

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 384**

51 Int. Cl.:

**B05D 1/02** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/51** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2010 E 10714898 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2419088**

54 Título: **Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden partículas finas de sustancia activa**

30 Prioridad:

**31.03.2009 FR 0901578**

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

**27.11.2015**

73 Titular/es:

**STANIPHARM (100.0%)  
5, Rue Jacques Monod  
54250 Champigneulle, FR**

72 Inventor/es:

**DESCHAMPS, FRANTZ;  
JUNG, JENNIFER y  
LEBOEUF, FABRICE**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 552 384 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

Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden partículas finas de sustancia activa

La presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o varios principios activos bajo la forma de partículas finas.

- 5 Más particularmente, la presente invención tiene por objeto un procedimiento de producción de composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden partículas micrónicas o submicrónicas de principio activo, preferiblemente partículas cristalinas, dispersadas en la superficie y/o en el seno de polvos de excipientes farmacéuticos.

Estado del arte anterior

- 10 Numerosas sustancias activas, particularmente de interés farmacéutico humano o veterinario, presentan una muy baja solubilidad en el agua y en los líquidos biológicos acuosos. Esta característica induce una biodisponibilidad muy baja a menudo fuertemente variable. La muy baja solubilidad de estos principios activos constituye un obstáculo importante para su evaluación preclínica luego clínica, y naturalmente para su utilización en fines terapéuticos. Numerosas sustancias activas no pueden así ser administradas eficazmente con la ayuda de formas farmacéuticas usuales por vía oral, vía de administración la más corriente para la cual la absorción del principio activo exigen en primer lugar la disolución de la dosis terapéutica en los fluidos gastrointestinales, o aún por otras vías de administración como vía intravenosa por la cual se utiliza de manera corriente soluciones del principio activo en vehículos acuosos.

- 20 Técnicas variadas han sido estudiadas para producir formas farmacéuticas que permitan administrar principios activos poco solubles. Se pueden citar por ejemplo las técnicas de formulación que consisten en producir soluciones micelares, dispersiones sólidas en las cuales la sustancia activa está dispersa en el seno de una matriz hidrosoluble, los complejos de asociación entre la sustancia activa y las ciclodextrinas, formulaciones lipídicas como los sistemas autoémulsionantes, nanopartículas de lípidos sólidos, nanocápsulas lipídicas y liposomas. Si bien es utilizado por algunas formas farmacéuticas comerciales, estas técnicas de formulación son a menudo complejas, utilizando múltiples etapas de fabricación, que utilizan muy a menudo solventes orgánicos o excipientes que pueden poseer problemas de toxicidad y pueden necesitar el recurso para condiciones de operación severas (temperatura, cizallamiento) que pueden tener un efecto deletéreo sobre la estabilidad química o física del principio activo.

- 25 Al lado de estas técnicas de formulación, una aproximación a menudo eficaz consiste en reducir el tamaño de las partículas de sustancia activa con el fin de aumentar la velocidad de disolución en los fluidos biológicos. Numerosas formas farmacéuticas comerciales que contienen partículas micrónicas de principio activo, es decir partículas de algunos micrómetros obtenidos por ejemplo por procedimientos de triturado en seco como el triturado con chorro de aire. Como se presenta en una reciente revisión de F. Kesiosoglou et al. ("Nanosizing-Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation", publicado en *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 59, pp. 631-644, 2007), la producción de nanopartículas de sustancias activas, también denominadas partículas submicrónicas, es un campo que conoce un fuerte y reciente desarrollo, particularmente porque se ha demostrado que la reducción del tamaño de las partículas del principio activo a algunos centenares de nanómetros puede permitir aumentar la velocidad de disolución con ganancias muy elevadas como las obtenidas con partículas micronizadas de algunos micrómetros en razón del efecto del fuerte aumento de superficie específica como se describe por la ecuación de Nernst-Brunner/Noyes-Whitney, pero también en razón de un aumento teórico de la solubilidad con saturación para los tamaños de algunas decenas o centenares de nanómetros como se describe por la ecuación de Freundlich y Ostwald.

