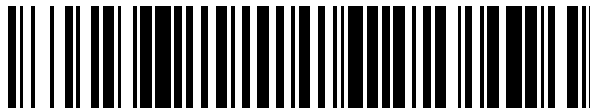


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 295**

51 Int. Cl.:

B01D 9/00 (2006.01)

B01J 2/02 (2006.01)

B01J 2/18 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2008 E 08762562 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2160225**

54 Título: **Proceso para la preparación de cristales**

30 Prioridad:

18.06.2007 GB 0711680

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.11.2013

73 Titular/es:

**PROSONIX LIMITED (100.0%)
Magdalen Centre Robinson Avenue Oxford
Science Park
Oxford Oxfordshire OX4 4GA, GB**

72 Inventor/es:

**RUECROFT, GRAHAM;
ROBINSON, JAMES y
PARIKH, DIPESH**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 429 295 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

Proceso para la preparación de cristales

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un proceso para la preparación de cristales pequeños en presencia de radiación ultrasónica en el que se emplean al menos dos líquidos diferentes.

Antecedentes de la invención

10 En algunas circunstancias es muy importante el control del tamaño de los cristales y partículas precipitadas, en particular en las industrias farmacéutica y agroquímica en las que la forma del producto final del principio activo de interés se encuentra en forma de polvo fino. La manera en que se comporta un principio activo en un sistema biológico depende de muchos factores, entre otros, del tamaño de partícula y la forma del cristal. Las partículas pequeñas se pueden preparar mediante procesos tales como molienda, pero esos procesos pueden tener un efecto perjudicial sobre las propiedades del material y también pueden producir una fracción significativa de partículas que no son adecuadas para el uso deseado, por ejemplo, pueden tener una forma inadecuada. Estas partículas pueden experimentar alteraciones morfológicas, produciendo transformaciones polimorfológicas superficiales poco deseables que a su vez pueden dar lugar a la formación de estructuras amorfas. Las partículas pueden quedar altamente cargadas, lo que puede contribuir a mermar los caudales. Además, las partículas destinadas a su utilización en aerosoles se pueden ver comprometidas en caso de quedar altamente cargadas. Sería deseable la cristalización de cristales en el intervalo de tamaños deseado directamente en una solución.

20 Durante muchos años se ha sabido cómo provocar la cristalización al mezclar un disolvente que contiene un principio activo a cristalizar con un anti-disolvente, de manera que después de la mezcla la solución está supersaturada y se produce la cristalización. La mezcla se puede producir en presencia de radiación ultrasónica o de una forma diferente en la que no se utiliza radiación ultrasónica, por ejemplo, mezcla con un vórtice de fluido. El término "anti-disolvente" significa un fluido que promueve la precipitación del principio activo de interés (o de un precursor del principio activo) en el disolvente. El anti-disolvente puede comprender un gas frío, o un fluido que promueve la precipitación mediante una reacción química, o que reduce la solubilidad del principio activo de interés en el disolvente; puede ser el mismo líquido que el disolvente pero a una temperatura diferente, o puede ser un líquido diferente al disolvente.

25 El documento EP 1144065 describe un sistema en el que se consigue la mezcla de un anti-disolvente con un disolvente que comprende un principio activo a cristalizar mediante la utilización de una relación de caudales de anti-disolvente:disolvente de hasta 10:1 en presencia de radiación ultrasónica en una celda de flujo continuo. Se describe la mezcla de un disolvente caliente con un anti-disolvente miscible frío, aunque no se revela la temperatura real del anti-disolvente frío.

30 El documento EP 1469938 describe un sistema en el que el caudal de mezcla del anti-disolvente con el disolvente que comprende un principio activo a cristalizar supera al del disolvente, a una relación de caudales de hasta 10:1, por lo general desde 2:1 hasta 5:1. La mezcla se lleva a cabo en presencia de radiación ultrasónica.

35 El documento EP 1688169 A1 desvela un método para producir partículas orgánicas finas en las que un compuesto orgánico disuelto en un disolvente orgánico se pone en contacto con un anti-disolvente en presencia de radiación ultrasónica y el anti-disolvente se hace recircular después de separar los sólidos de él.

40 Los procesos de la técnica anterior permiten la producción de cristales utilizando relaciones de caudales de anti-disolvente:disolvente que por lo general son inferiores a 20:1 (es decir, a una relación de caudales de 10:1 hasta un mínimo de 1:1).

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención se proporciona un proceso como se especifica en la reivindicación 1.

45 La corriente no disolvente se debe recircular, por ejemplo, en una corriente de recirculación que fluye de forma continua, es decir, una segunda corriente fluida. La relación de caudales de dicha segunda corriente fluida (es decir, que es o que comprende el no disolvente):primera corriente fluida (es decir, que es o que comprende el disolvente) puede ser cualquier relación de caudales de al menos 20:1 dependiendo del diseño y del fin último de los cristales obtenidos utilizando el proceso de la invención. La relación de caudales empleada en el proceso de la invención se puede decidir teniendo en cuenta la sustancia de interés, el tamaño deseado de los cristales necesarios para un fin determinado, y cómo se deben administrar los cristales a un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano; un caballo; un animal bovino; un cerdo; o una oveja) en forma de medicamento adecuado, o a una planta

5 en forma de compuesto agroquímico adecuado, por ejemplo, un pesticida, un herbicida, un fungicida, un bactericida, o un viricida. Las relaciones de caudales adecuadas para su utilización en el proceso de la invención pueden ser cualquier relación de caudales de la segunda corriente fluida:primera corriente fluida de hasta 1000:1, por ejemplo, 900:1, 800:1, 700:1, 600:1, 500:1, 400:1, 300:1, 200:1, 100:1, 50:1, 40:1, 30:1 o 20:1, o 1:1 o cualquier relación de caudales entre medias, tal como 380:1, 330:1, 333:1, 165:1, 80:1, 60:1, 40:1, 30:1, 20:1 y similares. Las relaciones de caudales preferidas incluyen desde al menos 20:1 hasta 1000:1; desde al menos 20:1 hasta 800:1; desde al menos 20:1 hasta 600:1. La relación de caudales estará determinada por el tamaño de los cristales necesarios para un fin último determinado y el vehículo de administración propuesto para su utilización en un organismo.

