para a fabricação de um medicamento a utilizar no tratamento de afecções humanas ou animais que resultam de uma produção patológica de citocinas ou linfocinas.

30 14. Utilização de azodicarbonamida sob a forma de pó micronizado como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para a fabricação de um medicamento a utilizar no tratamento de afecções humanas ou animais que levam a uma produção celular grande e patológica de ácido de-

soxirribonucléico, de tipo canceroso.

15. Utilização de azodicarbonamida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 4 a 7, para o tratamento de células de microorganismos, de células isoladas, de macroorganismos e de células de um organismo ou tecido celular extraído de um corpo humano ou animal, em especial de um enxerto.

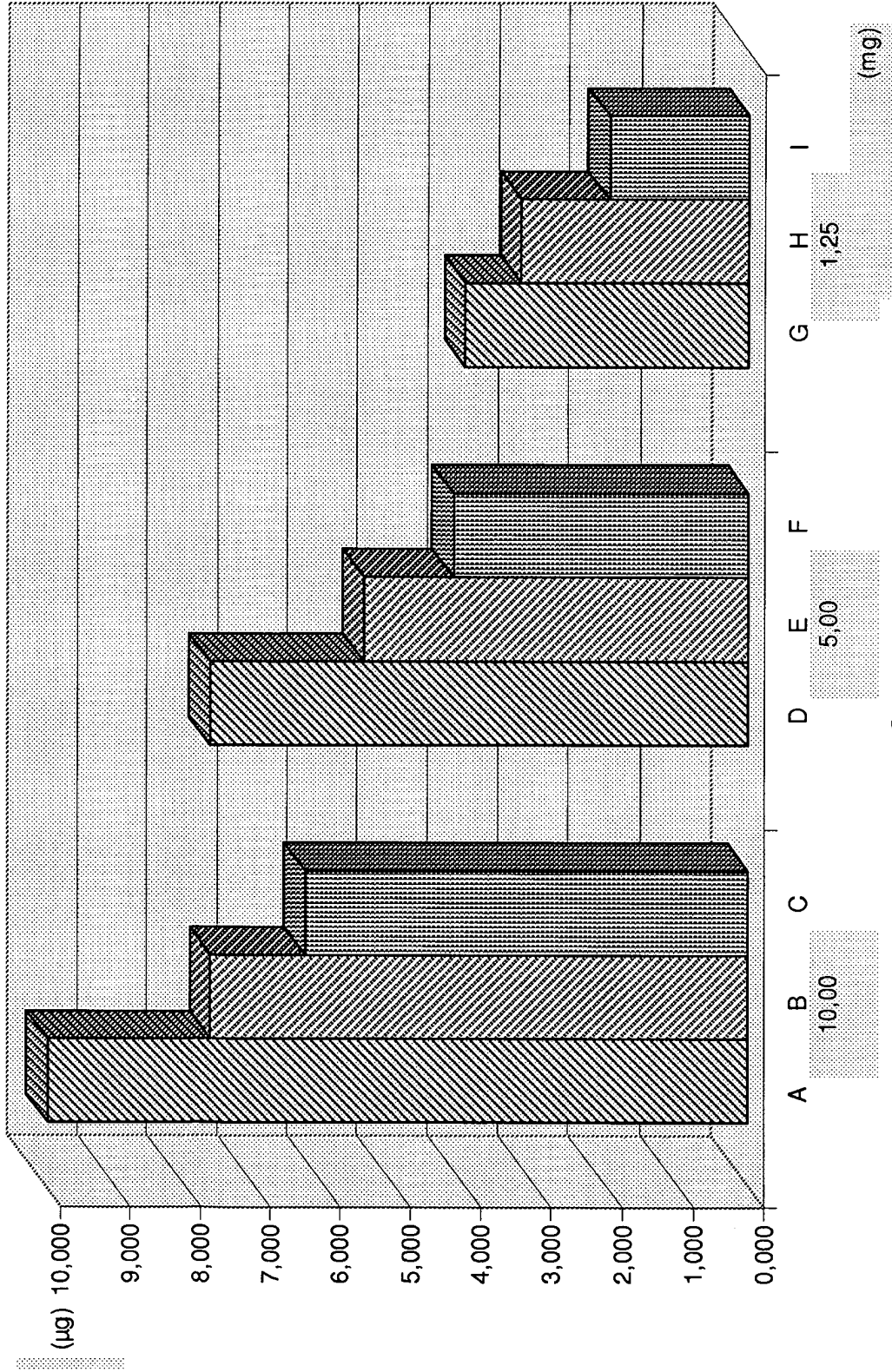


Fig. 1

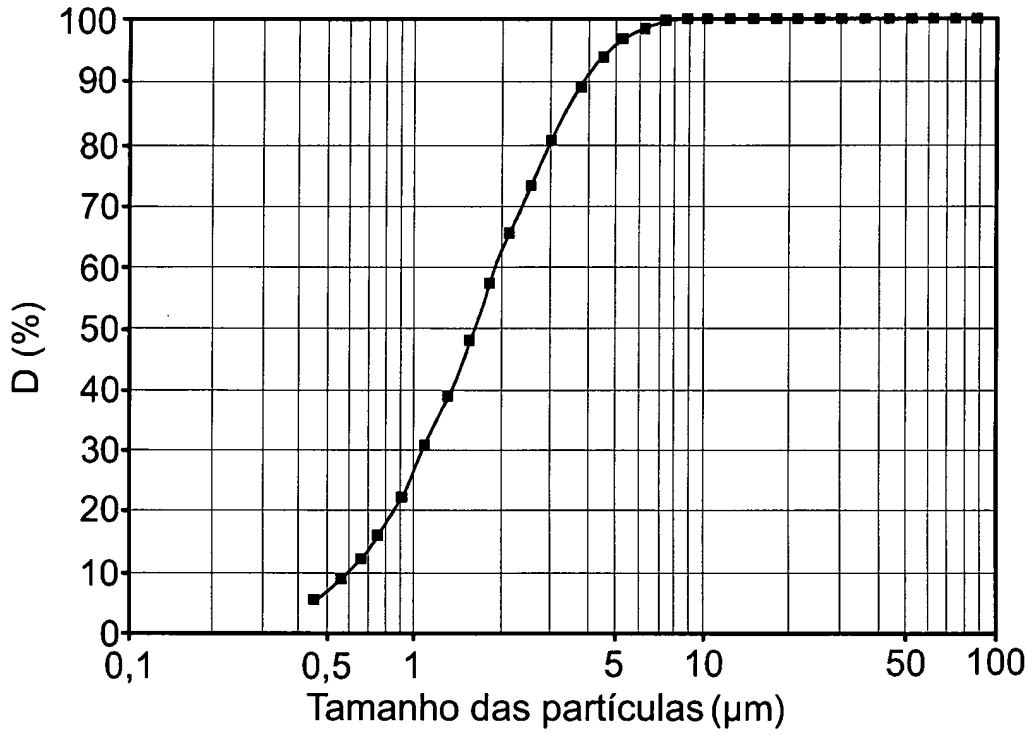


Fig. 2

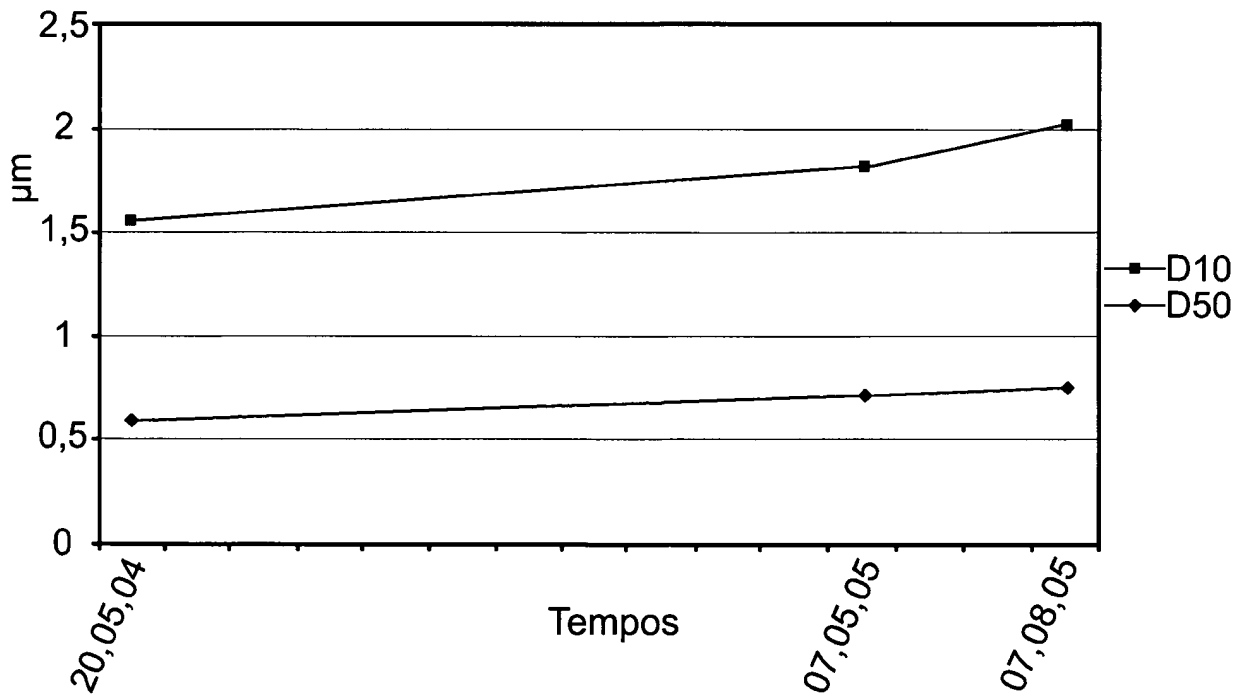


Fig. 3

RESUMO

Patente de Invenção: "AZODICARBONAMIDA MICRONIZADA, SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO".

5 A presente invenção refere-se a azodicarbonamida (ADA) sob a forma de um pó seco micronizado, caracterizada pelo fato de que o dito pó apresenta uma distribuição granulométrica de partículas na qual as partículas do pó apresentam um diâmetro médio (d_{50}) igual ou inferior a $2 \mu\text{m}$ e um diâmetro a 90 % (d_{90}) igual ou inferior a $4 \mu\text{m}$, seu processo de preparação e sua utilização.