

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 699**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**B01J 2/04** (2006.01)

**B01J 2/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2007 E 12157333 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2476412**

54 Título: **Aparato para precipitación de partículas pequeñas de medicamento en recipientes de uso**

30 Prioridad:

**11.10.2006 US 829082 P**

**11.10.2007 US 870554**

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

**02.07.2014**

73 Titular/es:

**CRITITECH, INC. (100.0%)**

**1849 E. 1450 Road**

**Lawrence, KS 66044 , US**

72 Inventor/es:

**RAJEWSKI, ROGER A.;**

**SUBRAMANIAM, BALA y**

**NIU, FENGHUI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 472 699 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**

Aparato para precipitación de partículas pequeñas de medicamento en recipientes de uso

**Campo de la invención**

5 La presente invención se encuentra ampliamente relacionada con métodos mejorados y disponibles comercialmente para la precipitación simultánea de un material (en particular medicamentos) en el interior de una pluralidad de recipientes usando un gas anti-disolvente supercrítico o casi supercrítico tal como dióxido de carbono.

**Descripción de la técnica anterior**

10 La patente de EE.UU. N°. 5.833.891 describe métodos muy mejorados para la precipitación de partículas tales como medicamentos que usan anti-disolventes supercríticos o casi supercríticos. De manera general, los presentes métodos implican técnicas de pulverización en las que se maximiza la tasa de transferencia de masa a la interfase entre las gotitas de pequeño tamaño de la dispersión y el gas anti-disolvente para generar partículas precipitadas muy pequeñas. La presente patente también muestra que los medicamentos también se pueden preparar y administrar a un paciente sin necesidad de transferir el medicamento entre recipientes. Es decir, se lleva a cabo una dispersión/precipitación con anti-disolvente en un recipiente de uso final que posteriormente se sella para permitir posteriormente la extracción de las dosificaciones del medicamento a partir del recipiente de uso. De manera general, la presente técnica implica la precipitación hidrófoba de medicamentos sobre una base semi-continua o por lotes. No obstante, los métodos mostrados para el presente proceso implican el uso de tubos de vidrio largos sellados en un extremo con fritas de vidrio. Dichos tubos con fritas no se encuentran todos disponibles para la producción de medicamentos a nivel comercial, y de este modo las técnicas de frasquito sencillo específicas descritas en la patente N°. 5.833.891 presentan un potencial limitado desde el punto de vista comercial.

20 La patente de EE.UU. N°. 6.620.351 también está relacionada con la formación de nanopartículas que usan anti-disolventes de fluidos supercríticos. En el presente caso, se aplica la dispersión que contiene el material deseado a precipitar sobre o en las proximidades de una superficie de vibración ultrasónica para genera gotas de pequeño tamaño. También se aplica un anti-disolvente en condiciones supercríticas o casi supercríticas en posición adyacente a la superficie de vibración con el fin de precipitar las partículas deseadas. De nuevo, en este caso, el requisito de contacto directo o casi directo entre la superficie de vibración ultrasónica y la dispersión que contiene el material significa que el proceso se no se puede usar de forma eficaz a escala comercial. Esto es debido a que sería necesario tratar los recipientes de forma individual, o sería necesario proporcionar una superficie vibratoria individual para cada recipiente. En cualquier caso, el coste y la complejidad de dicho sistema supondrían un inconveniente material desde el punto de vista de la utilidad del proceso.

**Sumario de la invención**

35 La presente invención soluciona los problemas destacados anteriores y proporciona métodos disponibles comercialmente y muy mejorados que permiten la precipitación simultánea de material disuelto o dispersado en líquidos en el interior de una pluralidad de recipientes individuales o frasquitos usando un gas anti-disolvente en condiciones supercríticas a casi supercríticas. Los métodos son similares a los que se describen en la patente de EE.UU. N°. 5.833.891. El presente método implicar de manera amplia ubicar una pluralidad de recipientes dentro de una cámara común apta para presurizado, estando cada recipiente al menos parcialmente abierto a la atmósfera en el interior de dicha cámara y presentando una cantidad de disolución líquida o dispersión en la misma que contiene el material objeto de precipitación. Posteriormente, se calienta la cámara y se presuriza con los recipientes contenidos en la misma, incluyendo la etapa de introducción del gas anti-disolvente en el interior de la cámara. Cuando existen condiciones apropiadas de presión y temperatura en el interior de la cámara (de manera general, condiciones supercríticas o casi supercríticas para el anti-disolvente escogido), se generan ondas de energía de ultrasonidos en el interior de anti-disolvente con el fin de provocar que el anti-disolvente se mezcle de forma rápida con y disuelva el líquido en su interior y precipite el material en forma de partículas pequeñas.