- 30 Los procedimientos de obtención de nanopartículas de sustancias activas utilizadas para producir formas farmacéuticas comerciales son procedimientos en vía húmeda de homogeneización a alta presión o de nanotriturado con la ayuda de un triturador de bolas agitadas. Se conoce la utilización de estas técnicas para la producción de dos medicamentos, el Triglide™ y el TriCor®, estos dos medicamentos administrados por vía oral siendo formas farmacéuticas que contienen nanopartículas de fenofibrato. Estos procedimientos mecánicos conducen a la obtención de una dispersión de nanopartículas sólidas de sustancias activas en un líquido. Este líquido está corrientemente constituido de un medio acuoso que contiene uno o varios agentes de estabilización de manera que evita la formación de agregados y una separación de fase. La selección de los excipientes permite prevenir la aglomeración de nanopartículas o de dominar el crecimiento de partículas por maduración de Ostwald constituye una labor empírica pesada y compleja. Además, estos excipientes deben necesariamente ser seleccionados entre los excipientes farmacéuticos de estatus reglamentario adaptado. Por una vía de administración como la vía parenteral, la baja cantidad de excipientes farmacéuticos disponibles puede conducir a un desarrollo muy difícil de estas formulaciones.

- 50 Aunque el almacenamiento por cortas duraciones de dispersiones de partículas finas en un vehículo acuoso puede ser difícil en razón de problemas de estabilidad física o microbiológica, las suspensiones de nanopartículas producidas por los procedimientos mecánicos anteriormente mencionados son a veces utilizadas en estado puro para pruebas preclínicas o incluso para los primeros ensayos clínicos. En cambio, las dispersiones acuosas de

nanopartículas de sustancias activas deben ser convertidas en formas secas de manera que se obtenga una forma farmacéutica comercial de uso fácil y de estabilidad aceptable. Esta conversión puede ser efectuada con la ayuda de procedimientos usuales de secado, como por ejemplo el secado por atomización o las técnicas de lecho de aire fluidizado. El desarrollo de estas formulaciones secas es a menudo muy compleja pues es necesario poner a punto una forma seca redispersable, es decir que permitan después de la administración oral o reconstitución en un medio acuoso retomar una dispersión de nanopartículas de características idénticas a las presentes antes del secado, lo que hace necesario a menudo el recurso con numerosos excipientes de formulación. La producción de formas farmacéuticas comerciales a partir de dispersiones de nanopartículas de sustancia activa en un líquido demanda por lo tanto un trabajo de desarrollo pesado y largamente empírico y conduce a un procedimiento global de fabricación del medicamento complejo y se hace necesario múltiples etapas que pueden tener un efecto deletéreo en la estabilidad química o física del principio activo y los resultados de la formulación.

Con miras a producir partículas finas de sustancias activas, los procedimientos de fabricación o de cristalización de estas sustancias previamente puestas en solución son igualmente conocidas. En complemento de la cristalización a partir de soluciones en un solvente orgánico que puede poseer numerosos problemas para sustancias activas destinadas a la administración en el hombre, la precipitación de sustancias activas a partir de una solución en un fluido supercrítico se ha estudiado desde hace una veintena de años para producir polvos de principios activos como se presenta en la revisión de J. Jung et al. ("Particle Design using Supercritical Fluids: Literature and Patent Survey", publicado en Journal of Supercritical Fluids Vol. 20, pp. 179-219, 2001) o más recientemente en la revisión de E. Rodier et al. ("La génération de solides divisés par voie supercritique: principes de base, considérations sur l'état d'avancement des recherches", publicado en Cahiers de Formulation, Vol. 14, pp. 90-108, 2008). Los fluidos comprimidos, particularmente el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) supercrítico, conocen en efecto aplicaciones crecientes para numerosos procedimientos.