10 En la técnica son muy conocidas las emulsiones y dispersiones y su formación. Las emulsiones son, por definición, gotitas estabilizadas en una fase continua, por ejemplo, mediante la utilización de tensioactivos conocidos en la técnica. Las dispersiones se pueden considerar como gotitas dispersas en una fase continua en las que las gotitas no están estabilizadas, es decir, no permanecen en forma de gotitas sino que después de un corto periodo de tiempo se unen formando un sistema bifásico con la fase continua. Con el fin de estabilizar las dispersiones, en la técnica se conoce la adición de tensioactivos u otros agentes estabilizantes a ellas, permitiendo la formación de gotitas estabilizadas y de, esta forma, una emulsión estable.

15 Las gotitas pueden ser de un líquido orgánico o inorgánico, y la fase continua puede ser acuosa o no acuosa dependiendo del fin último y del diseño. Por lo general, las emulsiones de la presente invención comprenden gotitas de un líquido orgánico que comprende un soluto (es decir, formado de al menos un principio activo), y la fase continua es una fase acuosa, que juntos forman una dispersión o emulsión acuosa.

20 La emulsión contiene tensioactivos o dispersantes, conocidos en la técnica, para ayudar a la formación y estabilización de la emulsión. Dichos tensioactivos y dispersantes se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza de la emulsión, y pueden ser no iónicos, aniónicos y/o catiónicos dependiendo del diseño. Los aditivos estarán presentes por lo general en una cantidad del 0,01-30% en peso/peso, preferentemente del 0,1-20% en peso/peso.

25 Por lo general las gotitas pueden variar su diámetro entre 0,05 y 80 μm aproximadamente. Las gotitas con un diámetro en el intervalo de 0,3 a 80 μm son conocidas como "macro-gotitas", y las emulsiones como "macro-emulsiones". Las gotitas con un diámetro en el intervalo de 0,05 a 0,3 μm son conocidas como "micro-gotitas", y las emulsiones como "micro-emulsiones". Para los fines de la presente invención, los términos "gotitas" y "emulsiones" se utilizan en este documento para englobar tanto macro- y micro-gotitas como macro- y micro-emulsiones.

30 La fase líquida orgánica de las gotitas será insoluble en agua. En algunas situaciones, la fase líquida orgánica por lo general se disolverá en agua en una cantidad no superior al 10% en peso/peso a una temperatura a la que puede tener lugar la cristalización.

35 En la técnica es sabido que la emulsión además puede contener un agente tamponante, tal como acetato de sodio y ácido acético, para mantener el pH de la emulsión a un nivel deseado, agentes anticongelantes y agentes para ajustar la solubilidad; y también puede contener un solubilizante para un principio o principios activos, tal como acetona o diclorometano o una mezcla de alcohol etílico y diclorometano, que se pueden retirar fácilmente después de la cristalización y se pueden reutilizar.

40 La formación de la emulsión original se puede llevar a cabo en el recipiente en el que tiene lugar la cristalización, o se puede llevar a cabo en un recipiente diferente que preferentemente está equipado con medios para un elevado paso de flujo del no disolvente o puede estar equipado con medios de mezcla, equipo de alta cizalladura y/o medios de calentamiento de forma que se puede producir una emulsión óptima. Para garantizar que la solución (y de esta forma las gotitas emulsionadas) quede supersaturada, la solución se prepara antes de la formación de la emulsión en estado saturado ya sea

45 (i) a una temperatura que es superior o inferior a la temperatura del no disolvente (por ejemplo, 1-20 °C superior, o inferior, si la solubilidad se reduce con la temperatura, por ejemplo, de 1-20 °C inferior) y generando de esta forma la supersaturación cuando se pone en contacto con el no disolvente más frío o más caliente;

(ii) a una temperatura más caliente a la del no disolvente, en donde el disolvente es volátil a la temperatura del no disolvente, dando lugar de esta forma a la evaporación de las gotitas emulsionadas y produciendo por tanto la supersaturación dentro de las gotitas emulsionadas; o

50 (iii) a una temperatura más caliente o similar a la temperatura del no disolvente cuando la solución inicial también comprende un codisolvente miscible a una temperatura superior al punto de fusión del soluto, generando así gotitas fundidas emulsionadas a medida que el codisolvente miscible se dispersa en el no disolvente.

En cada caso, a medida que se genera supersaturación, los ultrasonidos facilitan la nucleación que da lugar a la formación de cristales.

5 El aislamiento de los cristales a partir de la emulsión se puede llevar a cabo mediante cualquier medio convencional, tal como filtración, centrifugación, secado por pulverización, evaporación con dióxido de carbono supercrítico o evaporación. Por lo general, los cristales se aíslan por métodos de evaporación.

10 Al manipular la relación de caudales del no disolvente a disolvente en el proceso de la presente invención, los inventores ahora han hecho posible el suministro de cristales de principios activos de interés de un tamaño deseado de hasta 10 μm aproximadamente. El tamaño de partícula medio en diámetro que se puede obtener utilizando el método de la invención se sitúa en el intervalo de entre 100 nm hasta 10 μm , preferentemente entre 100 nm aproximadamente y 5 μm aproximadamente y lo más preferentemente entre 100 nm y 2 μm aproximadamente, por ejemplo, 100 nm, 700 nm o 1 μm .

15 El soluto es un principio activo o uno de sus precursores deseados, tal como un fármaco o un agroquímico de interés que es capaz de formar cristales en el proceso de la invención. En la primera corriente fluida puede estar contenido más de un soluto, por ejemplo, una mezcla de dos o más solutos de interés, tal como dos o más principios activos de interés, por ejemplo, dos o más fármacos o dos o más agroquímicos, dependiendo del uso final propuesto de dichos solutos. Los solutos adecuados que son capaces de cristalizar en las condiciones del proceso de la invención incluyen principios activos o fármacos que se pueden conformar en partículas cristalinas mediante el proceso de la presente invención tales como corticosteroides, agonistas β_2 , anticolinérgicos, antagonistas de leucotrienos, proteínas o péptidos inhalables, furoato de mometasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, fluticasona, dexametasona, flunisolida, triamcinolona; salbutamol, albuterol, terbutalina, salmeterol; bitolterol; bromuro de ipratropio; bromuro de oxitropio; cromoglicato de sodio; nedocromil sódico; zafirlukast; pranlukast; formoterol; eformoterol; bambuterol; fenoterol; clenbuterol; procaterol; broxaterol; (22R)-6 α ,9 α -difluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α ,17 α -propilmetilendioxi-4-pregnen-3,20-diona; TA-2005; tipredano; insulina; interferones; calcitoninas; hormonas paratiroides; y el factor estimulante de colonias de granulocitos.

