

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 970**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 38/13** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03746782 .6**

96 Fecha de presentación: **15.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1499296**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54 Título: **Formulación de partículas finas que usan gases licuados o densos**

30 Prioridad:  
**15.04.2002 AU PS174402**  
**12.03.2003 AU 2003901180**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.06.2012**

73 Titular/es:  
**MAP PHARMACEUTICALS INC**  
**2400 BAYSHORE PARKWAY**  
**MOUNTAIN VIEW, CA 94043, US**

72 Inventor/es:  
**FOSTER, Neil Russell;**  
**REGTOP, Hubert Leonardus;**  
**DEHGHANI, Fariba y**  
**TANDYA, Andrian**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

**ES 2 381 970 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulación de partículas finas que usan gases licuados o densos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para la formulación de partículas de productos que usan gases licuados o gases densos. Presenta aplicación particular pero no exclusiva en la precipitación y encapsulado de partículas finas a partir de la forma fundida del producto.

10

**Antecedentes**

Los productos en forma de partículas son de gran interés para aplicaciones farmacéuticas, en las que es necesario obtener partículas de tamaño y forma reproducible, preferentemente pequeños, dentro de un intervalo de tamaño estrecho. Estos criterios ópticos son importantes porque la biodisponibilidad de algunos de los productos farmacéuticos depende del tamaño de las partículas. De manera similar, se puede ajustar la biodisponibilidad por medio de revestimientos (es decir, encapsulado) o dispersión (por ejemplo, en una matriz de polímero, en particular polímeros biodegradables).

15

20 Existe un número de técnicas de gases densos que se han usado para el micronizado de partículas. Las dos técnicas particularmente relevantes para la presente invención son la Expansión Rápida de Disoluciones Supercríticas (RESS) y Partículas a partir de Disoluciones de Gases Saturados (PGSS).

20

25 El proceso de RESS implica disolver el material de interés en un disolvente de fluido supercrítico bajo presión, y precipitar el soluto mediante despresurización de la disolución a través de una boquilla.

25

El proceso de PGSS implica aplicar un gas denso bajo presión a un material fundido. El gas denso se disuelve en un material de interés para formar una disolución saturada de soluto, y la fase líquida resultante se pulveriza a través de una boquilla en el interior de un recipiente de baja presión, lo que da lugar a la vaporización del gas denso, que deja atrás partículas finas del material deseado. La Figura 1 ilustra de manera esquemática un aparato típico para este proceso y se describe con más detalla a continuación. El proceso de PGSS se comenta en Kerc et al en International Journal of Pharmaceuticals Vol. 182, 1999, 33-39. Debido a que el proceso de PGSS implica calentar primera el material de interés hasta su punto de fusión, por tanto, se encuentra limitado a materiales que normalmente no se degradan térmicamente por debajo de su punto de fusión (es decir, no son lábiles térmicamente). No obstante, debido a que algunos materiales experimentan una disminución de punto de fusión en presencia de un gas denso, se pueden usar en el proceso de PGSS si el gas denso disminuye su punto de fusión por debajo del punto de degradación térmica. Por supuesto, con algunas circunstancias, estos puntos de temperatura no son precisos, especialmente cuando la sustancia existe en diferentes morfologías. De este modo, se ha encontrado que el proceso de PGSS presenta aplicaciones limitadas.

30

35

40

Otra desventaja del proceso de PGSS es que la viscosidad de la disolución objeto de pulverización, al tiempo que es menor que la viscosidad del soluto en masa fundida, todavía se encuentra a un nivel que puede provocar la obstrucción de la boquilla.

45 Tanto el documento WO 95/21688 como el documento WO 98/15348 se refieren a un proceso de PGSS.

45

En el proceso para la preparación de partículas y/o polvos descrito en el documento WO 95/21688 A, se prepara la sustancia a tratar o una mezcla de sub-sustancias en un recipiente presurizado. Se introduce un líquido apto para compresión, bajo presión, en la sustancia o mezcla de sub-sustancias para disolverla y posteriormente se expande la disolución resultante de manera que se formen las partículas durante el proceso de expansión. A continuación, se separan las partículas formadas de la corriente de fluido sometido a descompresión.

50

El documento WO 98/15348 describe un método para el micro-encapsulado de un material de núcleo que comprende las etapas de a) mezclar un material de núcleo con un polímero de encapsulado, b) proporcionar a la mezcla un fluido supercrítico capaz de hinchar el polímero a una temperatura y presión suficientes para mantener el fluido en estado supercrítico, c) permitir que el fluido supercrítico penetre y licue el polímero al tiempo que se mantiene la temperatura y la presión suficientes para mantener el fluido en estado supercrítico, y d) liberar rápidamente la presión para solidificar el polímero alrededor del material de núcleo.

55

60 Un método de formulación conocido (que se puede usar, por ejemplo, para la liberación retardada de formulaciones) es la pulverización de una sustancia farmacéutica en masa fundida (o material de interés) en el interior de una disolución de un compuesto de liberación prolongada (tal como estearato) a temperatura elevada y presión. Esto da lugar a partículas nuevamente formadas de la sustancia farmacéutica que se encuentran revestidas con estearato (u otro compuesto similar) para la liberación retardada u otras aplicaciones. La utilidad del presente método para

60

aplicaciones farmacéuticas se encuentra restringida a las nuevas sustancias farmacéuticas que se sabe que experimentan fusión sin descomponer.

5 También se ha propuesto la co-formulación de sustancias farmacéuticas para una eficacia mayor o nuevas aplicaciones. No obstante, estas pueden resultar difíciles de preparar, en particular si tiene lugar la fusión de un compuesto, para mezclarlo con otro, ya que tiene lugar una descomposición parcial.

10 En un intento para solucionar algunas de esas dificultades y limitaciones, de manera sorprendente se ha comprobado que algunos compuestos exhiben una disminución de punto de fusión cuando son expuestos a un gas denso, lo que permite el uso de un proceso de gas denso con dichos compuestos. Se puede usar este proceso con sustancias que, de otro modo, se consideran no apropiadas debido a su punto de fusión en condiciones normales.

### Sumario de la invención

15 La presente invención va destinada a sustancias cuyo punto de fusión se ve reducido en presencia de un gas licuado o un gas denso.

20 En un aspecto de la invención, se proporciona un método para manipular o formular una sustancia sólida que se funde bajo presión de un gas sin experimentar degradación a una temperatura que es menor que el punto de fusión de la sustancia a presión atmosférica que incluye:

25 proporcionar la sustancia en una cámara de presión que presenta una entrada y una salida, estando la salida por encima de la entrada;  
 aplicar a la sustancia un gas licuado o un gas denso, siendo aplicado el gas licuado o el gas denso a través de una entrada de la cámara y fundiendo la sustancia sin degradarla;  
 30 equilibrar la sustancia fundida y el gas licuado o el gas denso para formar una disolución homogénea;  
 poner en contacto la disolución con un fluido de vehículo que se encuentra a considerablemente la misma presión que el gas licuado o el gas denso, en el que el fluido de vehículo es el mismo que el gas licuado o el gas denso, para forzar la disolución homogénea desde la cámara de presión a través de la salida hacia el interior del recipiente de una presión más baja que la presión del gas licuado o del gas denso y el fluido de vehículo para formar partículas de la sustancia.

35 Preferentemente, la sustancia es un compuesto farmacéutico o biológico. Ejemplos incluyen ciclosporina e ibuprofeno. Normalmente, la sustancia es sólida a presión y temperatura atmosféricas.

Preferentemente, la etapa de contacto se lleva a cabo a una presión y temperatura relativamente constantes.

40 Preferentemente, la temperatura se encuentra entre 5 °C y 150 °C, y la presión del gas licuado o del gas denso y el vehículo se encuentran entre 0,1 MPa y 20 MPa (de 5 bar a 200 bar).