Para precisar lo que es un fluido supercrítico, se recordará inicialmente los diferentes estados de un fluido y sus propiedades en cada uno de estos estados. Se sabe que los cuerpos son generalmente conocidos bajo tres estados, a saber, sólido, líquido o gaseoso y que se pasa de uno al otro haciendo variar la temperatura y/o la presión; Además del estado sólido, existen el estado líquido y el estado gaseoso separados por la curva de vaporización/condensación; pero, en el diagrama (presión, temperatura) existe un punto más allá del cual se puede pasar del estado líquido al estado gaseoso o vapor sin pasar por una ebullición o a la inversa por una condensación: este punto es llamado el punto crítico. Un fluido supercrítico se caracteriza ya sea por una presión y una temperatura respectivamente superior a la presión y a la temperatura crítica en el caso de un cuerpo puro, ya sea por un punto representativo (presión, temperatura) situado más allá del desarrollo de los puntos críticos representados en un diagrama (presión, temperatura) en el caso de una mezcla; se presenta entonces para muy numerosas sustancias, un poder solvente sin una medida común como la observada en ese mismo fluido en estado gaseoso comprimido. Es incluso en los mismos líquidos llamado "subcríticos", es decir líquidos que se encuentran en un estado caracterizado ya sea por una presión superior a la presión crítica o por una temperatura inferior a la temperatura crítica en el caso de un cuerpo puro, ya sea por una presión superior a las presiones críticas y una temperatura inferior a las temperaturas críticas de los compuestos en el caso de una mezcla. Las variaciones importantes y modulables del poder solvente de los fluidos supercríticos y la separación fácil de la mezcla solvente/soluto por simple descompresión son por otro lado utilizados en numerosos procedimientos de extracción (sólido/fluido), fraccionamiento (líquido/fluido) y generación de partículas.

Hay que anotar que las propiedades fisicoquímicas del dióxido de carbono así como sus parámetros críticos (presión crítica: 7.4 MPa, y temperatura crítica: 31 °C) hacen que el solvente preferido en numerosas aplicaciones en la medida en que ofrece la posibilidad de trabajar a temperatura moderada para sustancias activas termosensibles, otro tanto que no presenta toxicidad y es disponible a muy bajo precio en una gran cantidad. Otros fluidos pueden igualmente ser utilizados como el protóxido de nitrógeno, hidrocarburos ligeros que tienen dos o cuatro átomos de carbono, éteres y algunos hidrocarburos halógenos como el tetrafluoroetano (R134a).

En vista de la generación de partículas de sustancias activas, se conoce el procedimiento conocido bajo la designación de "RESS" (Rapid Expansion of Supercritical que se puede traducir por expansión rápida de soluciones supercríticas) descrito en la patente US 4,582,731, según la cual se expande en una zona de baja presión una solución de la sustancia activa en un fluido supercrítico. La utilización corriente del procedimiento RESS consiste en dos operaciones sucesivas. El fluido supercrítico es puesto en contacto con el producto que se va a atomizar en el seno de un extractor y la solución supercrítica así generada es recalentada luego expandida a través de un dispositivo de expansión en el seno de un recipiente mantenido a una presión netamente inferior a la que reina en el extractor. Este procedimiento permite la obtención de finas partículas dispersadas en el seno de una corriente gaseosa a baja presión. Se conoce igualmente una utilización particular del procedimiento RESS, descrito en la solicitud de la patente WO 01/43853, que consiste en generar polvos finos de sustancias activas para expandir una solución supercrítica de un conducto luego para captar los dichos polvos finos por percolación de la corriente gaseosa cargada de partículas así generadas a través de un lecho receptor constituido de gránulos de un excipiente farmacéutico. Los productos así generados pueden ser utilizados directamente para confeccionar comprimidos o rellenar cápsulas.