25 Otras partículas que se pueden preparar de acuerdo con la invención incluyen cualquier fármaco o principio activo administrado de forma útil mediante inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones para las anginas, por ejemplo, diltiazem, antialérgicos, por ejemplo cromoglicato, ketotifeno o nedocromil, anti-infecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomycin, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo metapirileno, antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, antitusivos de triamcinolona acetoneor y fluticasona, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro- α [[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]bencenometanol; diuréticos, por ejemplo amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo 25-aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo insulina o glucagón. La persona experta en la materia apreciará que, cuando sea adecuado, se pueden utilizar medicamentos que comprenden principios activos o fármacos en forma de sales (por ejemplo, en forma de sales de metales alcalinos o de aminas) o en forma de ésteres (por ejemplo, alquilésteres inferiores) o en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad del medicamento.

45 Los medicamentos particularmente adecuados para la preparación con las partículas obtenidas de acuerdo con el proceso de la invención incluyen antialérgicos, broncodilatadores y esteroides antiinflamatorios de uso en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma para tratamiento por inhalación, por ejemplo cromoglicato (por ejemplo, como sal de sodio), salbutamol (por ejemplo, como base libre o como sal de sulfato), salmeterol (por ejemplo, como sal de xinafoato), terbutalina (por ejemplo, como sal de sulfato), reproterol (por ejemplo, como sal de clorhidrato), dipropionato de beclometasona (por ejemplo, como monohidrato), propionato de fluticasona o (-)-4-amino-3,5-dicloro- α [[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]-metil]bencenometanol y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables.

50 El experto en la materia apreciará que las partículas preparadas mediante el proceso de la invención pueden contener una combinación de dos o más principios activos. Los principios activos se pueden seleccionar entre combinaciones adecuadas de los principios activos mencionados anteriormente. Así, las combinaciones adecuadas de agentes broncodilatadores incluyen efedrina y teofilina, fenoterol e ipratropio, e isoetarina y fenilefedrina.

55 Las combinaciones adecuadas adicionales de partículas de principios activos preparados de acuerdo con el proceso de la invención incluyen combinaciones de corticoesteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona, con agonistas β_2 , tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol y formoterol y sus derivados fisiológicamente aceptables, en particular sales, incluyendo sulfatos.

Otros ejemplos de partículas que se pueden obtener mediante el proceso de la invención pueden incluir una cromona que puede ser cromoglicato de sodio o nedocromil, o un carbohidrato, por ejemplo, heparina.

Las partículas preparadas mediante el proceso de la invención pueden comprender un principio activo adecuado para su inhalación y puede ser un agente farmacológicamente activo para uso sistémico. Por ejemplo, esas partículas activas pueden comprender péptidos o polipéptidos o proteínas tales como DNasa, leucotrienos o insulina (incluyendo proinsulina), ciclosporina, interleuquinas, citoquinas, anti-citoquinas y receptores de citoquinas, vacunas, hormona del crecimiento, leuprolida y análogos relacionados, interferones, desmopresina, inmunoglobulinas, eritropoyetina y calcitonina.

De manera alternativa, el principio activo preparado mediante el proceso de la invención puede ser adecuado para la administración por vía oral. Un medicamento para la administración por vía oral puede ser uno de los fármacos sistémicos mencionados anteriormente. El principio activo puede ser una sustancia que presenta una baja solubilidad en el tracto digestivo, por ejemplo, trisilicato de magnesio, carbonato de calcio y subnitrito de bismuto. Los compuestos orgánicos pueden incluir, por ejemplo, todos los productos de química combinatoria, rosiglitazona y otros medicamentos de glitazona relacionados, hidroclorotiazida, griseofulvina, lamivudina y otros inhibidores nucleasa de la transcriptasa inversa, simvastatina y otros fármacos de estatina, benzafibrato y otros fármacos de fibrato y loratadina, y cualquier otra sal o sus derivados fisiológicamente tolerables.

Los excipientes farmacéuticos adecuados para la adición a las partículas preparadas de acuerdo con el proceso de la invención incluyen, por ejemplo, carbohidratos en particular monosacáridos tales como fructosa, glucosa y galactosa; disacáridos no reductores tales como sacarosa, lactosa y trehalosa; oligosacáridos no reductores, tales como rafinosa y melecitosa; productos polisacáridos no reductores derivados del almidón tales como maltodextrinas, dextranos y ciclodextrinas, y alditoles no reductores tales como manitol y xilitol.

Cuando las partículas de los principio(s) activo(s) preparadas mediante el proceso de la presente invención son agroquímicos activos, el principio activo puede ser por ejemplo un regulador del crecimiento de las plantas, herbicidas y/o pesticidas, por ejemplo insecticidas, fungicidas, acaricidas, nematocidas, mitocidas, rodenticidas, bactericidas, molusquicidas o repelente de aves.

Los ejemplos de principios activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua preparados de acuerdo con el proceso de la invención incluyen insecticidas, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en carbamatos, tales como metomilo, carbarilo, carbofurano, o aldicarb; tiofosfatos orgánicos tales como EPN, isofenfos, isoxatián, clorpirifos, o clormefos; organofosfatos tales como terbufos, monocrotofos, o teraclorvinfos; compuestos orgánicos perclorados tales como metoxicloro; piretroides sintéticos tales como fenvalerato; carbamatos nematocidas, tales como herbicidas de oxamilo, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en triazinas tales como metribuzina, hexaxinona, o atrazina; sulfonilureas tales como 2-cloro-N-[(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)aminocarbonil]-bencenosulfonamida; uracilos (pirimidinas), tales como lenacilo, bromacilo o terbacilo; ureas como linurón, diurón, sidurón o neburón; acetanilidas como alaclor o metolaclor; tiocarbamatos como bentiocarb (SATURN), trialato; oxadiazolonas como oxadiazon; ácidos fenoxiacéticos como el 2,4-D; difeniléteres tales como fluazifop-butilo, acifluorfen, bifenox, o oxifluorfen; dinitroanilinas tales como trifluralina; fosfonatos de glicina tales como sales y ésteres de glifosato; dihalobenzonitrilos tales como bromoxinil o ioxinil; fungicidas, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en nitrilo oximas tales como cimoxanilo (Curzate); imidazoles tales como benomilo, carbendazima, o tiofanato-metilo; triazoles tales como triadimefón; sulfenamidas tales como captan; ditiocarbamatos tales como maneb, mancozeb, o tiram; compuestos aromáticos clorados tales como cloroneb; dicloro anilinas tales como iprodiona; aficidas, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en carbamatos, tales como pirimicarb; mitocidas, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en propinilsulfitos tales como propargita; triazapentadienos tales como amitraz; compuestos aromáticos clorados tales como clorobencilato, o tetradifan, y dinitrofenoles tales como binapacril.