45 En una realización, cada uno de los recipientes presenta un obturador ajustado de forma estrecha en el interior de su boca durante la etapa de precipitación/eliminación de disolvente. Posteriormente, se sella cada una de las válvulas por medio de la colocación completa de cada uno de los obturadores en el interior de las bocas de los recipientes. Preferentemente, esto se consigue por medio de un aparato de obturación ubicado en el interior de la cámara.

50 Como puede apreciarse, se prefiere que las condiciones de presión y temperatura en el interior de la cámara sean condiciones supercríticas o casi supercríticas para el anti-disolvente, y generalmente son de  $0,7-1,4 T_c$  y de  $0,2-7 P_c$  para el anti-disolvente. De manera más normal, la presión es menor que  $2 P_c$  para una temperatura de cámara concreta. Preferentemente, una vez que se conoce la composición de la disolución o de la dispersión, se pueden llevar a cabo experimentos para adivinar las condiciones óptimas de presión y temperatura que producen una mezcla máxima entre en anti-disolvente y la disolución o dispersión, al tiempo que se evita el desbordamiento de líquido en de los recipientes individuales.

Se escogen los anti-disolventes preferidos entre el grupo formado por dióxido de carbono, propano, butano, etano,

- isobutano, óxido nitroso, hexafluoruro de azufre, trifluorometano, xenón y sus mezclas. De manera general, el dióxido de carbono es el anti-disolvente sencillo más preferido. Preferentemente, las composiciones tratadas en la invención son disoluciones comunes preparadas a partir de un disolvente y un soluto que comprenden un material objeto de precipitación. De manera alternativa, la composición puede ser una dispersión con un dispersante que comprende el material objeto de precipitación. De manera normal, la disolución o dispersión deben contener al menos 5 % en peso de soluto o de dispersante, más preferentemente al menos 50 % en peso de soluto o dispersante, y del modo más preferido al menos aproximadamente 90 % de soluto o dispersante. La disolución o dispersión también puede contener otros ingredientes auxiliares tales como adyuvantes (en el caso de medicamentos), excipientes, agentes tensioactivos, expansores, aglutinantes y similares.
- Las ondas de energía ultrasónica se generan preferiblemente mediante el uso de una sonda de ultrasonidos ubicada en el interior de la cámara en una posición relativamente distante de los recipientes individuales. Se ha comprobado que incluso cuando los recipientes se encuentran parcialmente obturados, las ondas de ultrasonidos aún así penetran en los recipientes para mezclarse con el líquido contenido en el interior y provocar la precipitación de las partículas. Los materiales precipitados pueden adoptar varias formas, por ejemplo, partículas cristalinas puras o no cristalinas del material o de la torta que contiene el material junto con uno o más ingredientes auxiliares.
- En una realización, el material resultante se encuentra en forma de partículas que presentan un diámetro medio de 0,1-10  $\mu\text{m}$  y más preferentemente de hasta 0,6  $\mu\text{m}$ .

### Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 es una representación esquemática de un aparato de precipitación útil en la presente invención;
- La Figura 2 es una vista esquemática de un recipiente de presión que forma una parte del aparato de la Figura 1, que ilustra una pluralidad de recipientes abiertos en el interior, conteniendo cada uno una cantidad de una dispersión líquida que incluye el material objeto de precipitación; y
- La Figura 3 es una vista similar a la de la Figura 2, pero que ilustra los recipientes después de la precipitación de las partículas del interior y el cierre completo de los recipientes.