Una de las limitaciones del procedimiento RESS reside en el hecho de que la solución supercrítica debe ser llevada a una temperatura elevada antes de su expansión drástica con el fin de no pasar en ningún momento por la zona difásica líquida/vapor en el curso de la expansión. El paso por la zona difásica arriesga en efecto conducir a la redisolución parcial de la sustancia activa en la fase líquida. En el caso más frecuente en donde la expansión es operada rápidamente a través de un capilar y puede entonces ser considerada como isoentálpica, las temperatura hacia arriba del dispositivo de expansión que van de 140 °C a 200 °C son usualmente utilizadas con el CO<sub>2</sub>, lo que, a pesar del muy corto tiempo de residencia de la solución supercrítica a esta temperatura, puede conducir a un inicio de degradación de los principios activos termosensibles.

Otra limitación posible del procedimiento RESS se relaciona con la utilización del procedimiento para las sustancias activas que presentan una disminución de solubilidad en el fluido supercrítico con el aumento de la temperatura a la presión a la cual la solución es obtenida. En efecto, el experto en la técnica sabe que la solubilidad de una sustancia activa en un fluido supercrítico puede ser representado por la relación llamada de Chrastil. Esta relación pone en juego el producto de dos términos con los efectos antagonistas cuando la temperatura aumenta. Por consiguiente, para algunas sustancias activas, puede existir una gama de presión y de temperatura en el seno de la cual la solubilidad de la sustancia activa en el fluido supercrítico disminuye cuando la temperatura aumenta. En este caso, la utilización del procedimiento RESS plantea el problema cuando la temperatura de extracción es inferior a la temperatura inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión en la medida en la cual la sustancia activa puede precipitar hacia arriba o en el dispositivo de expansión y provoca el taponamiento del dicho dispositivo.

Una revisión de las aplicaciones del procedimiento RESS para la generación de partículas submicrónica (M. Türk, "Manufacture of submicron drug particles with enhanced dissolution behaviour by rapid expansion process", J. of Supercritical Fluids, Vol. 47, pp. 537-545, 2009) muestra que este procedimiento aplicado a numerosas sustancias activas debería teóricamente conducir a la obtención de nanopartículas. La expansión drástica a una presión próxima de la presión atmosférica de una solución en un fluido supercrítico conduce en efecto a una sobresaturación extremadamente elevada y rápida y por lo tanto a la precipitación del producto bajo la forma de partículas submicrónicas dispersadas en una corriente gaseosa durante la expansión. Sin embargo, se observa a menudo la producción de partículas micrónicas y no de partículas submicrónicas por el procedimiento RESS, probablemente en razón de un crecimiento y/o de una aglomeración de partículas en el seno del recipiente en donde son generadas. Para liberarse de este problema, se han estudiado variantes del procedimiento RESS. Se conocen así los procedimientos designados RESAS o RESOLV, cuyo principio y sus aplicaciones son detalladas en la publicación anteriormente mencionada de M. Türk, según las cuales la solución supercrítica es expandida en una solución acuosa que contiene agentes de estabilización tensoactivos que permiten limitar el crecimiento y la aglomeración de partículas de sustancias activas y así producir nanopartículas de sustancias activas. Estos procedimientos conducen por lo tanto a la obtención de una dispersión de nanopartículas en un medio acuoso que contiene agentes de estabilización. Los productos obtenidos por este procedimiento son por lo tanto comparables a los obtenidos por los procedimientos de trituración en vía húmeda o de homogeneización a alta presión y que sufren las mismas limitaciones para la producción de una forma farmacéutica comercial.