Los principios activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua pueden estar incluidos en las partículas producidas de acuerdo con la presente invención en forma de mezcla de diversos componentes. Los principios activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua especialmente preferidos son la atrazina, cimoxanilo, clorotalanilo, ciproconazol y tebuconazol.

La corriente fluida de disolvente que comprende el soluto o los solutos (es decir, la "solución" y la corriente fluida de no disolvente se pueden poner en contacto o se pueden mezclar de manera que las dos corrientes fluyan a lo largo de una única trayectoria o eje en la misma dirección, por ejemplo, dentro del lumen de un medio de administración adecuado o en una cámara o receptáculo adecuado, tal como una celda ultrasónica de flujo continuo. Cada una de las susodichas corrientes fluidas se puede bombear a un caudal predeterminado desde un depósito fuente inicial hacia el medio de administración. Un medio de administración adecuado puede comprender un medio tubular tal como un conducto recto o curvado, por ejemplo una tubería, y las dos corrientes se pueden mezclar coaxialmente en él. De manera alternativa, las dos corrientes se pueden introducir en un receptáculo o cámara, tal como una celda ultrasónica de flujo continuo, con el bombeo a través de un medio de administración separado, tal como dos medios tubulares separados, por ejemplo, dos tuberías.

La relación de caudales de no disolvente:disolvente (en lo sucesivo la "relación de caudales") de la invención puede ser cualquier relación de caudales como se describe en este documento dependiendo del diseño y del fin último de los cristales que se obtienen utilizando el proceso de la invención. La relación de caudales empleada en el proceso de la invención se puede decidir teniendo en cuenta la sustancia de interés, el tamaño deseado de los cristales necesarios para un fin determinado, y cómo se deben administrar los cristales a un sujeto, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano; un caballo; un animal bovino; un cerdo; o una oveja) en forma de medicamento adecuado, o a una planta en forma de compuesto agroquímico adecuado, por ejemplo, un pesticida, un herbicida, un fungicida, un bactericida, o un viricida. Las relaciones de caudales adecuadas para su utilización en el proceso de la invención pueden ser cualquier relación de caudales de la segunda corriente fluida:primera corriente fluida como se describe en este documento. La relación de caudales estará determinada por el tamaño de los cristales necesarios para un fin último determinado y su vehículo de administración propuesto que se ha de utilizar en un organismo.

Por lo general, el caudal de la corriente no disolvente a través de un aparato adecuado para producir partículas cristalinas utilizando el proceso de invención está en el intervalo de litros por hora (l/h) [por ejemplo, 20 l/h] más que mililitros por hora (ml/h) y puede ser cualquier caudal adecuado para el fin último en cuestión. Por ejemplo, el caudal del no disolvente es mayor que el del disolvente (es decir, la solución) como se describe en este documento. Por ejemplo, el caudal de la segunda corriente fluida de la invención puede ser de 20 l/h y el de la primera corriente de 60 ml/h para un aparato de laboratorio. Cuando el proceso se emplea en un aparato más grande, por ejemplo, un recipiente de 100 litros (100 l), los caudales de paso de la segunda corriente pueden ser de 2400 l/h y de 120 l/h para la primera corriente. Naturalmente, el experto en la materia apreciará que el caudal de cada una de susodichas corrientes puede ser a cualquier velocidad deseada siempre que la relación de caudales de las dos corrientes sea la que se describe para la presente invención.

El caudal del no disolvente para un aparato a pequeña escala, tal como uno que tiene una capacidad de 1 litro, 5 litros o de 10 litros, puede ser de hasta 50 l/h, por lo general de hasta 40 l/h, 30 l/h, 20 l/h 10 l/h o 5 l/h o de cualquier valor entre medias, tal como 4 l/h, 8 l/h, 15 l/h, etc. El caudal lo puede determinar el experto en la materia dependiendo del tamaño de las partículas requeridas para una vía de administración seleccionada en un lugar de interés para un fin particular. De la misma manera, el caudal de la solución de soluto añadida al disolvente puede ser el mismo o inferior al del no disolvente, por ejemplo, al menos 20 veces inferior al del no disolvente con el que se debe poner en contacto. Un ejemplo de una relación de caudales (1000:1) utilizada en la presente invención es aquella que se encuentra en los ejemplos en los que el no disolvente fluye a 20 l/h y el soluto en el disolvente a 20 ml/h.

Se apreciará que el no disolvente y el disolvente se deben seleccionar según sea adecuado para un principio activo particular o uno de sus precursores activos. Por lo general, el no disolvente puede comprender un componente acuoso, tal como agua, solución salina (5% en p/p), o Tween 80. Los ejemplos de pares inmiscibles no-disolvente:solución incluyen Tween 80 (no disolvente) e ibuprofeno en un disolvente tal como diclorometano. La selección del disolvente y no disolvente apropiados debe hacerse de acuerdo con la sustancia a cristalizar.