### Descripción detallada de la realización preferida

- Volviendo a los dibujos, con más detalle, y inicialmente a la Figura 1, se representa un aparato de precipitación ejemplar útil en el contexto de la invención generalmente por medio del número 10. Hablando en sentido amplio, el aparato 10 incluye una cámara 12 de alta presión equipada con un transductor de ultrasonidos 14, un sistema 16 para la introducción de un anti-disolvente en el interior de la cámara 12 y un sistema de ensayo 18.
- En una realización, la cámara 12 es un recipiente metálico de pie de un volumen apropiado (por ejemplo, 6 l) que tiene dos ventanas de observación (no mostradas). La cámara también incluye una cubierta interna 20 adaptada para albergar una pluralidad de recipientes o frasquitos 22. De manera adicional, un mecanismo de obturación 24 se encuentra situado por encima de la cubierta 20 con los fines objeto de descripción. El transductor 14 incluye un transductor 26 de ultrasonidos externo acoplado de forma operativa con una sonda 28 en el interior de la cámara 12.
- El sistema de anti-disolvente 16 incluye un cilindro de gas 30 diseñado para albergar un suministro de gas de anti-disolvente, con una tubería 32 que tiene válvulas 34 y 36 y un dispositivo 38 de recogida de humedad interpuesto entre ellas. Como se muestra, la tubería 32 intersecta un conducto de salida 40 que procede de la cámara 12. Una tubería de derivación 42 se extiende desde la válvula 34 hasta la parte inferior de la cámara 12, y una tubería de suministro 44 se extiende desde la válvula 36 hasta una bomba de refuerzo 46; la tubería 44 también está equipada con un filtro 48 y un indicador de presión 50. El rendimiento de la bomba 46 es proporcionado a través de la tubería 52 que tiene un tanque de sobrecarga 54 de 4,5 l, una válvula 56 e indicadores 58 y 60 de temperatura y presión en el interior. Como se muestra, la tubería 52 se encuentra acoplada con la base de la cámara 12 para el suministro de gas de anti-disolvente al interior de la cámara. Una tubería de aire 62 que tiene una válvula 64 en el interior también se encuentra acoplada con la bomba 46.
- De manera operativa, una válvula de seguridad 66 se encuentra acoplada con un conducto 40 y tiene una purga 68. Los indicadores de presión y temperatura 70 y 72 se encuentran acoplados respectivamente con el conducto 40 y la cámara 12.
- El sistema 18 es opcional y comprende un cilindro de gas 74 acoplado con una tubería 76 que tiene una válvula 78 en el interior. Normalmente, el cilindro 74 alberga un suministro de nitrógeno que se usa para evaluar la integridad frente a fugas de la cámara 12 y de los componentes asociados, antes de su uso actual.
- Los recipientes 22 con completamente convencionales y, con fines ilustrativos, se muestran con bocas abiertas 80, y obturadores 82 ajustados estrechamente dentro de las bocas 80 de manera que el interior de los recipientes comunica con la atmósfera del interior de la cámara 12. Como se muestra, cada válvula contiene una cantidad 84 de una disolución líquida o dispersión que tiene en su interior el material objeto de precipitación. Tras la precipitación (Figura 3), una cantidad 86 de material precipitado se encuentra presente en cada uno de los recipientes 22.

Se ilustra de forma esquemática el dispositivo de obturación 24 y contiene un colector común 88 con una serie de émbolos 90 recíprocos dependientes, situados respectivamente por encima de cada obturador 82. Los émbolos 90 se operan para engranar los respectivos obturadores 82 con el fin de sellar por completo éstos últimos en el interior de las bocas de recipiente 80 como se ilustra en la Figura 3.

5 Durante el uso del aparato 10, en primer lugar se calienta este último hasta una temperatura especificada usando una toma de calentamiento convencional acoplada con un controlador (no mostrado). Posteriormente, se somete a ensayo todo el sistema en cuanto a fugas usando el sistema de nitrógeno 18. Tras el ensayo, se coloca una pluralidad de recipientes 22, presentando cada uno de ellos una cantidad 84 de disolución líquida o dispersión, sobre la cubierta 20 por debajo de los émbolos individuales 90. Los recipientes 22 se obturan parcialmente como se  
10 observa en la Figura 2, de manera que el interior de los recipientes comunique con la atmósfera de la cámara. En este momento, se presuriza la cámara 12 mediante la introducción de un gas anti-disolvente desde el cilindro 30 en el interior del recipiente 16. Esto implica la apertura de las válvulas 34, 36 y 56 para permitir que el anti-disolvente fluya a través del filtro 48, la bomba de refuerzo 46 y el tanque de sobrecarga 54 hacia el interior del recipiente. El gas de anti-disolvente es reciclado a través del conducto 40 y las tuberías 32, 44 y 52 y la humedad es retirada por  
15 medio del dispositivo de recogida 38.

Una vez que el recipiente 12 se encuentra completamente presurizado y las condiciones de temperatura y presión en el interior han alcanzado los niveles estabilizados deseados para el anti-disolvente empleado, el dispositivo 14 se acciona con el fin de generar ondas de energía de ultrasonidos en el interior del anti-disolvente en la cámara 12. Estas ondas se propagan por todo el interior de la cámara y pasan al interior de los recipientes individuales 22 a  
20 través de los obturadores 82 acoplados de manera firme. Esto da lugar a una mezcla intensa del anti-disolvente o de la disolución o dispersión en el interior de cada uno de los recipientes 20 de manera que las disoluciones o dispersiones se vuelven sobresaturadas y el soluto o el dispersante son extraídos de forma selectiva en el interior del anti-disolvente. Esto provoca la precipitación del material en el interior de los recipientes. El material precipitado puede adoptar varias formas, incluyen partículas pequeñas en forma cristalina o forma no cristalina y una masa de fase amorfa. Si se usan ingredientes auxiliares, de manera general, estos precipitan junto con el ingrediente activo.  
25 Durante la presente etapa, se mantienen con precaución las condiciones de temperatura y presión con el fin de eliminar la posibilidad de desbordamiento del líquido en los recipientes 22 con la consiguiente pérdida de material.