Se conoce igualmente un ejemplo del procedimiento que utiliza los fluidos supercríticos para el cual la expansión de la solución supercrítica es operada en condiciones de presión y de temperatura que conducen a la obtención de una mezcla de CO<sub>2</sub> gaseoso y CO<sub>2</sub> líquido a la salida del conducto de expansión y no de una corriente de CO<sub>2</sub> gaseoso (J. Robertson et al., "Recrystallisation of organic compounds using near critical carbon dioxide", Proceedings of the 4th International Symposium on Supercritical Fluids, May 11-14, Sendai, Japan, 1997). El experto en la técnica comprende que esta utilización muy particular permite no calentar excesivamente el fluido supercrítico, siendo idénticas la temperatura de extracción y la temperatura inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión, y así tratar sustancias activas termosensibles. Esta publicación enseña además que el tamaño de las partículas de un principio activa aumenta con presión de expansión, probablemente en razón de una sobresaturación del fluido que disminuye cuando es expandido a presiones crecientes y con el aumento de la proporción de CO<sub>2</sub> líquido con la presión que puede, como lo esperado por el experto en la técnica, en razón del riesgo de redisolución de la sustancia activa en el CO<sub>2</sub> líquido, generando un crecimiento de las partículas por cristalización secundaria. No se conocen ejemplos de producción de partículas submicrónicas descritas con la ayuda de este procedimiento.

Existe por lo tanto una importante necesidad de nuevos métodos de preparación de nanopartículas de sustancias activas que pueden ser fácilmente utilizados para la producción de formas farmacéuticas estables, y de manera ventajosa sin tener recurso para el uso de numerosos excipientes o para las etapas de producción que conducen a la obtención de nanopartículas dispersadas en un líquido y permiten además trabajar sustancias activas termosensibles.

Breve descripción de la Invención

De manera sorprendente e inesperada, los inventores han mostrado que era posible producir una composición sólida que comprende partículas finas, micrónicas y/o preferiblemente submicrónicas de al menos una sustancia activa dispersada en la superficie y/o al seno de un sólido dividido utilizando un procedimiento notable porque comprende una etapa que consiste en expandir una solución de la dicha sustancia activa en un fluido con presión

supercrítica, en un recinto con condiciones de presión y temperatura para las cuales una parte del fluido se encuentra bajo forma líquida durante la expansión y notable porque el dicho recinto contiene un sólido dividido.

5 El procedimiento objeto de la invención es particularmente interesante porque permite producir partículas finas, micrónicas y preferiblemente submicrónicas, de sustancias activas termosensibles de manera ventajosa, pues no necesita el recorrido a temperaturas elevadas antes de la etapa de expansión de la solución supercrítica.

El procedimiento objeto de la invención es igualmente interesante porque permite producir partículas finas de sustancias activas en condiciones para las cuales el calentamiento de la solución supercrítica antes de la expansión tal como se requiere en la utilización del procedimiento RESS no es posible debido a la disminución de la solubilidad de la sustancia activa en el fluido a presión supercrítica con la temperatura a la presión escogida.

10 El procedimiento objeto de la invención es particularmente interesante porque permite obtener un producto sólido seco que contiene micropartículas o nanopartículas de sustancia activa y no necesita por lo tanto un aval de operaciones de conversión en forma seca para producir una forma farmacéutica estable. El procedimiento objeto de la invención es por lo tanto particularmente ventajoso porque permite sustituir procesos complejos de fabricación de formas farmacéuticas en nanopartículas, compuestos por ejemplo por los procedimientos más usuales de etapas múltiples de reducción de tamaño en vía húmeda que conducen a una dispersión de nanopartículas en un líquido luego de conversión en forma seca.

20 De manera ventajosa, las composiciones sólidas obtenidas según el procedimiento objeto de la invención pueden ser fácilmente manipuladas y convertidas en formas finales sólidas destinadas para una administración por vía oral, por ejemplo, sin que esta sea limitativa, de cápsulas, comprimidos, formas orodispersables, formas sublinguales o bioadhesivas, polvos para reconstituir bajo la forma de suspensión bebible, pudiendo efectuarse la dicha conversión por medio de operaciones farmacotécnicas unitarias de rutina bien dominadas por la industria farmacéutica como por ejemplo sin que esto sea limitativo de operaciones de mezcla, compresión, granulación o aún de formación de película. Las formas orales así producidas pueden ser, sin aportar limitación, formas de liberación inmediata, formas de liberación controlada o aún de liberación entérica.