Preferentemente, el gas licuado o el gas denso es CO<sub>2</sub>.

45 La expresión compuesto biológico según se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva se refiere a cualquier sustancia natural o sintética que posea una actividad biológica tal como, por ejemplo, actividad enzimática, función de conducto (por ejemplo de conducto de iones), función de receptor o de enlace, actividad hormonal o neurotransmisora u otra actividad farmacológica, o una proteína, polipéptido, péptido, análogo de péptico o peptidomimético o ácido nucleico o ácido nucleico en asociación con una proteína, polipéptido o péptido.

50 Preferentemente, el compuesto biológico se escoge entre el grupo que consiste en agente antimicrobiano, virus, agente antivírico, sustancia farmacéutica antifúngica, antibiótico, nucleótido, ADN, ADN de contrasentido, ARN, ARN de contrasentido, amino ácido, péptico, proteína, enzima, hormonas, inmunosupresores, inhibidores de proteasa, anticoagulantes trombolíticos, estimuladores del sistema nervioso central, descongestionantes, vasodilatadores diuréticos, antisicóticos, neurotransmisores, sedantes, anestésicos, tensioactivos, analgésicos, agentes anti-cáncer, anti-inflamatorios, antioxidantes, antihistamina, vitamina, mineral, esterol, fitosterol, lípido y ésteres de ácidos grasos.

55 En términos de la terminología usada, "PGSS" con frecuencia se usa como referencia de taquigrafía para un proceso en el que se funde el sólido por medio de presión a partir de un gas denso. Posteriormente, se puede pulverizar la fracción fundida, por ejemplo, para formar partículas finas del sólido tras la despresurización. En la patente australiana N°. PS1744 de los inventores, se hace referencia al proceso de la invención como proceso "PGSS". No obstante, PGSS es un término amplio que potencialmente engloba procesos además del proceso de la invención. Por consiguiente, en la solicitud de patente número AU 2003901180 de los inventores, y en la presente memoria descriptiva, los inventores usan el acrónimo "PDGIMS" (Partículas procedentes de Disoluciones Fundidas Inducidas por Gas Denso) para hacer referencia al mismo proceso general de la invención. Los determinantes claves del proceso son las etapas, condiciones y reactivos.

65

También se puede usar la invención para encapsular un material, tal como una sustancia farmacéutica. Una aplicación particular, en la que resulta deseable liberar un fármaco antes que otro en el interior de un sistema metabólico, el último fármaco se puede revestir con o se puede co-precipitar con el primero por medio del presente proceso. Eso sería particularmente apropiado si, por ejemplo, el primer fármaco coadyuvara la absorción o inhibiera la degradación prematura/metabolismo del segundo, que fuera el fármaco principalmente activo. Un ejemplo propuesto de la presente solicitud de la invención es paclitaxel revestido con ciclosporina. También se contemplan las combinaciones de inmunosupresores. Por consiguiente, en una aplicación de la invención, paclitaxel se encuentra revestido con ciclosporina fundida a temperaturas moderadamente superiores a la temperatura atmosférica.

En otra realización, el método descrito anteriormente se puede usar para producir partículas micronizadas de la sustancia encapsulada por otro material, tal como un polímero, preferentemente un polímero biodegradable. Este revestimiento de polímero se puede escoger para impartir varias propiedades de las partículas, por ejemplo, para permitir la liberación retardada del material encapsulado.

De manera alternativa, las partículas micronizadas pueden contener una mezcla o combinación de la sustancia y un material relativa y biológicamente inerte para aplicaciones de liberación prolongada. En otra realización, se pueden co-precipitar los compuestos biológicos o farmacéuticos para formar partículas micronizadas que permiten la co-administración (es decir la biodisponibilidad simultáneas) de las sustancias.

Preferentemente, el material de encapsulado se escoge entre el grupo que consiste en polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(d,l-lactida-co-glucólido), poli(acetato de celulosa).

Por ejemplo, la sustancia fundida bajo el gas licuado o el gas denso se podría despresurizar a través de una boquilla con el fin de precipitar las partículas finas de la misma. Estas se pueden revestir con revestimientos conocidos (por ejemplo, estearato, polilactidas, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(d,l-lactida-co-glucólido) o poli(acetato de celulosa) para formar la sustancia para administración médica. La invención también puede permitir el intercalado de un compuesto, en particular un compuesto lipófilo, en el interior de una vesícula de lecitina por medio despresurización para dar lugar a una disolución acuosa para producir una emulsión.

En otra realización de la invención, se proporcionan partículas de una sustancia formada por medio del método descrito anteriormente.

Preferentemente, las partículas incluyen un compuesto biológico o farmacéutico.

Preferentemente, las partículas incluyen principalmente ciclosporina.

Preferentemente, al menos 50 % de las partículas se encuentra entre 500 y 5000 nanómetros de diámetro.

La invención presenta ventaja particular cuando la sustancia experimenta degradación o descomposición a temperaturas entres su punto de fusión rebajado y hasta aproximadamente su punto de fusión a presión atmosférica. Esto es porque la sustancia se puede fundir con menor degradación o descomposición.

En otra realización de la invención las partículas de la sustancia producida por medio del método que se ha descrito anteriormente se formulan en forma de medicamento.

En el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye partículas de una sustancia producida por medio del método descrito anteriormente.

Preferentemente, la composición farmacéutica o el medicamento se encuentran en forma apropiada para administración por inhalación, por ejemplo, para administración por medio de inhalador de dosificación regulada o un nebulizador. Además, se puede usar un sistema de administración transdérmico (por ejemplo, dispositivos recientes implican conductos dérmicos generados por láser o generados por presión elevada) y una administración parenteral más tradicional.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un aparato para producir partículas por medio del método de la invención que se ha descrito anteriormente, que incluye:

- una cámara de presión que tiene una entrada y una salida, estando la salida encima de la entrada;
  - un primer conducto conectado a la entrada para el suministro de gas licuado o gas denso a la cámara de presión; y
  - un segundo conducto que se extiende desde la salida hasta el punto de despresurización;
- en el que el aparato aguas arriba del punto de despresurización se mantiene a temperatura constante por medio de un baño de temperatura.

Preferentemente, el aparato además incluye un medio de control de flujo para controlar el flujo a lo largo del segundo conducto.

5 Preferentemente, el aparato además incluye un tercer conducto conectado al extremo aguas abajo del segundo conducto aguas abajo del medio de control de flujo para el suministro de gas licuado o gas denso, o fluido de vehículo, a presión hasta el punto de despresurización. De manera general, el flujo de fluido a través del conducto se controla por medio de válvulas.

Preferentemente, el punto de despresurización es una boquilla.

10 Durante el uso del aparato de acuerdo con la invención, el primer conducto conecta una fuente de gas licuado o de gas denso con la entrada, tal como una botella de gas. Se pre-introduce la sustancia en el interior de la cámara de presión adyacente a la entrada. Posteriormente, se permite que el gas penetre en la cámara de presión a través de la entrada y produzca la presurización de la misma, a medida que se cierran el segundo y el tercer conducto.

15 Se escogen la temperatura y la presión del sistema de la cámara y posteriormente se controlan durante el proceso de manera tal que la sustancia se funda y su posteriormente se deja equilibrar su punto de fusión. Habiendo formado una disolución homogénea de sustancia/gas, se presuriza el sistema mediante la apertura del tercer conducto. De este modo, el gas puede fluir a partir de su fuente, atraviesa la entrada hasta el punto de presurización para presurizar el sistema. Una vez presurizado, se abre el segundo conducto, y el tercer conducto parcial o  
20 completamente cerrado, para forzar la disolución desde la cámara de presión, a través de la salida, a lo largo del segundo conducto hasta el punto de despresurización/boquilla, en el que la disolución se expande para precipitar partículas finas.