Una vez que el material ha precipitado por completo, se deja el dispositivo 14 operar durante un período de 60-90 minutos en anti-disolvente que fluye a través de la cámara 12 y se purga a través de la purga 68. Esto garantiza la  
30 retirada de todo el disolvente líquido residual o medio de dispersión de los recipientes. Posteriormente, se drena al anti-disolvente a presión elevada desde la cámara 12 a través de la purga 68 y se enfría el recipiente hasta temperatura ambiente. En este momento, se emplea el aparato de obturación 24 para obtura por completo cada una de las válvulas 82 (Figura 3) con el fin de completar el proceso. Si se desea, posteriormente se puede lavar el sistema por medio del accionamiento de la válvula 34 hasta la tubería 42 y dirigiendo el fluido nuevo tal como CO<sub>2</sub> u otro gas inerte hasta el interior de la cámara 12. Preferentemente, el fluido es estéril.  
35

Los siguientes ejemplos explican técnicas preferidas para la precipitación de partículas de material de acuerdo con la invención. No obstante, debe entenderse, que estos ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y nada de los mismos debe tomarse como limitación del alcance total de la invención.

40 En los ejemplos 1-3 siguientes, se investigó la precipitación liófila de acetaminofeno, ibuprofeno, hidrocortisona, fenitoína e insulina usando un anti-disolvente de CO<sub>2</sub> supercrítico y energía de ultrasonidos, usando un aparato del tipo que se ilustra en la Figura 1.

El aparato de precipitación 10 incluyó una cámara 12 de 6 l de alta presión junto con un dispositivo 14 transductor de ultrasonidos unido a la parte superior en el interior de la cámara. Se proporcionaron dos ventanas de observación en las paredes de la cámara para permitir la inspección visual del proceso. Se ubicó una plataforma 20, con un tamaño  
45 para albergar 10 recipientes 22 pequeños en la parte inferior de la cámara, en aproximadamente la base de las ventanas de observación. Se usó un tanque de sobrecarga 54 de 4,5 l para controlar la fluctuación del flujo de CO<sub>2</sub> desde la bomba 46 de CO<sub>2</sub> y se usó un dispositivo 38 de recogida de humedad con un desecador para mantener el sistema sin humedad. La máxima presión permitida para el sistema fue de aproximadamente 13,79 MPa (2.000 psi) a una temperatura de hasta 70°C.

50 En un experimento típico de liofilización, se cargó un número de recipientes 22, cada uno contenía un fármaco en disolución, sobre la plataforma 20 en el interior de la cámara 12. Se calentó la cámara hasta una temperatura dada, y se sometió el sistema completo a ensayo de fugas usando un sistema 18 de ensayo de gas de nitrógeno. Se usó un soporte lógico de programa LabView para controlar y registrar las temperaturas y presiones durante el proceso de liofilización/precipitación.

55 Tras el ensayo de fuga de nitrógeno, se presurizó la cámara 12 hasta una presión dada con CO<sub>2</sub>. Cuando se lograron unos valores de referencia de temperatura y presión y su estabilización, se accionó el dispositivo 14 transductor de ultrasonidos para llevar a cabo la mezcla intensa de la disolución de fármaco con CO<sub>2</sub> en el interior de los recipientes 22. Se controlaron la presión, la temperatura y la energía de ultrasonidos con el fin de evitar el desbordamiento de las disoluciones de fármaco expandidas desde los recipientes. Se comprobó que se podían

determinar los valores preferidos de presión y temperatura en base al disolvente particular usado en el sistema. Una vez que se observó la precipitación del fármaco y que se había producido la extracción del disolvente al interior de la fase densa de CO<sub>2</sub>, se mantuvieron los parámetros del sistema (energía de ultrasonidos, temperatura, presión, flujo de CO<sub>2</sub>) durante un período adicional de 60-90 minutos con el fin de retirar el disolvente residual de los recipientes. Preferentemente, a continuación se lavó la cámara 12 con CO<sub>2</sub> adicional para retirar el disolvente evaporado, y para llevar a cabo el secado de cualquier disolvente residual a partir del fármaco. Posteriormente, se despresurizó con precaución la cámara 12, se recuperaron los recipientes que contenían los fármacos precipitados y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Los parámetros experimentales específicos se muestran a continuación.