25 De manera ventajosa, las composiciones obtenidas por el procedimiento objeto de la invención pueden además ser utilizadas para producir formas finales destinadas a vías de administración diferentes que la vía oral, y de manera no limitativa la vía inyectable, pulmonar, nasal, rectal, vaginal o transdérmica. Las composiciones sólidas obtenidas por el procedimiento objeto de la invención pueden ser más particularmente utilizadas de manera fácil para producir formas inyectables destinadas, de manera no limitativa, a una administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraocular, o aún intraarticular, la administración puede tener lugar por inyección rápida o breve o por perfusión lenta. Las composiciones sólidas obtenidas por el procedimiento objeto de la invención pueden en efecto ser almacenadas bajo forma seca de gran estabilidad, eventualmente después de la mezcla con excipientes farmacéuticos, luego dispersados extemporáneamente en un vehículo líquido, preferencialmente en un medio acuoso que puede contener agentes de dispersión y de estabilización, de manera que produzca una dispersión inyectable de partículas finas, preferiblemente de partículas submicrónicas.

30 De manera ventajosa, la utilización del procedimiento objeto de la invención permite limitar fuertemente el número de excipientes utilizados para producir una forma farmacéutica comercial estable.

40 De manera ventajosa, el procedimiento objeto de la invención permite producir partículas finas, y preferiblemente partículas submicrónicas con un estado sólido (cristalino y polimorfismo) que permiten obtener una forma farmacéutica estable, y preferiblemente partículas submicrónicas cristalinas, aún más preferiblemente partículas cristalinas que contienen esencialmente la forma cristalina más estable.

Por "esencialmente", se entiende denotar que más del 80% y preferiblemente más del 95% de las partículas cristalinas están bajo la forma cristalina a la más estable la temperatura de almacenamiento preconizada de la forma farmacéutica comercial.

45 Descripción de las figuras

Figura 1: Esquema del dispositivo usado para la utilización del procedimiento de la invención

Figura 2: Perfil de distribución granulométrica en volumen de partículas de sustancia activa producidas durante el ensayo 1-1 (Ejemplo 1)

50 Figura 3: Perfil de distribución granulométrica en volumen de partículas de sustancia activa producidas durante el ensayo 1-2 (Ejemplo 1)

Figura 4: Curvas de disolución in vitro (Ejemplo 1)

Figura 5: Comparación para 3 muestras de los perfiles de distribución granulométrica en volumen de las partículas de nifedipina producidas durante el ensayo 2-1 (Ejemplo 2)

Figura 6: Comparación para 3 muestras de los perfiles de distribución granulométrica en volumen de las partículas de nifedipina producidas durante el ensayo 2-2 (Ejemplo 2)

5 Figura 7: Perfil de distribución granulométrica en volumen de las partículas de sirolimus producidas durante el ensayo 3-1 (Ejemplo 3).

Figura 8: Perfil de distribución granulométrica en volumen de las partículas de sirolimus producidas durante el ensayo 3-2 (Ejemplo 3).

Figura 9: Figura 4: Curvas de disolución *in vitro* (Ejemplo 3)

10 Descripción detallada de la invención

Esta invención reposa en el hecho de que es sorprendente constatar que la expansión de una solución que comprende al menos una sustancia activa solubilizada en un fluido a presión supercrítica según las condiciones de operación que conducen durante la expansión a la presencia del fluido en parte bajo forma líquida permite la obtención de partículas finas de sustancias activas, y de manera ventajosa de partículas submicrónicas, porque el fluido es expandido en un recinto de expansión que comprende un sólido dividido.

15

Así, la presente invención se relaciona particularmente con un procedimiento de preparación de una composición sólida que comprende partículas finas, micrónicas y preferiblemente submicrónicas de al menos una sustancia activa dispersada en la superficie y/o en el seno de un sólido dividido notable porque comprende una etapa que consiste en expandir una solución, de la dicha sustancia activa en un fluido a presión supercrítica en un recinto con condiciones de presión y de temperatura para los cuales una parte del fluido se encuentra bajo forma líquida durante la expansión y porque el dicho recinto contiene un sólido dividido.