25 Se ajustan los caudales, como se aprecia por parte de la persona experta en la técnica, con el fin de optimizar la formación de partículas.

En otra realización de la invención, se forma la disolución de manera continua de forma que el proceso de PDGIMS sea continuo en lugar de por lotes.

30 Además, se puede usar la invención para facilitar la administración de sustancias farmacéuticas que, por sí mismas, resultan difíciles de administrar, tales como sustancias farmacéuticas que presentan baja solubilidad en sangre. En lugar de técnicas conocidas en las cuales se pueden formular micro-emulsiones de dichas sustancias farmacéuticas para la administración a pacientes, se puede usar la invención para revestir partículas de tamaño nano del ingrediente activo en un compuesto que facilita la solubilidad en sangre y es, por sí mismo, biodegradable.

35 La invención también se puede usar para formular partículas de tamaño micrónico o nao de compuestos lábiles térmicamente ya que estos se pueden fabricar usando la invención por debajo de la temperatura de descomposición de la propia sustancia activa farmacéuticamente incluso para dar lugar a partículas muy finas. La invención también evita el polimorfismo de la estructura cristalina que, con frecuencia, es el resultado de estos métodos conocidos (por ejemplo, la cristalización de partículas a partir de etanol). El polimorfismo puede modificar en gran medida la biodisponibilidad de la sustancia, que a su vez requiere una nueva aprobación normativa. De este modo, la capacidad de formulación de una sustancia mediante fusión de la misma a temperaturas considerablemente más bajas es importante para evitar la descomposición, y la formación rápida de partículas (con mayor control sobre el sistema en comparación con las técnicas conocidas) que reducen la probabilidad de generación formas polimórficas  
40 de la sustancia.

Las ventajas del presente método incluyen:

50 (i) el gas licuado o el gas denso saturado con el soluto usado en PDGIMS es menos viscoso que la disolución usada en el proceso de PGSS. Por tanto, PDGIMS permite un procesado más apropiado.

(ii) se puede usar el método para sustancias que no son apropiadas para PGSS (por ejemplo, no se puede usar PGSS para sustancias que no presenten una viscosidad suficientemente baja cuando se encuentran en masa fundida como para ser pulverizadas).

55 (iii) el método se puede llevar a cabo sin la presencia de disolventes orgánicos;

(iv) debido a que los materiales se funden a temperaturas más bajas que lo normal, el método resulta apropiado para compuestos térmicamente lábiles y compuestos de núcleo o revestidos;

60 (v) el método es más eficiente energéticamente que al menos algunos de otros procesos de gas denso, debido a que se usan temperaturas y/o presiones más bajas;

65 (vi) se necesita un gas denso o un gas menos licuado que en al menos algunos otros procesos de gas denso, lo que supone un ahorro de coste.

Sin pretender quedar avalado por teoría particular o modo de acción, parece que esta disminución del punto de fusión está provocada por la absorción de gas licuado o gas denso en el interior de la matriz sólida y las interacciones intramoleculares soluto-disolvente resultantes. De este modo, el gas licuado o el gas denso se disuelve de manera eficaz en la sustancia licuada (por ejemplo, ciclosporina).

5 En la presente memoria descriptiva, la expresión "gas denso" se usa para hacer referencia de manera general a un fluido considerablemente cerca o por encima de su presión ( $P_c$ ) y temperatura críticas ( $T_c$ ). Con fines prácticos, normalmente la presión del fluido se encuentra dentro del intervalo  $(0,9-1,2)P_c$  y su temperatura  $(0,9-1,2)T_c$ , pero estos son ejemplos de intervalos típicos, ejemplos no limitantes. Las expresiones "gas denso", "fluido denso" y "fluido expandido" son usadas de forma sinónima en la presente memoria descriptiva.

La expresión "gas licuado" se usa en contra-distinción a "gas denso" o "fluido expandido" para hacer referencia a un gas subcrítico en la fase de líquido como resultado de una presión elevada a una temperatura dada.

15 Debe entenderse que el término "comprende" (o sus variantes gramaticales) según se usa en la presente memoria descriptiva es equivalente al término "incluye" y no debe interpretarse como que excluye la presencia de otros elementos de características.

### 20 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra esquemáticamente el aparato usado para llevar a cabo PGSS.

La Figura 2 muestra esquemáticamente el aparato usado para llevar a cabo el método de la presente invención (PDGIMS).

25 La Figura 3 muestra un diagrama de presión-temperatura para el sistema ciclosporina-CO<sub>2</sub>.

La Figura 4 es un diagrama que muestra la solubilidad de ciclosporina a varias presiones.

30 La Figura 5 muestra una imagen de Micrografía de Barrido Electrónico (SEM) de una muestra de ciclosporina; (a) antes del procesado usando el método de la presente invención; (b) después del procesado usando el método de la presente invención a 25 °C y 16 MPa (160 bar) con una boquilla de 10 mm de largo y 50 micrómetros de diámetro.

35 La Figura 6 muestra una imagen SEM de ciclosporina procesada de acuerdo con el método de la invención a 45 °C y 20 MPa (200 bar) con una boquilla de 10 mm de largo y 50 micrómetros de diámetro.

La Figura 7 muestra una imagen SEM de ciclosporina procesada a 25 °C y 17 MPa (170 bar).

40 La Figura 8 muestra un análisis de difracción de rayos-X (XRD) para ciclosporina.

La Figura 9 muestra la distribución de tamaño de partícula de ciclosporina, (a) polvo sin procesar, (b) procesada por medio de PDGIMS.

45 La Figura 10 muestra el diámetro aerodinámico de ciclosporina producida de acuerdo con el método de la invención, y medido según un impactador de cascada.

A continuación, se describen ejemplos de la invención para una mayor claridad de la memoria descriptiva de la invención. Los ejemplos no limitan el alcance de la invención que se describe.

### 50 Ejemplo 1

La ciclosporina es un inmunodepresor usado, por ejemplo, para prevenir el rechazo de órganos en pacientes con trasplantes, y presenta un punto de fusión de 148-197 °C, dependiendo de su estructura cristalina. Por ejemplo, la ciclosporina A que se encuentra en forma cristalina presenta un punto de fusión de 148-151 °C. Se puede rebajar esta punto de fusión por medio de dióxido de carbono licuado, o dióxido de carbono de gas denso a presión. Por ejemplo, cuando se produce la exposición a dióxido de carbono a 65 bar de presión (6,5 MPa) la ciclosporina A se funde a 45 °C.

60 Se llevó a cabo un estudio de comportamiento de fase para determinar las condiciones óptimas para la disminución del punto de fusión, la disolución de ciclosporina en CO<sub>2</sub> y para la formación de partículas. La Figura 3 muestra la disminución del punto de fusión de ciclosporina a varias presiones por medio de un diagrama de presión-temperatura para el sistema ciclosporina-CO<sub>2</sub>. La figura 4 muestra la solubilidad de ciclosporina a varias presiones. La solubilidad de ciclosporina en el gas de CO<sub>2</sub> licuado o denso es elevada, y su solubilidad aumenta a medida que la presión del sistema se modifica desde 10 MPa a 18 MPa (de 100 a 180 bar).

El estudio de observación de fase del sistema soluto-CO<sub>2</sub> se llevó a cabo usando una técnica estática. Se colocó un tubo de vidrio (diámetro interno = 5,8 mm) cargado con la ciclosporina de soluto en el interior de una célula de visión (tubo de control de nivel de Jerguson N°. de Serie 32). Posteriormente se sumergió el sistema en el baño de agua con temperatura constante. Antes de comenzar los experimentos, se purgó el sistema con CO<sub>2</sub> a baja presión con el fin de retirar la humedad y el aire. Se introdujo de forma gradual dióxido de carbono en el interior de la célula de visión a incrementos de 0,3 MPa (3 bar). Se aisló el sistema y se equilibró durante al menos 10 minutos después de cada incremento de presión con el fin de observar cualquier transición de fase del soluto.