*Ejemplo 1 - Primer Experimento de Precipitación Liófila Usando un Dispositivo de Ultrasonidos*

10 Se prepararon disoluciones de fármaco de concentraciones variables en etanol de acuerdo con la tabla siguiente.

Recipiente	Fármaco	Concentración mg/ml, etanol	Cantidad de fármaco, mg
1	Acetaminofeno	50	99
2	Acetaminofeno	90	179
3	Acetaminofeno	30	61
4	Ibuprofeno	50	105

Se transfirieron 2 ml de cada disolución de ensayo al interior de un recipiente. Se transfirieron los recipientes a la plataforma del interior de la cámara. Posteriormente, se presurizó la cámara hasta 8,27 MPa (1200 psi) usando CO<sub>2</sub>, y se calentó la cámara hasta 62-66°C para establecer condiciones supercríticas. A continuación, se accionó el transductor de ultrasonidos hasta 15-70 % de potencia durante aproximadamente 38 minutos, período de tiempo durante el cual se observó la precipitación del fármaco. Se mantuvo la potencia en aproximadamente 50 % durante 52 minutos adicionales para retirar el etanol residual del fármaco. Los resultados se muestran a continuación.

15

Recipiente	Fármaco	Tiempo de evaporación, min	Pérdida de peso, % en peso
1	Acetaminofeno	38	5,1
2	Acetaminofeno	38	2,2
3	Acetaminofeno	30	6,6
4	Ibuprofeno	N/A	N/A

A partir del presente experimento, se determinó que el tiempo de secado de la disolución de fármaco se encuentra únicamente ligeramente relacionado con la concentración de fármaco, si es que existe relación alguna.

*Ejemplo 2 - Segundo Experimento de Precipitación Liófila Usando un Dispositivo de Ultrasonidos*

20 Se prepararon disoluciones de fármaco de concentraciones variables en etanol o hexafluoro-2-propanal (HFIP) de acuerdo con la tabla siguiente.

Recipiente	Fármaco	Concentración mg/ml, etanol	Cantidad de fármaco, mg de fármaco/ml de disolvente
1	Acetaminofeno	104	104/1
2	Acetaminofeno	100	58/0,58
3	Hidrocortisona	12,5	25/2
4	Acetaminofeno	68	17/0,25
5	Fenitoína	13,6	27/2
6	Insulina	29 (en HFIP)	9/0,3

Se transfirieron cantidades variables de cada disolución de fármaco de acuerdo con la tabla anterior a recipientes designados. Posteriormente, se colocaron los recipientes sobre la plataforma de la cámara. Se presurizó la cámara hasta 8,27 MPa (1200 psi) usando CO<sub>2</sub>, y se calentó la cámara hasta aproximadamente 50°C para establecer condiciones supercríticas. A continuación, se accionó el transductor de ultrasonidos hasta aproximadamente 15-40 % de potencia durante aproximadamente 60 minutos, período de tiempo durante el cual se observó la precipitación del fármaco y se evaporó el disolvente al interior de CO<sub>2</sub>. Se mantuvo la energía a 40-50 % durante 90 minutos adicionales para retirar el disolvente residual del fármaco hasta el secado. Los resultados se muestran a continuación.

25

Recipiente	Fármaco	Tiempo de evaporación, min	Pérdida de peso, % en peso
1	Acetaminofeno	60	6,1
2	Acetaminofeno	60	3,4
3	Hidrocortisona	60	5,6
4	Acetaminofeno	60	4,1
5	Fenitoína	60	11
6	Insulina	60	0

A partir del presente experimento, se determinó que la insulina se expandía fácilmente y se observó algo de precipitación incluso antes de encender el transductor de ultrasonidos. Se observó que acetaminofeno precipita en forma de cristales y que fenitoína precipita en forma de cristales con forma de aguja.

*Ejemplo 3 - Tercer Experimento Lióforo Usando un Dispositivo de Ultrasonidos*

- 5 Se prepararon disoluciones de fármaco de concentraciones variables en etanol o HFIP de acuerdo con la tabla siguiente.

Recipiente	Fármaco	Concentración mg/ml, etanol	Cantidad de fármaco, mg de fármaco/ml de disolvente
1	Acetaminofeno	100	27/0,27
2	Fenitoína	14	13/0,9
3	Insulina	34 (en HFIP)	17/0,5

- 10 Se transfirieron cantidades variables de cada disolución de fármaco de acuerdo con la tabla anterior a recipientes designados. Se transfirieron los recipientes a la plataforma en el interior de la cámara. Se presurizó la cámara hasta 8,27 MPa (1200 psi) usando CO<sub>2</sub>, y se calentó el recipiente hasta aproximadamente 50°C para establecer condiciones supercríticas. Se programó el generador de ultrasonidos para estar encendido durante 1 segundo, apagado durante 2 segundos, y se aumentó de manera incremental la potencia hasta que el fármaco se precipitó de forma completa, y el disolvente se hubo evaporado. El suministro de potencia fue a 15 % durante aproximadamente 10 minutos, aumentó hasta 20 % durante aproximadamente 65 minutos, aumentó hasta 24 % durante aproximadamente 35 minutos, aumentó hasta 28 % durante 40 minutos y finalmente aumentó hasta 30 % durante aproximadamente 185 minutos, durante un total de 5 horas y 30 minutos para completar el proceso. Posteriormente, se mantuvo la potencia en aproximadamente 40 % durante otros 50 minutos adicionales para retirar el disolvente adicional del fármaco hasta producir el secado. Los resultados se muestran a continuación.