Una vez dentro de la cámara o receptáculo se forma una emulsión. Las corrientes combinadas de no disolvente y disolvente se someten a radiación ultrasónica para formar cristales del tamaño medio deseado, por ejemplo, en una celda ultrasónica de flujo continuo. La energía ultrasónica induce la nucleación y la posterior cristalización del soluto en el no disolvente en las proximidades de la acción de la sonda ultrasónica, en caso de que se utilice, o de un transductor de energía ultrasónica, tal como un transductor de energía ultrasónica envuelto, si se utiliza esa configuración. La energía ultrasónica se puede aplicar de forma continua o de forma discontinua, tal como mediante aplicación en pulsos. Se puede utilizar cualquier fuente de radiación ultrasónica adecuada. Por ejemplo, se puede insertar una sonda ultrasónica en un recipiente de mezcla, tal como una celda ultrasónica de flujo continuo, con un emisor ultrasónico que puede estar contenido en el recipiente de mezcla, o el recipiente de mezcla puede estar alojado en un baño ultrasónico o puede tener un transductor de ultrasonidos fijado a las paredes externas del recipiente de mezcla. La amplitud y frecuencia de las ondas de ultrasonidos afectan a la velocidad de nucleación y de crecimiento de los cristales. La frecuencia de las ondas de ultrasonidos puede ser, por ejemplo, de 20 kHz a 1 MHz, preferentemente de 10-500 kHz, más preferentemente de 10-100 kHz tal como de 10, 20, 40, 60, 80, o 100 kHz o en cualquier frecuencia entre medias, tales como, 30 kHz o 50 kHz.

La irradiación ultrasónica se emplea a una amplitud apropiada para la formación de cristales del tamaño deseado, para una aplicación predeterminada. Para sistemas de sonda de laboratorio con una cara emisora de, por ejemplo, 80 cm, la amplitud seleccionada puede ser entre 1-30 μm aproximadamente, por lo general entre 3-20 μm , preferentemente entre 5-10 μm , por ejemplo, 6 μm . Las sondas que tienen un área superficial de la cara de la sonda de 8 cm y uno requisitos de potencia entre 5-80 W, proporcionan una densidad de potencia de 0,6 a 12,5 W/cm utilizando una amplitud de 2-15 μm . En sistemas más grandes, que comprenden transductores unidos a la celda de flujo, por ejemplo una celda de flujo de 6 l, la densidad de potencia para los transductores empleados puede ser de 10-100 W/l, preferentemente entre 30-80 W/l, y más preferentemente entre 50-75 W/l, por ejemplo, 60 W/l o 70 W/l.

El tiempo de residencia de los componentes mezclados en la celda de flujo ultrasónica puede ser desde 10 ms hasta 10 s aproximadamente. Para sistemas de recirculación el tiempo de residencia puede ser más prolongado

dependiendo del diseño. El experto en la materia apreciará que el tiempo de residencia en la celda de flujo ultrasónica para cada volumen de fluido que se coloca en ella será del orden de 10 ms hasta 10 s, dependiendo del diseño.

- 5 El proceso se puede emplear en reactores utilizados en la técnica tales como en un reactor de alimentación discontinua o un reactor de flujo continuo, dependiendo del diseño. El experto en la materia conoce bien este tipo de reactores y su funcionamiento. Los cristales generados se pueden reunir o recoger de la cámara del proceso mediante la extracción de los cristales utilizando medios convencionales en la técnica, tales como mediante el proceso descrito en el documento WO 03/092851 o en forma de suspensión acuosa.

Descripción detallada de la invención

- 10 Ahora se describe la invención con referencia a los ejemplos y figuras acompañantes. Se debe entender que los ejemplos y las figuras no se deben interpretar como una limitación de ningún modo del alcance de la invención.

El proceso de la invención se puede llevar a cabo utilizando equipos convencionales como se muestra en las figuras acompañantes en las que:

- 15 la Figura 1 muestra una vista de una sección longitudinal de un aparato de cristalización que incorpora dos medios de administración de corrientes de alimentación separadas para el disolvente y el anti-disolvente que conducen a una celda ultrasónica de flujo continuo que tiene una sonda ultrasónica situada en ella;

- 20 la Figura 2 muestra una vista de una sección longitudinal de un aparato de cristalización que incorpora un único medio de administración de corrientes de alimentación en la que el disolvente y el anti-disolvente se introducen de manera coaxial, se mezclan, y se llevan en una única corriente hacia una celda ultrasónica de flujo continuo que tiene un aparato de transducción ultrasónico unido a ella;

la Figura 3: Distribución del tamaño de partículas de ibuprofeno;

la Figura 4: Distribución del tamaño de partículas de propionato de fluticasona y

la Figura 5: Distribución del tamaño de partículas de cera cargadas con ibuprofeno preparadas a partir de alcohol cetílico;

- 25 la Figura 6: Distribución del tamaño de nanopartículas de budesonida por cristalización en emulsión;

la Figura 7: Distribución del tamaño de nanopartículas de budesonida por cristalización en emulsión.

- 30 Volviendo a la Figura 1, un aparato de cristalización en bucle cerrado 10 comprende un impulsor 5 en una primera cámara de alimentación 4 (rodeada por una camisa térmica 3), con una salida axial 6 a través de la cual fluye el no disolvente líquido hacia un medio de administración 7 y se bombea a un primer caudal a través de la bomba 8 en una cámara de celda de flujo ultrasónica 12. Al mismo tiempo, se bombea una solución supersaturada de soluto líquido en disolvente a través de una bomba 9 a un caudal diferente del no disolvente procedente de una segunda cámara (no mostrada) por los medios de administración 10 a través de los medios de administración 11 y en una cámara de celda de flujo ultrasónica 12 en la que se mezclan los dos líquidos. La sonda ultrasónica 1 irradia la mezcla con energía ultrasónica y la mezcla fluye a través de una salida 2 y hacia la primera cámara de alimentación 4, completando un bucle de flujo cerrado continuo. El ciclo del flujo se repite hasta que se obtienen partículas cristalizadas de un tamaño deseado. Así, al utilizar el aparato 10, la solución saturada se mezcla rápidamente y por completo con el no disolvente, de manera que el volumen de la cámara 4 y los caudales son tales que el tiempo de residencia en la cámara de la celda de flujo ultrasónica 12 es de, por ejemplo, 10 s. La energía ultrasónica procedente de la sonda 1 trasmite una intensidad suficiente a todo el volumen de la cámara 12 para provocar la dispersión y nucleación, a medida que la cavitación localizada que se produce a escala microscópica promueve cambios en la temperatura y presión del fluido que inducen la nucleación (y también promueve la formación del polimorfo estable). Al ajustar la potencia de los ultrasonidos, y el tiempo de residencia en la cámara 12, se puede controlar el grado de nucleación. Los ultrasonidos tienen el beneficio adicional de que cualquier depósito cristalino dentro de la cámara 12 tiende a desprenderse de las superficies.