Se hizo disminuir el punto de fusión de la ciclosporina mediante la puesta en contacto con CO<sub>2</sub> a 45 °C y 6,5 MPa (65 bar). El punto de fusión normal de la ciclosporina es función de su estructura de cristal y varía entre 148 °C y 197 °C. La Figura 3 presenta el diagrama de temperatura y presión para el sistema ciclosporina-CO<sub>2</sub>. Como muestran los datos de la Figura 3, al aumentar la presión de CO<sub>2</sub>, aumenta la temperatura a la cual se funde la ciclosporina, pero el punto de fusión se mantiene todavía por debajo del punto de fusión normal.

Posteriormente se analizaron los parámetros de la disminución del punto de fusión observado para ciclosporina como se muestra a continuación. El punto de fusión del fármaco disminuyó de aproximadamente 148 °C a 25 °C, 35 °C, 40 °C y 50 °C, cuando se presurizó con CO<sub>2</sub> a 5,3, 5,8, 6,0 y 7,7 MPa (53, 58, 60 y 77 bar), respectivamente. De este modo, el micronizado de la ciclosporina por medio de PDGIMS resulta eficaz debido a la disminución importante del punto de fusión a presiones relativamente moderadas.

La solubilidad de ciclosporina en gas de CO<sub>2</sub> licuado o denso resultó elevada. La solubilidad de ciclosporina aumentó a medida que se modificó la presión desde 10 a 18 MPa (de 100 a 180 bar) (Figura 4). El grado de solubilidad aumentó ligeramente cuando la temperatura aumentó desde condiciones de temperatura subcrítica (25 °C) a temperatura supercrítica (45 °C). De este modo, se puede observar que, debido a la solubilidad considerable de ciclosporina en CO<sub>2</sub> y al comportamiento de disminución del punto de fusión, PDGIMS es un método eficaz para el micronizado.

## Ejemplo 2

La Figura 2 muestra un diagrama esquemático de PDGIMS usado en el método de la presente invención. Se envasa la ciclosporina en el interior de una célula 1 de visión de Jerguson, que es una cámara de presión, con lana de vidrio. La finalidad de la lana de vidrio es garantizar que la ciclosporina fundida permanece en la célula de visión 1. El dióxido de carbono puede estar en estado supercrítico, en un estado próximo a crítico, o en estado líquido [por ejemplo 25 °C y 6,0 MPa (60 bar)]. Posteriormente, se coloca la célula en el baño de agua 2, se calienta por medio del dispositivo de calentamiento de termostato, 3, para mantener la temperatura constante en 25 °C. Se introduce dióxido de carbono en el sistema por medio de la tubería A, hasta la parte inferior de la célula de visión 1. La presión del sistema se controla por medio de una bomba 4 con jeringa de presión elevada. A medida que aumenta la presión de dióxido de carbono, finalmente la ciclosporina se funde (como puede verse en la Figura 3, a 25 °C, la presión mínima requerida para fundir la ciclosporina de 5,3 MPa (53 bar) y a presiones por encima de este valor, la ciclosporina se funde). Se dejó aislada la ciclosporina fundida en el baño de agua 2 durante al menos dos horas para equilibrar antes de proceder con el procesado. No obstante, puede ocurrir que el equilibrado no requiera 2 horas. La tubería C es una tubería de derivación, que se usa para presurizar la boquilla 5 y para limpiar la boquilla en el final de un ensayo. Después de que la tubería C y la boquilla se hayan sometido a la presión de operación (la propia boquilla que proporciona suficiente resistencia para permitir la presurización), se usa la válvula de bolas 6 de la tubería C para presurizar la boquilla 5 (permitiendo de este modo una disminución de presión y la formación de partículas antes de la boquilla, lo que puede provocar la obstrucción de la boquilla). Una vez que la boquilla 5 se ha presurizado, se abre la válvula de bolas (79 de la tubería B, permitiendo un flujo de dióxido de carbono a través de la ciclosporina fundida. Posteriormente, se pulveriza la mezcla de gas/ciclosporina hacia el interior de la cámara de expansión 8 (por medio del filtro, 9) en donde se forman las partículas. Se usa un filtro 10 para atrapar todas las partículas dentro de la cámara de expansión 8, y se ventea el dióxido de carbono del sistema a través de la salida 11. Al final del ensayo, se cierra la válvula de bolas 7 de la tubería B y se abre la válvula de bolas 6 de la tubería C, permitiendo de este modo un flujo de dióxido de carbono a través de la boquilla, que limpia cualesquiera obstrucciones o material que pueda permanecer en el sistema.

Un modo en el que esta configuración difiere de la configuración típica del armazón de PGSS es que el gas licuado o el gas denso se fuerza desde la parte inferior de la célula de visión de Jerguson hasta la parte superior. En la mayoría de los armazones de PGSS, se alimenta el gas desde la parte superior de la célula de visión. La finalidad de este cambio de configuración consiste en mantener de forma deliberada la disolución de gas licuado o de gas denso por debajo de saturación. Este contribuye a evitar obstrucciones en la boquilla de 60 micrómetros.

La ciclosporina sin procesar contenía cristales grandes irregulares con partículas dentro del intervalo de 100 µm (Figura 5(a)). Las partículas principales producidas por medio del proceso de PDGIMS a 25 °C y 16 MPa (160 bar) fueron esféricas, y con un diámetro medio de 100 a 200 nm (Figura 5 (b)). Otros ejemplos de partículas producidas por medio del proceso de PDGIMS se muestran en la Figura 6 [45 °C, 20 MPa (200 bar) y 50 µm de boquilla] y en la Figura 7 [25 °C, 17 MPa (170 bar)]. Las partículas que se muestran en las Figuras 6 y 7 también presentan un diámetro medio de 100 a 200 nm.

La ciclosporina producida por medio de la presente técnica mostró una pérdida significativa de cristalinidad, como se comenta a continuación.

### Ejemplo 3

5

Se mantuvieron las siguientes condiciones durante el proceso:

presión de pos-expansión: mantenida por debajo de 0,3 MPa (3 bar) con un válvula de eliminación de presión;

10

temperatura de pos-expansión: temperatura ambiente;

15

dispositivo de recogida de partículas: las partículas se recogen en una cámara de expansión de perspex o cámara White. No se observó ningún cambio en la morfología de partícula con el cambio en el dispositivo de recogida de partículas. El dióxido de carbono, en forma de gas, abandona el dispositivo de recogida de partículas por medio de la tubería de salida. Entre el dispositivo de recogida de partículas y la tubería de salida hay un filtro de 0,5  $\mu\text{m}$  que permite el paso de partícula más pequeñas que 0,5  $\mu\text{m}$ . Se observaron cantidades importantes de polvo en la tubería de salida después del filtro, lo que fue una medida del tamaño de las partículas formadas. Estas partículas deben ser menores que 0,5  $\mu\text{m}$  para ser capaces de atravesar el filtro.

20

En el método de la invención, se pueden variar los siguientes parámetros:

25

presión de pre-expansión: entre 6,0 y 20 MPa (de 60 a 200 bar) - la solubilidad de ciclosporina aumenta a medida que aumenta la presión;

temperatura de pre-expansión: 25 °C, 40 °C y 45 °C - no se observa cambio alguno en la morfología de partícula o solubilidad de la ciclosporina en dióxido de carbono con el cambio de temperatura;

30

Además, de nuevo sin pretender quedar avalado por modalidad específica de operación, se piensa la estructura porosa que se observó en las microesferas podría venir causada por la difusión de dióxido de carbono desde las microesferas durante la etapa de expansión.