Recipiente	Fármaco	Tiempo de evaporación, min	Pérdida de peso, % en peso
1	Acetaminofeno	110	3,8
2	Fenitoína	330	N/A
3	Insulina	330	N/A

- 20 Se observó que las partículas de fármaco precipitadas a partir del presente experimento eran más grandes en cuanto a tamaño que las partículas producidas en los dos experimentos previos. En particular, se observó que la insulina era mucho más grande como precipitado en el experimento tres que en el experimento dos. A partir de esto, se concluyó que el tiempo de procesado se encuentra correlacionado con el tamaño de partícula. De este modo, tiempos de procesado más cortos dan como resultado un menor tamaño de partícula de fármaco.

A partir del siguiente ejemplo, se ilustran las ventajas importantes de la presente invención con respecto a la mezcla mecánica convencional.

- 25 *Ejemplo 4 - Precipitación Liófora Usando una Plataforma de Mezcla Accionada con Aire*

- 30 En el presente experimento, se empleó un agitador accionado con aire en un intento de llevar a cabo la precipitación liófora en un medio de CO<sub>2</sub> supercrítico por medio de mezcla mecánica. Se ubicó la plataforma en la cámara de alta presión en aproximadamente la base de las ventanas de observación y se colocaron los recipientes que contenían la disolución de fármaco sobre la plataforma. Se usó aire comprimido para agitar la plataforma en un plano horizontal de manera que los contenidos del recipiente formaron un remolino sin producirse el desbordamiento debido al movimiento.

## ES 2 472 699 T3

5 Se llenaron cada uno de los dos recipientes por separado con 1 ml de disolución de fármaco saturada y se colocaron sobre la plataforma de mezcla en el recipiente. En primero recipiente contenía fenitoína en acetona y el segundo recipiente contenía hidrocortisona en acetona. Se varió la temperatura del recipiente entre 36 y 63°C y se presurizó el recipiente con CO<sub>2</sub> hasta condiciones supercríticas o casi supercríticas, aproximadamente 6,27-8,27 MPa (910-1.200 psi). El tiempo de agitación requerido para precipitar los fármacos fue de hasta cuarenta y cuatro horas (44).

10 El experimento inicial mostró que el nivel de disolución saturada de fármaco y acetona permaneció virtualmente igual incluso tras agitación mecánica durante aproximadamente 4-5 horas. Se observó un menisco transparente entre el CO<sub>2</sub> y la disolución de fármaco a temperaturas más elevadas de 48-63°C, no se observó menisco transparente a temperaturas más bajas de aproximadamente 36-42°C. No obstante, incluso tras 42-44 h, únicamente 1 ml de disolvente se había evaporado, incluso a temperaturas más elevadas.