- 45 El experto apreciará que el aparato de cristalización en bucle cerrado 10 de la Figura 1 se puede configurar de forma diferente, por ejemplo, sustituyendo el medio de administración 11 con un único medio de administración en el que las dos alimentaciones líquidas procedentes de los medios de administración 7 y 10 se pueden poner en contacto de manera coaxial en él, antes de su introducción en la cámara de la celda de flujo ultrasónica 12 a través de una única entrada.

50

En referencia a la Figura 2, el aparato de cristalización en bucle cerrado 20 tiene una configuración similar al de la Figura 1 excepto porque la cámara 22 tiene un transductor ultrasónico envuelto 23 localizado en su superficie externa. El transductor envuelto 23 transmite una intensidad suficiente a todo el volumen de la cámara 23 para provocar la nucleación y al ajustar la potencia de los ultrasonidos, y el tiempo de residencia en la cámara 23, se puede controlar el grado de nucleación. Los ultrasonidos tienen el beneficio adicional de que cualquier depósito cristalino dentro de la cámara 23 tiende a desprenderse de las superficies.

Una diferencia adicional de la configuración de la Figura 2 con respecto a la de la Figura 1 es que las dos alimentaciones líquidas procedentes de los medios de administración 7 y 10 se ponen en contacto coaxialmente con un único medio de administración 21 y se introducen en la cámara ultrasónica 22 a través de una única entrada.

El experto en la materia de nuevo apreciará que los medios de administración a la cámara de flujo ultrasónica 22 también pueden seguir la configuración de la Figura 1.

El experto en la materia apreciará que la camisa térmica está diseñada para ayudar a mantener la temperatura del no disolvente a una temperatura deseada, dependiendo del diseño.

Ejemplo 1: Partículas de ibuprofeno mediante cristalización en emulsión y evaporación

Se cargó agua (800 ml) en un cristizador agitado de 1 l equipado con una camisa de termorregulación. La temperatura se ajustó a 45 °C. Se bombeó agua en un bucle de recirculación utilizando una bomba de diafragma (que funciona a 20 l/h) y una celda de flujo ultrasónica de vidrio regulada térmicamente de 250 ml se equipó con una sonda ultrasónica de 20 kHz y 30 mm de diámetro y se cerró/fijó en un punto sin vibraciones (punto cero). La celda de flujo se reguló térmicamente a 45 °C. Se aplicaron ultrasonidos continuos a una potencia de 15 W y una amplitud de 5 µm. Se disolvió ibuprofeno (150 mg) en diclorometano (25 ml). La solución se dispersó en una fase acuosa mantenida a 45 °C que consta de 800 ml de una solución al 0,2% (p/v) de Tween 80. La solución de diclorometano se bombeó en la celda de flujo ultrasónica utilizando una segunda entrada en la parte inferior de la celda de flujo a una velocidad de 20 ml/h. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a 300 rpm con sonicación. El producto se recogió en forma de suspensión acuosa. La distribución del tamaño de partículas se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 2 no cubierto por las reivindicaciones: Partículas de propionato de fluticasona mediante cristalización en emulsión y evaporación

Se cargó solución salina (0,5% en p/p) en un cristizador agitado de 1 l equipado con una camisa de termorregulación. La temperatura se ajustó a 45 °C. Se bombeó agua salina en un bucle de recirculación utilizando una bomba de diafragma (que funciona a 20 l/h) y una celda de flujo ultrasónica de vidrio regulada térmicamente de 250 ml se equipó con una sonda ultrasónica de 20 kHz y 30 mm de diámetro. La sonda se mantuvo en la posición más elevada en la celda de flujo y se cerró/fijó en un punto sin vibraciones (punto cero). La celda de flujo se reguló térmicamente a 45 °C. Se aplicaron ultrasonidos continuos a una potencia de 15 W y una amplitud de 5 µm. Se disolvió propionato de fluticasona (0,5 g) en diclorometano (40 ml). La solución se dispersó en una fase acuosa mantenida a 45 °C que consta de 800 ml de una solución salina al 0,5% (p/p). La solución de diclorometano se bombeó en la celda de flujo ultrasónica utilizando una segunda entrada en la parte inferior de la celda de flujo a una velocidad de 20 ml/h. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos y 300 rpm con sonicación continua. El producto se recogió en forma de suspensión acuosa. La distribución del tamaño de partículas se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 3 no cubierto por las reivindicaciones: Partículas de cera cargadas con ibuprofeno preparadas a partir de alcohol cetílico

Se cargó agua (1 l) en un cristizador agitado de 1 l equipado con una camisa de termorregulación. La temperatura se ajustó a 55 °C. Se bombeó agua en un bucle de recirculación utilizando una bomba de diafragma (que funciona a 20 l/h) y una celda de flujo ultrasónica de vidrio regulada térmicamente de 60 ml se equipó con una sonda ultrasónica de 20 kHz y 30 mm de diámetro. La sonda se mantuvo en la posición más elevada en la celda de flujo y se cerró/fijó en un punto sin vibraciones (punto cero). La celda de flujo se reguló térmicamente a 55 °C. Se aplicaron ultrasonidos continuos a una potencia de 15 W y una amplitud de 5 µm. Se disolvió ibuprofeno (0,2 g) junto con alcohol cetílico (2 g) en acetona (10 ml). La solución se dispersó en una fase acuosa que consta de 1 l de una solución al 0,3% (p/v) de Tween 80. La solución de acetona se bombeó en la celda de flujo ultrasónica utilizando una segunda entrada en la parte inferior de la celda de flujo a una velocidad de 20 ml/h. La dispersión se enfrió a 5 °C (a una velocidad de 1 °C/min) con sonicación continua. El producto se recogió en forma de suspensión acuosa. La distribución del tamaño de partículas se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 4: Partículas de budesonida por cristalización en emulsión