35

Como se muestra en la Figura 6, el tamaño de partícula de ciclosporina no se vio influenciado de forma significativa por la presión y la temperatura del sistema [cf. Figura 5(b) - partículas producidas a 25 °C y 16 MPa (160 bar)]. No obstante, el proceso de PDGIMS resultó más eficaz (es decir un mayor rendimiento de producto) a presiones elevadas, tales como 20 MPa (200 bar) y temperaturas tales como 45 °C.

40

Se examinó el grado de cristalinidad y la forma polimórfica de la ciclosporina por medio de difracción de rayos-x (XRD). Los resultados obtenidos a partir del análisis de XRD que se muestra en la Figura 8 indican que el polvo original presentaba forma cristalina. El análisis por XRD confirmó que el polvo de ciclosporina procesado por medio de PDGIMS no presentó picos en las zonas características de la existencia de formas de cristal de ciclosporina, además el producto debe encontrarse en forma amorfa.

45

Como se muestra en las Figuras 5, 6 y 7, las partículas principales presentaron un diámetro entre 100 y 200 nm. Se midió la distribución de tamaño de partícula del polvo de ciclosporina por medio de difracción láser (Master Size, Malvern Instruments, Reino Unido). Las partículas principales experimentaron agregación en agua, no obstante, debido a la naturaleza hidrófoba de la ciclosporina, no fue posible dispersar completamente las partículas. Como queda demostrado en la Figura 9, que muestra la distribución de tamaño de partícula de ciclosporina (a) sin procesar y (b) procesada por medio de PDGIMS, el tamaño medio de partícula y la distribución de tamaño de partícula de la ciclosporina procesada por PDGIMS disminuyeron de forma drástica.

50

El comportamiento de aerosol de los polvos con fines de inhalación se caracterizó por medio de ensayo in vitro usando un Impactador de Cascada de Tipo Andersen 316 SS (COPLEY) equipado con una bomba de alta capacidad (HCP3 de la Serie COPLEY) para generar un caudal de aire de 60 l/min. Se pesaron aproximadamente 20 mg de polvo en el interior de una cápsula de gelatina (Tamaño 3, Parke Davis) y se introdujeron en el interior de un dispositivo de inhalación de polvo Inhalador Aerolizer (Novartis) para la dispersión en el interior de un impactador de cascada. Con el fin de minimizar el rebote del polvo, se revistieron las placas de recogida con metanol-propilenglicol (proporción de volumen 1:1) y se secaron durante 24 horas antes del análisis. Posteriormente, se lavaron las placas usando etanol, se diluyeron las muestras en un matraz volumétrico y se usó espectroscopia UV (Hewlett-Packard Vectra-XM Series 3 5/90) a 211 nm para determinar la masa recogida en cada etapa.

55

60

La Figura 10 muestra los resultados del impactador de cascada para el comportamiento del aerosol de ciclosporina. A un caudal de 60 Umin, la masa de partículas finas (< 5  $\mu\text{m}$ ) del polvo producido a partir de la expansión rápida de disoluciones de gas denso fue de 68 %.

65

Esta tendencia que fue observada en ciclosporina-CO<sub>2</sub> resulta común para sistemas en los que el sólido es un compuesto pesado y poco volátil con un punto crítico lejos del punto crítico del gas denso.

**Ejemplo 4**

5 Los fármacos que se pueden usar en combinación con ciclosporina incluyen Basiliximab, Tacrolimus, Docetaxel. Existe evidencia (ref. J. Clin. Oncol 15 de Febrero de 2001; 19 (4): 1160-6) de que la biodisponibilidad de docetaxel se mejora de manera intensa por medio de la co-administración de ciclosporina. La invención permite el encapsulado de un compuesto tal como estos con ciclosporina.

10 En una realización alternativa, se puede revestir la propia ciclosporina, tal como mediante policaprolactona para dar lugar a nanopartículas. Se ha comprobado que esto mejora la biodisponibilidad oral de ciclosporina y su captación por parte de los linfocitos, sin que se produzca el aumento correspondiente de la inmunosupresión y los efectos adversos.

15 La ciclosporina también se puede incorporar al interior de las vesículas de lecitina, ya que la ciclosporina es lipófila. En primer lugar se funde en presencia de gas denso y posteriormente se mezcla con un fosfolípido, tal como lecitina. En este momento también se puede añadir un tensioactivo, preferentemente un tensioactivo no iónico (por ejemplo, polisorbato, TWEENS, SPANs, aceite de ricino polietoxilado, etc.). Posteriormente, se despresuriza la mezcla para  
20 dar lugar a una disolución acuosa (en lugar de aire como en los ejemplos anteriores). La disolución resultante es una emulsión que contiene ciclosporina en vesículas de pequeño tamaño o micelas. Este es un modo ineficaz de generar una emulsión acuosa de ciclosporina (u otro compuesto lipófilo), sin que tenga lugar la descomposición de ciclosporina.

25 También se ha comprobado una mayor biodisponibilidad de ciclosporina por medio de la formación de microesferas que contienen ciclosporina y lauril sulfato de sodio ("SLS"). En particular, se ha encontrado que ciclosporina, SLS y dextrina en una proporción de 1:3:1 ha resultado muy eficaz. La invención puede utilizar el menor punto de fusión de ciclosporina en presencia de CO<sub>2</sub> denso para crear dichas esferas por medio de mezcla posterior con el SLS y la dextrina en las proporciones requeridas.

30 La invención resulta igualmente aplicable a los derivados de ciclosporina, tal como valspodar.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para manipular o formular una sustancia sólida que se funde bajo presión de un gas sin degradación a una temperatura que es menor que el punto de fusión de la sustancia a presión atmosférica que incluye:
  - 5 proporcionar la sustancia en una cámara de presión que presenta una entrada y una salida, estando la salida por encima de la entrada;
  - aplicar a la sustancia un gas licuado o un gas denso, siendo aplicado el gas licuado o el gas denso a través de la entrada de la cámara y fundiendo la sustancia sin degradarla;
  - 10 equilibrar la sustancia fundida y el gas licuado o el gas denso para formar una disolución homogénea;
  - poner en contacto la disolución con un fluido de vehículo que se encuentra a considerablemente a la misma presión que el gas licuado o el gas denso, en el que el fluido de vehículo es el mismo que el gas licuado o el gas denso, para forzar la disolución homogénea desde la cámara de presión a través de la salida hacia el interior del recipiente de una presión más baja que la presión del gas licuado o del gas denso y el fluido de
  - 15 vehículo para formar partículas de la sustancia.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de contacto se lleva a cabo a presión y temperatura relativamente constantes.
- 20 3. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa de equilibrio tiene lugar durante al menos un minuto antes de la etapa de contacto.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la etapa de equilibrio es durante un período de aproximadamente 2 horas.
- 25 5. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sustancia es un compuesto farmacéutico o biológico.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la sustancia es ciclosporina.
- 30 7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la sustancia es ibuprofeno.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la sustancia es un péptido.
- 35 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la temperatura se encuentra entre 5 °C y 150 °C.
10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la presión del gas licuado o del gas denso y del fluido de vehículo se encuentra entre 0,5 MPa y 20 MPa (de 5 bar a 200 bar).
- 40 11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el gas licuado o el gas denso es dióxido de carbono.
12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la disolución pasa al interior de un recipiente de presión menor a través de una boquilla.
- 45 13. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que al menos 50 % de las partículas formadas se encuentran entre 50 y 500 nanómetros de diámetro.
- 50 14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que más que 50 % de las partículas presentan un diámetro de menos que 5000 nanómetros.
15. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que las partículas están encapsuladas, incluyendo además el método la adición de un material de encapsulado.
- 55 16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el material de encapsulado es polimérico.
17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el material de encapsulado es biodegradable.
- 60 18. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el material de encapsulado se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(d,l-lactida-co-glucolido), poli(acetato de celulosa).

19. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que las partículas encapsuladas contienen una mezcla o combinación de la sustancia y el polímero para aplicaciones de liberación prolongada.
- 5 20. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en el que más que un compuesto farmacéutico o biológico se precipita para formar partículas micronizadas.
21. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que las partículas se formulan como medicamento.
- 10 22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la sustancia es un compuesto farmacéutico o biológico.
23. El método de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en el que el medicamento se administra por medio de inhalación.
- 15 24. El método de acuerdo con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en el que el medicamento se administra por medio de aplicación transdérmica, por vía oral o por medio de liberación controlada o prolongada.
- 20 25. Un aparato para producir partículas por medio del método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, que incluye:  
una cámara de presión que tiene una entrada y una salida, estando la salida encima de la entrada;  
un primer conducto conectado a la entrada para el suministro de gas licuado o gas denso a la cámara de presión; y  
un segundo conducto que se extiende desde la salida hasta el punto de despresurización;  
25 en el que el aparato aguas arriba del punto de despresurización se mantiene a temperatura constante por medio de un baño de temperatura.
- 30 26. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 25, que además incluye un medio de control de flujo para controlar el flujo a lo largo del segundo conducto.
- 35 27. El aparato de acuerdo con la reivindicación 26, que además incluye un tercer conducto conectado al extremo aguas abajo del segundo conducto aguas abajo del medio de control de flujo para suministrar gas licuado o gas denso, o un fluido de vehículo, a la presión del punto de despresurización.
28. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en el punto de despresurización es una boquilla.

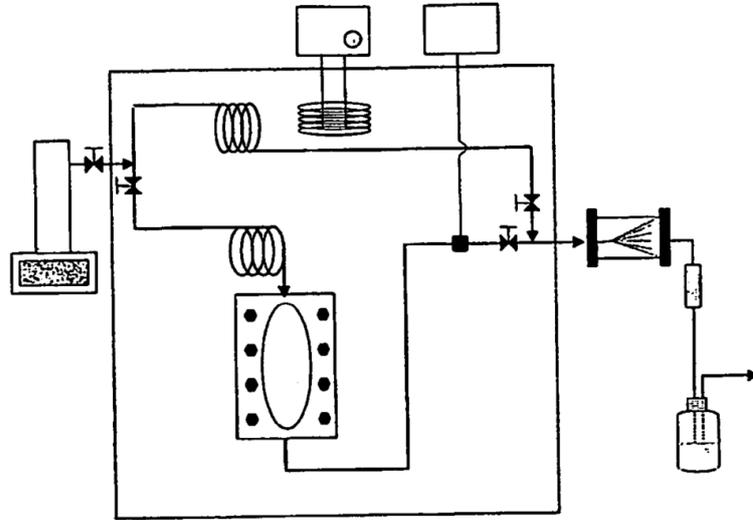


FIGURA 1

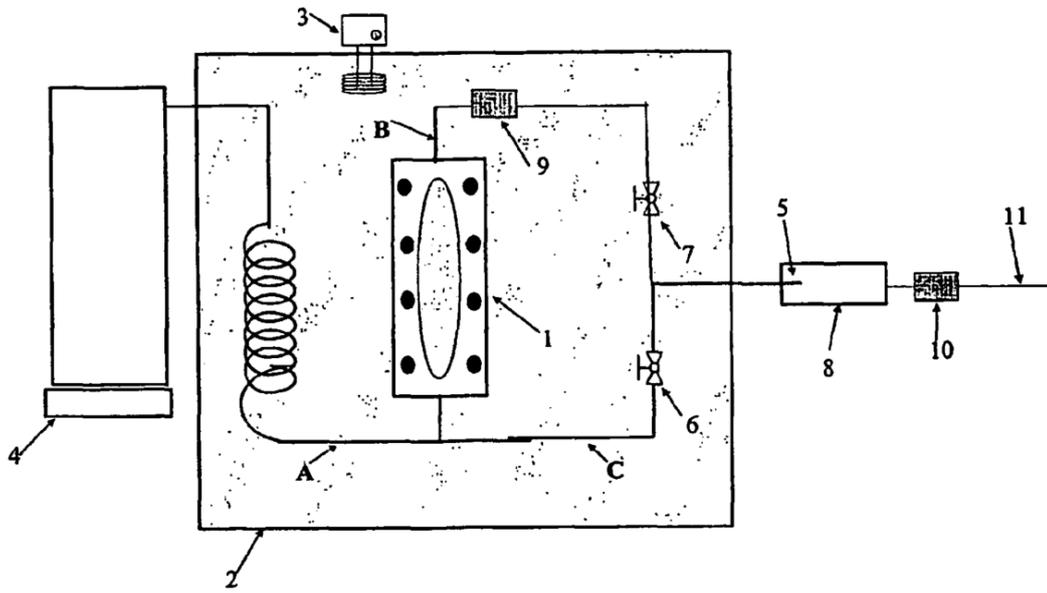
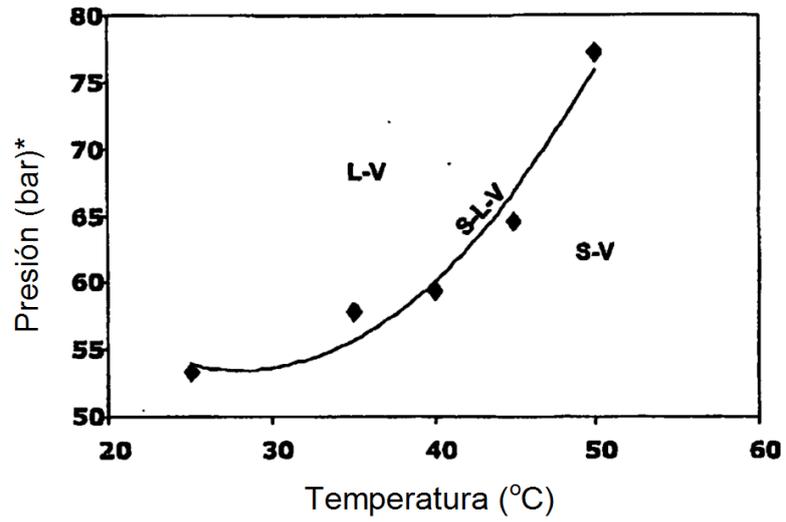
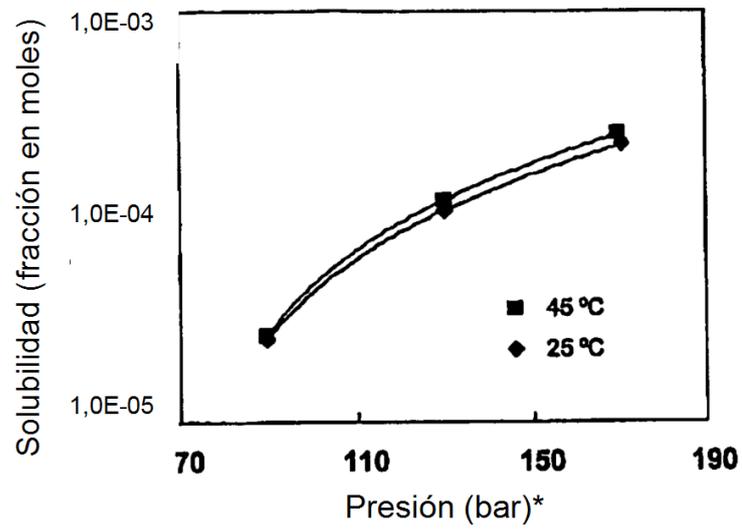