A partir de esto se concluyó que no se pudo alterar de manera suficiente la interfase disolución de fármaco/CO<sub>2</sub> por parte de la agitación mecánica para provocar la mezcla intensa entre las dos fases, y existen serias limitaciones de transporte para la difusión del disolvente hacia el interior de la fase de CO<sub>2</sub>.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Un aparato (10) para precipitación simultánea de material dentro de una pluralidad de recipientes (22) que usa un gas anti-disolvente, comprendiendo dicho aparato (10):
- 5 una cámara apta para presurizado (12) que contiene una pluralidad de recipientes (22) dentro de ella, estando cada uno de los recipientes (22) al menos parcialmente abierto a la atmósfera dentro de la cámara (12) y teniendo la capacidad de tener una cantidad de líquido en el interior que contiene el material objeto de precipitación;
- un sistema para introducir un gas anti-disolvente en la cámara(12);
- medios de calentamiento y de presurización para establecer condiciones de temperatura y presión dentro de dicha cámara (12) que son condiciones supercríticas o casi supercríticas para dicho gas anti-disolvente, formando de este modo un anti-disolvente supercrítico o casi supercrítico, respectivamente;
- 10 un dispositivo transductor de ultrasonidos (14) que tiene una sonda (28) acoplada para poder operar, ubicada en el interior de dicha cámara (12), estando dicha sonda (28) lejos de los recipientes (22), para generar ondas de energía de ultrasonidos dentro de dicho anti-disolvente supercrítico o casi supercrítico cuando está en dicha cámara (12) y para propagar dichas ondas en dicho anti-disolvente supercrítico o casi supercrítico en el interior de dicha cámara (12) y hacia el interior de dichos recipientes (22), con el fin de mezclar dicho líquido y dicho anti-disolvente supercrítico o casi supercrítico, supersaturar el líquido con el material que va a precipitar, disolver el líquido en el anti-disolvente supercrítico o casi supercrítico, y precipitar el material en forma de partículas en dichos recipientes (22); y
- 15 una purga (68) para retirar dicho anti-disolvente supercrítico o casi supercrítico y el líquido de dicha cámara (12) y dichos recipientes (22), dejando de este modo dichas partículas en dichos recipientes (22).
2. El aparato (10) de la reivindicación 1, en el que cada uno de dichos recipientes (22) presenta un obturador (82) acoplado de manera firme dentro de una boca (80).
3. El aparato (10) de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además un mecanismo de obturación (24) situado dentro de dicha cámara (12).
- 25 4. El aparato (10) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el sistema (16) para introducir gas anti-disolvente comprende un cilindro de gas (36) con una tubería (32) que tiene válvulas (34) y (36) y un dispositivo (38) de recogida de humedad interpuesto entre ellas.
5. El aparato (10) de la reivindicación 4, que comprende además un conducto de salida (40) que procede de la cámara (12) y corta con la tubería (32).
- 30 6. El aparato (10) de la reivindicación 5, que comprende además una tubería de derivación (42) que se extiende desde la válvula (34) hasta la parte inferior de dicha cámara (12), y una tubería de suministro (44) que se extiende desde la válvula (36) hasta una bomba de refuerzo (46).
7. El aparato (10) de la reivindicación 6, en el que la tubería (44) también está equipada con un filtro (48) y un indicador de presión (50).
- 35 8. El aparato (10) de la reivindicación 6, en el que a la salida de la bomba (46) está la tubería (52) que tiene un tanque de sobrecarga (54) de 4,5 l, una válvula (56), indicador de temperatura (58) e indicador de presión (60), y donde la tubería (52) se encuentra acoplada con la base de la cámara (12) para el suministro de gas de anti-disolvente al interior de la cámara (12).
- 40 9. El aparato (10) de la reivindicación 8, en el que una tubería de aire (62) que tiene una válvula (64) en el interior también se encuentra acoplada con la bomba (46).
10. El aparato (10) de la reivindicación 5, que comprende además una válvula de seguridad (66) que se encuentra acoplada con el conducto (40) y que tiene una purga (68).
11. El aparato (10) de la reivindicación 10, que comprende además un indicador de presión (70) y un indicador de temperatura (72) acoplado con el conducto (40) y la cámara (12).
- 45 12. El aparato (10) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un sistema de ensayo (18) que comprende un cilindro de gas (74) acoplado con una tubería (76) que tiene una válvula (78) en el interior, en el que el cilindro (74) alberga un suministro de nitrógeno que se usa para evaluar la integridad frente a fugas de la cámara 12 y de los componentes asociados, antes de su uso actual.
- 50 13. El aparato (10) de la reivindicación 3, en el que el dispositivo de obturación (24) contiene un colector común (88) con una serie de émbolos (90) recíprocos dependientes, situados respectivamente por

encima de cada obturador (82) siendo los émbolos (90) operables para engranar los respectivos obturadores (82) para sellar por completo éstos últimos en el interior de las bocas de recipiente (80).

14. El aparato (10) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende dos ventanas de observación provistas en las paredes de la cámara para permitir la inspección visual del proceso.

5 15. El aparato (10) de la reivindicación 14, que además comprende una plataforma (20) con un tamaño para sujetar 10 pequeños recipientes (22), donde la plataforma está situada en la parte inferior de la cámara (12) en aproximadamente la base de las ventanas de observación.

16. El aparato (10) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un de sobrecarga de 4,5l (54) usado para controlar la fluctuación del flujo de anti-disolvente desde la bomba (46).