5 Se cargó heptano (0,75 l) en un cristalizador agitado (250 rpm) de 1 l equipado con una camisa de termorregulación. La temperatura se ajustó a 5 °C. El heptano se bombeó en un bucle de recirculación mediante una bomba de diafragma (que funciona a 20 l/h) y una celda de flujo ultrasónica de vidrio regulada térmicamente de 60 ml se equipó con una sonda ultrasónica de 20 kHz y 30 mm de diámetro. La sonda se mantuvo en la posición más elevada en la celda de flujo y se cerró/fijó en un punto sin vibraciones (punto cero). La celda de flujo se reguló térmicamente a 5 °C. Se aplicaron ultrasonidos continuos a una potencia de 15 W y una amplitud de 5 µm. Se disolvió budesonida (1,5 g) en metanol (100 ml) y a continuación se bombeó en la celda de flujo ultrasónica utilizando una segunda entrada en la parte inferior de la celda de flujo a una velocidad de 20 ml/h. Tras completar la adición de la solución de budesonida, la mezcla se mantuvo en recirculación durante 30 minutos más. El producto microcristalino se aisló mediante secado con ayuda de dióxido de carbono supercrítico (para retirar los disolventes no polares), microfiltración o secado por pulverización. La distribución del tamaño de partículas se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 5: Partículas de budesonida mediante cristalización en emulsión

15 Se cargó agua (800 ml) en un cristalizador agitado de 1 l equipado con una camisa de termorregulación. La temperatura se ajustó a 45 °C. Se bombeó agua en un bucle de recirculación utilizando una bomba de diafragma (que funciona a 20 l/h) y una celda de flujo ultrasónica de vidrio regulada térmicamente de 250 ml se equipó con una sonda ultrasónica de 20 kHz y 30 mm de diámetro y se cerró/fijó en un punto sin vibraciones (punto cero). La celda de flujo se reguló térmicamente a 45 °C. Se aplicaron ultrasonidos continuos a una potencia de 15 W y una amplitud de 5 µm. Se disolvió budesonida (0,8 g) en diclorometano (80 ml). La solución se dispersó en una fase acuosa mantenida a 45 °C que consta de 800 ml de una solución al 0,2% (p/v) de Tween 80. La solución de diclorometano se bombeó en la celda de flujo ultrasónica utilizando una segunda entrada en la parte inferior de la celda de flujo a una velocidad de 20 ml/h. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a 300 rpm con sonicación. El producto se recogió en forma de suspensión acuosa.

25 En la Figura 7 se muestra el análisis del tamaño de partículas por difracción láser de Malvern (Mastersizer 2000) que muestra la distribución del tamaño de partículas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la preparación de partículas cristalinas de al menos un principio activo que comprende la puesta en contacto de una solución saturada de al menos un soluto en un disolvente en una primera corriente fluida con un no disolvente en una segunda corriente fluida en el que la relación de caudales de la segunda corriente fluida:primera corriente fluida es de al menos 20:1, y el no disolvente y el disolvente no son inmiscibles entre sí y el no disolvente contiene un tensioactivo o dispersante, que forma una emulsión o una dispersión de gotitas, en el que dicho soluto se vuelve supersaturado dentro de las gotitas de la emulsión o dispersión así formadas, y someter la emulsión o dispersión a irradiación ultrasónica, en la que al menos un soluto es un principio activo o uno de sus precursores, los ultrasonidos que inducen la nucleación y por tanto la cristalización del al menos un soluto; la recirculación del no disolvente y el soluto en una corriente en continua recirculación; y posteriormente el aislamiento de las partículas cristalinas resultantes.
- 10 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la relación de caudales de la segunda corriente fluida:primera corriente fluida es de al menos 20:1 hasta 1000:1.
- 15 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que la relación de caudales de la segunda corriente fluida:primera corriente fluida es de al menos 20:1 hasta 600:1.
4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la emulsión o dispersión comprende al menos un principio activo o uno de sus precursores, y una sustancia vehículo.
5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la emulsión o dispersión comprende una mezcla de dos principios activos.
- 20 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5 en el que el principio activo se selecciona entre propionato de fluticasona, ibuprofeno y budesonida.
7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la temperatura del no disolvente y disolvente líquidos oscila entre -10 °C y 120 °C y las temperaturas del disolvente y del no disolvente están separadas por una diferencia de temperatura de al menos 5 °C.
- 25 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicha diferencia de temperaturas es de hasta 60 °C.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que dicha diferencia de temperaturas es de hasta 50 °C.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que dicha diferencia de temperaturas es de hasta 30 °C.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la diferencia de temperaturas es de hasta 20 °C.
- 30 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que la diferencia de temperaturas es de hasta 10 °C.
13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la emulsión o dispersión comprende un principio activo o sustancia vehículo adecuados para la terapia de inhalación.

Fig.1.

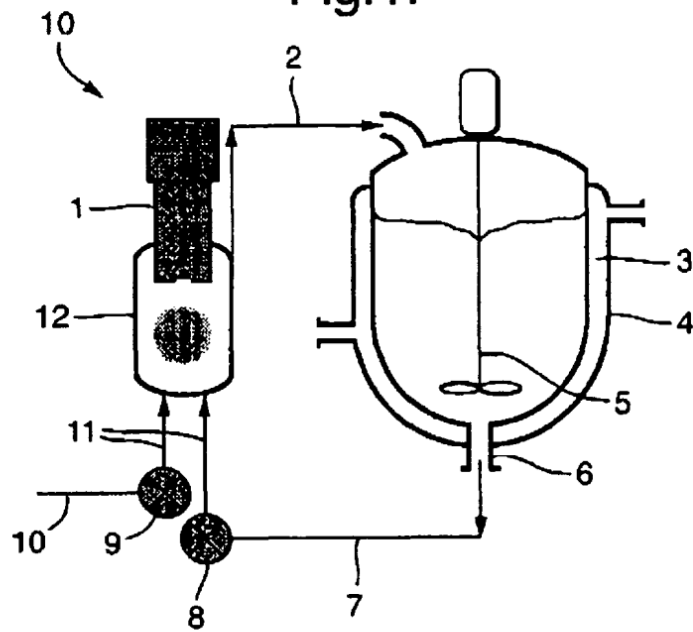
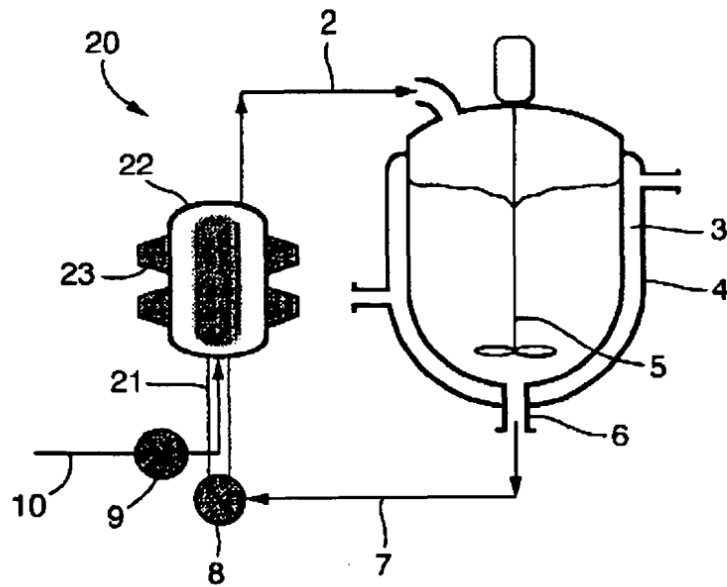


Fig.2.