FIGURA 2



\* 10 bar = 1MPa

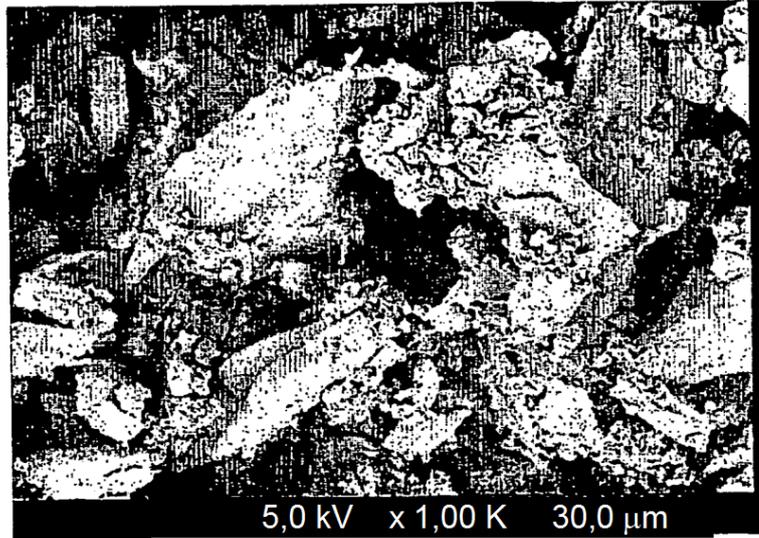
FIGURA 3



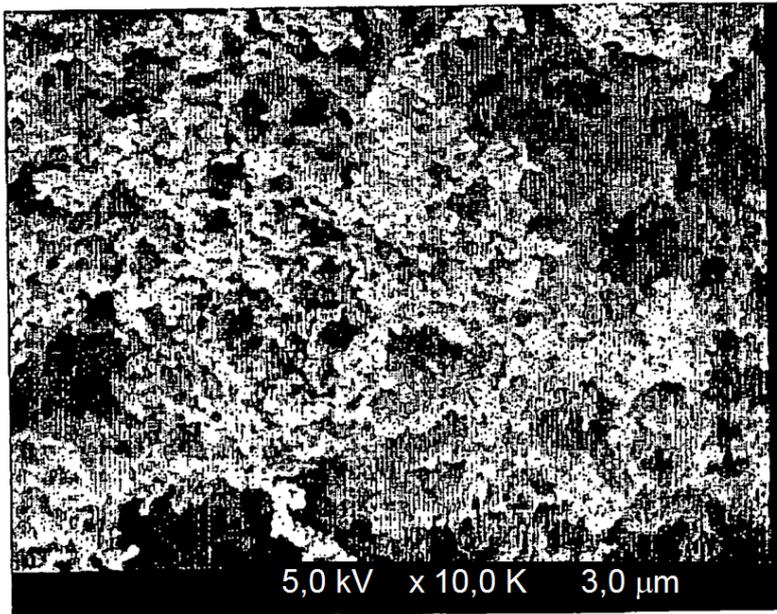
\* 10 bar = 1 MPa

FIGURA 4

**(a)**



**(b)**



**FIGURA 5**

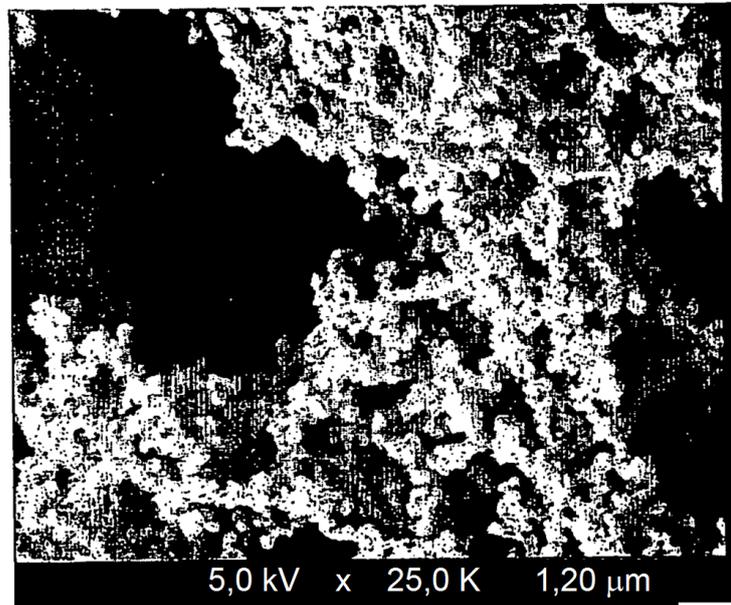


FIGURA 6