20

Según un modo de realización preferido, el procedimiento según la invención comprende las etapas que consisten en:

a) formar una solución de la sustancia activa en un fluido con presión supercrítica;

25 b) expandir la dicha solución en un recinto en condiciones de presión y de temperatura para las cuales una parte del fluido se encuentra bajo forma líquida durante la expansión;

c) poner en contacto el fluido así expandido con un sólido dividido en el dicho recinto;

d) recuperar un producto seco que contiene la dicha sustancia activa bajo la forma de partículas finas y el dicho sólido dividido.

30 Según un modo de realización aún más preferido, el procedimiento según la invención consiste en:

a) formar una solución de la sustancia activa en un fluido a presión supercrítica;

b) expandir la dicha solución en un recinto en condiciones de presión y de temperatura para las cuales una parte del fluido se encuentra bajo forma líquida durante la expansión;

c) poner en contacto el fluido así expandido con un sólido dividido en el dicho recinto;

35 d) recuperar un producto seco que contiene la dicha sustancia activa bajo forma de partículas finas y el dicho sólido dividido.

En el marco de la presente invención, el término "parte del fluido se encuentra bajo forma líquida" significa que al menos 1%, y por orden de preferencia creciente al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, y al menos 50% del fluido se encuentra bajo forma líquida durante la expansión. Según un modo de realización preferido, entre 10 y 90% y de manera totalmente preferida entre 20 y 80% del fluido se encuentra bajo forma líquida durante la expansión.

40

En el marco de la presente invención, el porcentaje de fluido bajo forma líquida es el porcentaje teórico de fluido bajo forma líquida a las condiciones de temperatura y de presión de la expansión. Esto puede ser determinado bajo la base de hipótesis relativa al mecanismo de expansión, por ejemplo utilizando un diagrama termodinámico, presión-entalpía llamado "diagrama de Mollier" que permite determinar para cada condición de temperatura y de presión del fluido inmediatamente hacia arriba de la expansión y de presión en el recinto de expansión, el porcentaje de fluido bajo forma gaseosa y el porcentaje de fluido bajo la forma líquida. Tales diagramas se pueden establecer por

45

ejemplo a partir de datos termodinámicos fácilmente accesibles al experto en la técnica, tales como, E.W. Lemmon, M.O. McLinden and D.G. Friend, "Thermophysical Properties of Fluid Systems" en el WebBook de Química NIST, Base de Datos Standard de Referencia NIST Numero 69, Eds. P.J. Linstrom and W.G. Mallard, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899, (<http://webbook.nist.gov>).

- 5 Por deseo de claridad, se ha precisado que otra parte del fluido que no estaba con forma líquida durante la expansión está bajo forma gaseosa.

En el marco de la presente invención, el porcentaje del fluido bajo forma líquida corresponde a relaciones de masas entre la masa de fluido bajo la forma líquida y la masa de fluido total.

- 10 En lo que sigue, se llamarán nanopartículas o partículas submicrónicas las partículas de talla mediana inferior a 1000 nm. Se define en este documento partículas de talla mediana inferior a 1000 nm como un conjunto de partículas cuyo 50% tienen un diámetro volumétrico inferior a 1000 nm, siendo medido el dicho diámetro volumétrico mediante por ejemplo, por granulometría láser o espectroscopía con correlación de fotones.

- 15 Las partículas que comprenden una sustancia activa obtenidas por el procedimiento objeto de la invención son de manera ventajosa partículas micrónicas, preferiblemente partículas submicrónicas, de manera aún más preferida de partículas submicrónicas de diámetro volumétrico mediano ( $dv(0,5)$ ) inferior a 800 nm, de manera aún más preferida de diámetro volumétrico mediano inferior a 500 nm. 90% de las partículas finas presentan preferiblemente un diámetro volumétrico ( $dv(0,9)$ ) inferior a 10  $\mu\text{m}$ , de manera aún preferida inferior a 5  $\mu\text{m}$ , de manera aún más preferida inferior a 2  $\mu\text{m}$ , de manera aún más preferida inferior a 1000 nm.