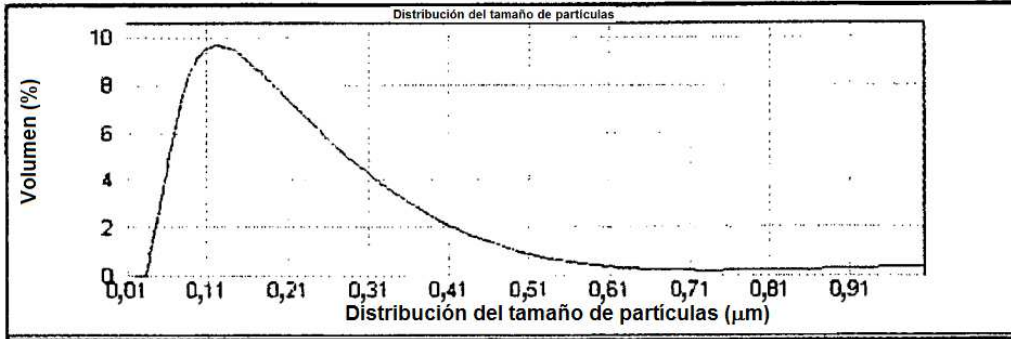


Figura 3: Distribución del tamaño de partículas de ibuprofeno

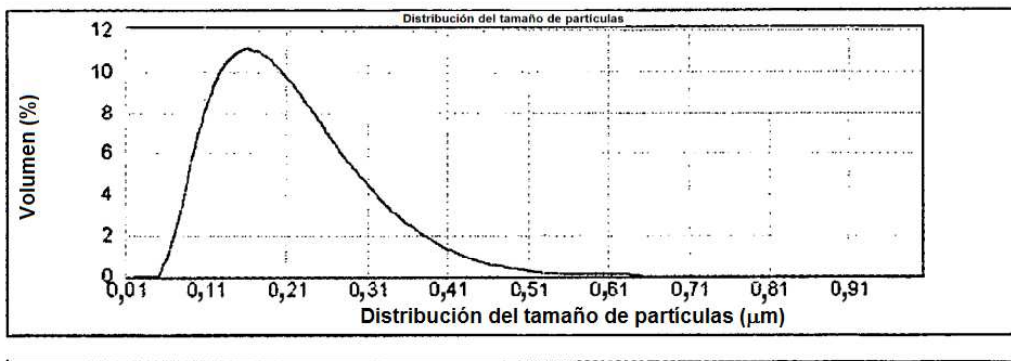


Figura 4: Distribución del tamaño de partículas de propionato de fluticasona

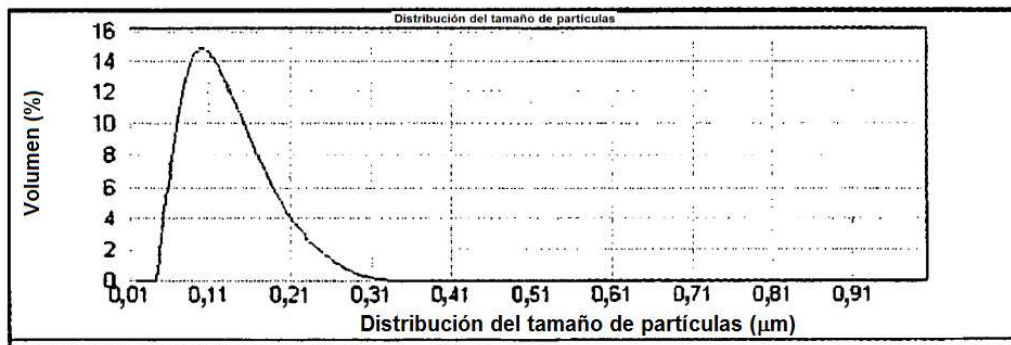


Figura 5: Distribución del tamaño de partículas de cera cargada con ibuprofeno preparadas a partir de alcohol cetílico

Figura 6

DATOS DEL MALVERN

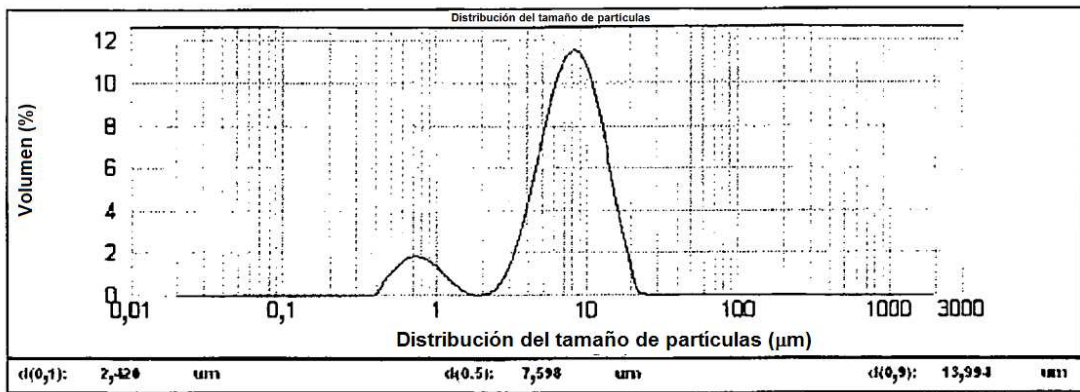


Figura 7

DATOS DEL MALVERN