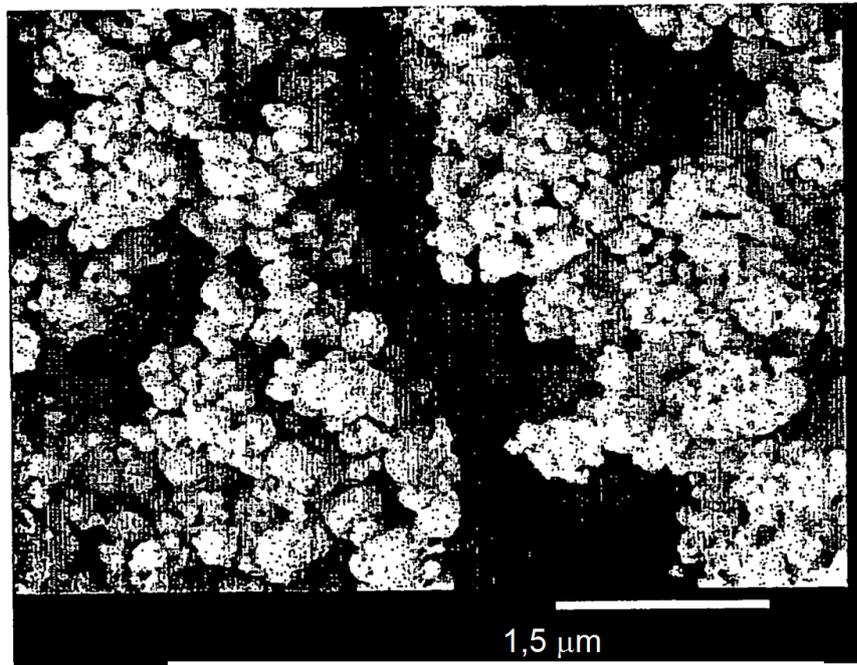


FIGURA 7

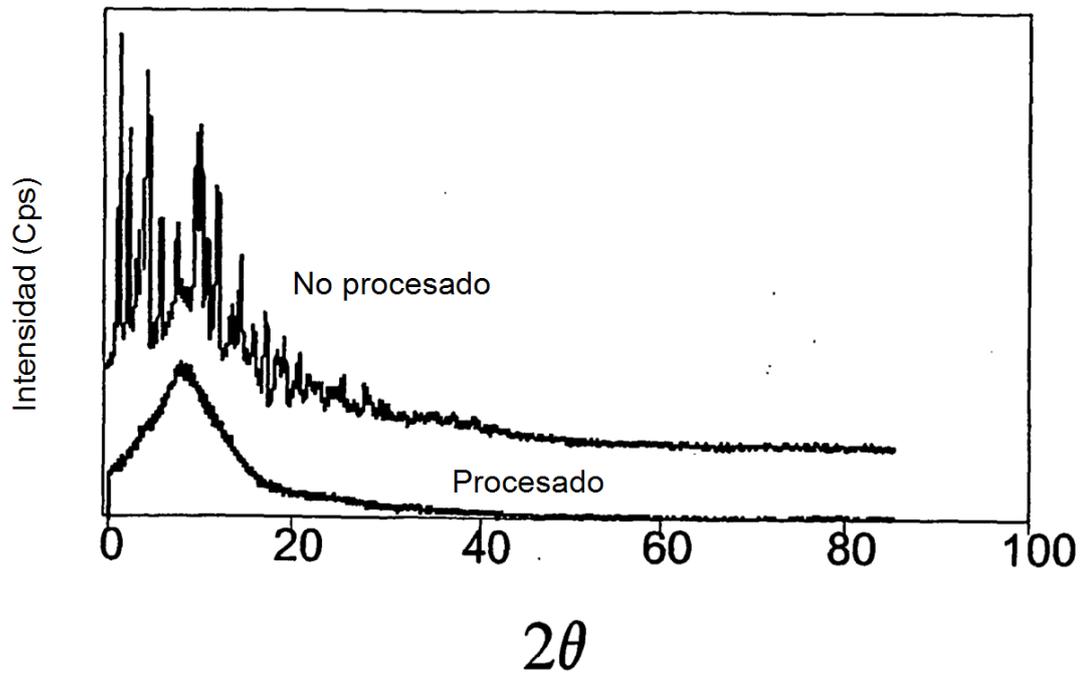
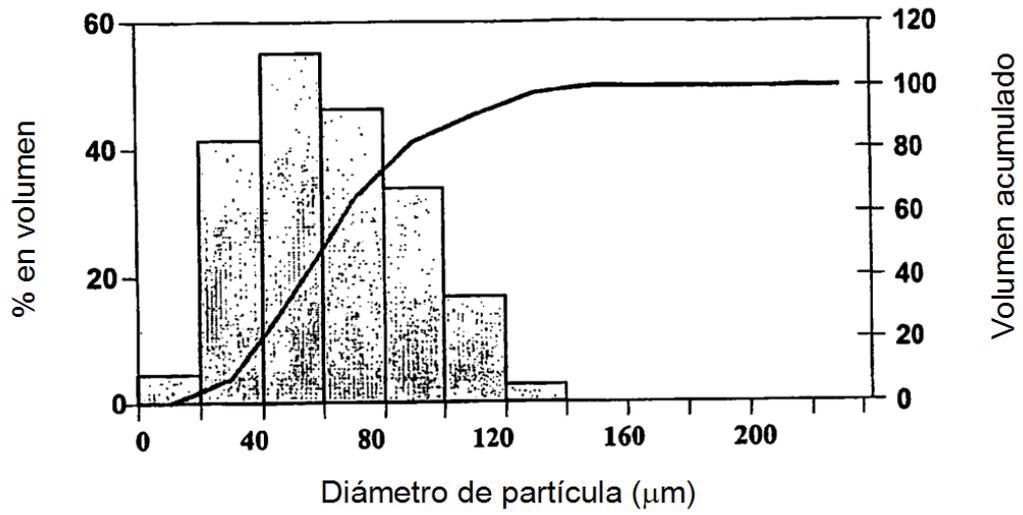


FIGURA 8

(a)



(b)

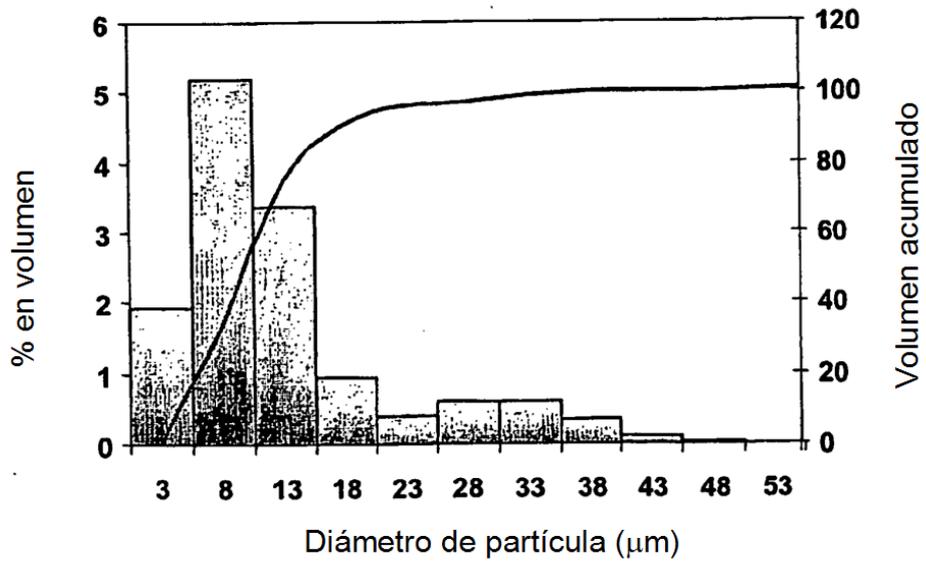
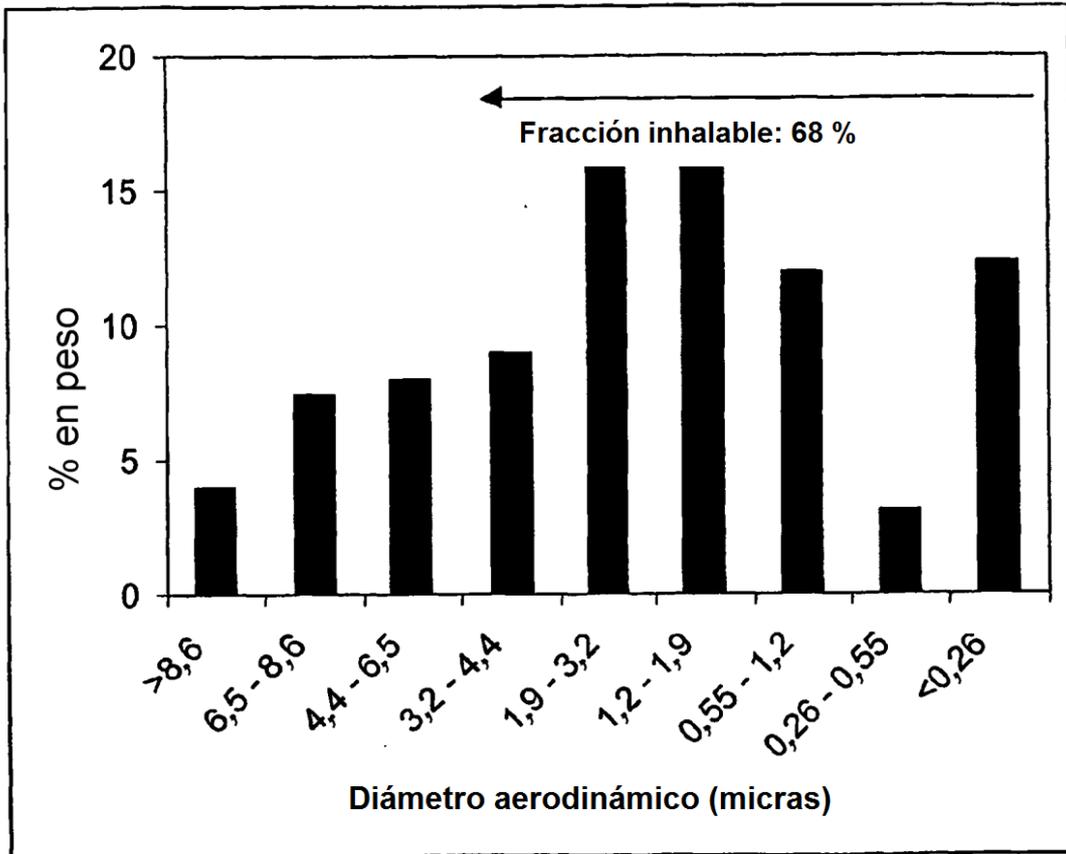


FIGURA 9



**FIGURA 10**