10

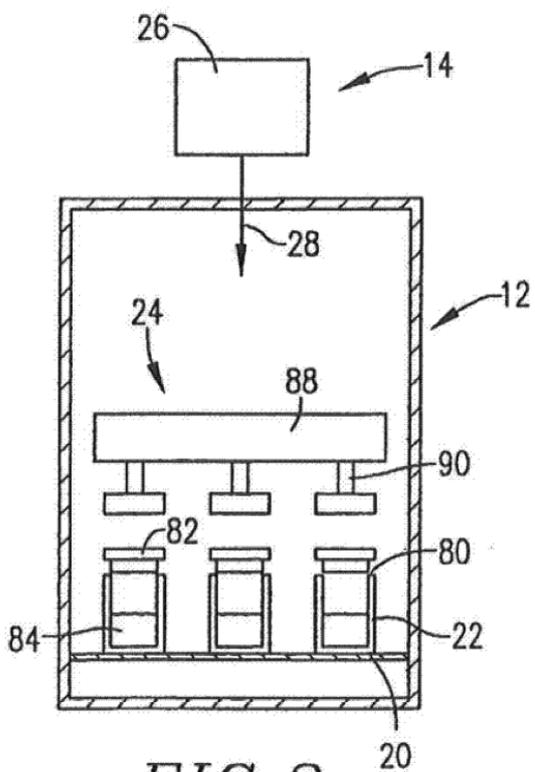
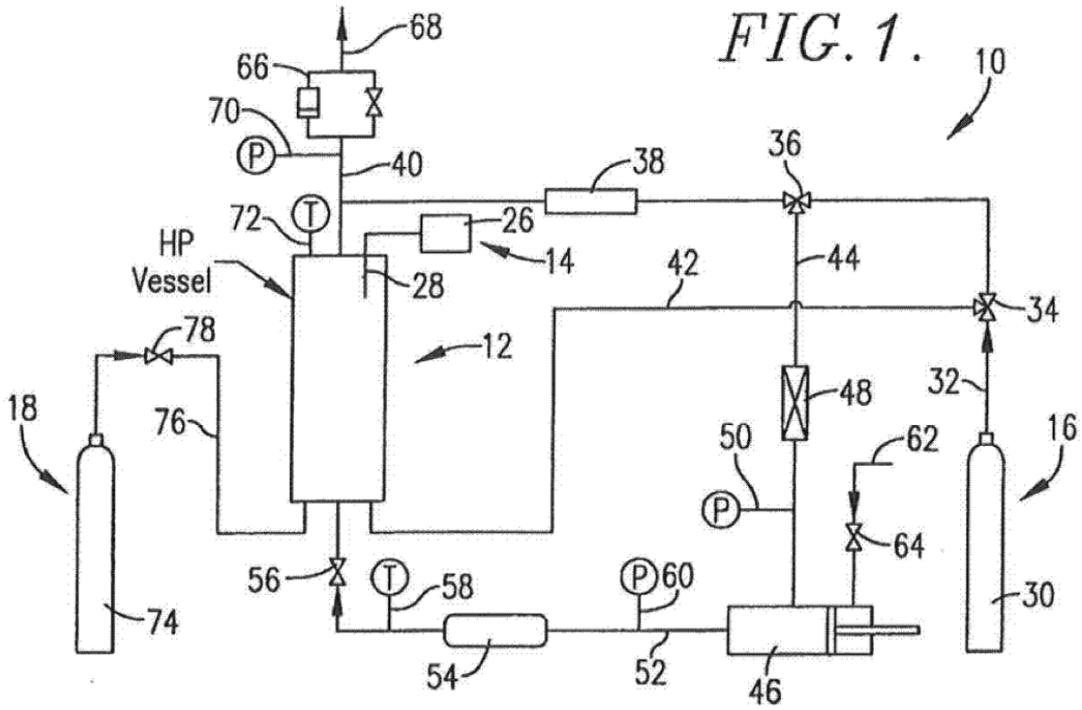


FIG. 2.

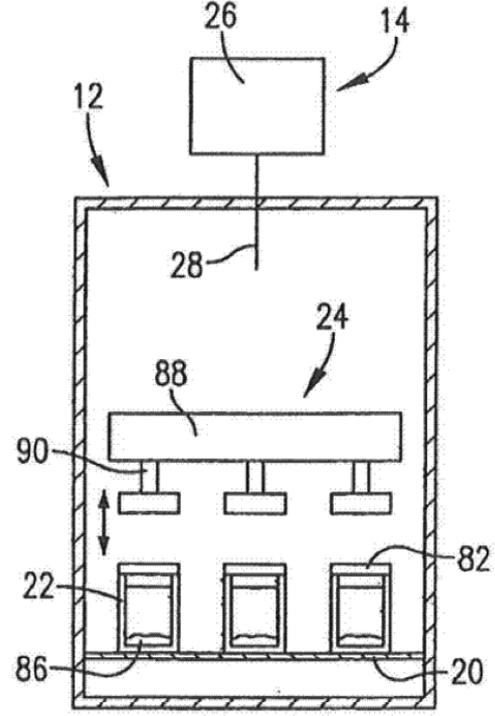


FIG. 3.