- 20 En el marco de la presente invención, se llamará fluido a presión supercrítica a un fluido llevado a una presión superior a su presión crítica, es decir, ya sea un fluido supercrítico propiamente dicho, ya sea un líquido llamado subcrítico como se definió más arriba; se llamará solución supercrítica una solución de una o varias sustancias activas en un fluido supercrítico y solución a presión supercrítica una solución de una o varias sustancias activas en un fluido con presión supercrítica.

- 25 Según un modo de realización de la invención, se forma una solución en un fluido a presión supercrítica de al menos una sustancia activa. Esta solución a presión supercrítica se produce preferiblemente utilizando un equipo similar al presentado en la Figura 1 para el cual se introduce la sustancia activa sólida en un extractor (5) de alta presión en el seno del cual se hace percolar el fluido a presión supercrítica en el seno del extractor. Este modo de utilización corresponde al ya corrientemente utilizado por el experto en el arte en los procedimientos de extracción por fluido supercrítico a partir de matrices sólidas, constituyendo la sustancia activa el compuesto que se va a extraer y estando la matriz sólida constituida ya sea la sustancia activa sólida sola, ya sea la sustancia activa mezclada con un material sólido inerte. El experto en el arte comprenderá que el dicho material inerte, mezclado de manera uniforme según los medios apropiados con la sustancia activa sólida en las condiciones ambientales, permite principalmente mejorar la eficacia del contacto entre el fluido a presión supercrítica y la sustancia activa, de manera que garantice la puesta en solución de la sustancia activa en el fluido a presión supercrítica de manera reproducible.
- 35 Además, el material inerte puede permitir inmovilizar la sustancia activa y asegurar un contacto eficaz con el fluido a presión supercrítica en el caso particular en el cual la sustancia activa, que es sólida en las condiciones ambientales, se encuentra bajo forma líquida o semisólida en las condiciones de extracción. A título de ejemplo y de manera no limitativa, el material inerte puede estar constituido de materiales fibrosos, material poroso o de bolas, preferiblemente bolas en vidrio, en cerámica, en acero inoxidable, en óxido de zirconio o en polímeros de diámetro apropiado para asegurar una mezcla uniforme y reproductiva con la sustancia activa antes de su utilización en el extractor a alta presión. Preferiblemente, serán utilizados uno o varios elementos que garanticen la ausencia de arrastre de partículas de sustancia activa no solubilizadas a la salida del extractor.
- 40

- 45 En un modo de utilización preferido del procedimiento objeto de la invención, la etapa de formación de la solución a presión supercrítica permite garantizar una concentración constante en sustancia activa en el fluido a presión supercrítica en el curso del procedimiento. En esta perspectiva e inspirándose en lo que está corrientemente utilizado en los procedimientos de extracción a partir de matrices sólidas, es posible utilizar la técnica que el experto en el arte conoce bajo el nombre de lecho móvil simulado, que consiste en utilizar al mínimo tres extractores, con al menos dos extractores de alta presión en serie en cualquier momento de la utilización del procedimiento y un extractor en fase de descompresión, descarga, relleno o puesta bajo presión durante este tiempo. Ventajosamente, el primer extractor entre los extractores colocados en serie es el más próximo del agotamiento en sustancia activa. La utilización de un tal dispositivo permite garantizar una concentración constante en sustancia activa en el fluido a presión supercrítica. Además, bajo reserva del dimensionamiento de la instalación según las reglas del arte, la concentración de sustancia activa en el fluido supercrítico puede en efecto estar entonces cercano a la concentración llamada de saturación, que corresponde al límite de solubilidad de la sustancia activa en el fluido a presión supercrítica en las condiciones de extracción escogidas.
- 55

Las utilizaciones descritas anteriormente tienen el punto en común de conducir generalmente a una solución próxima de la saturación en sustancia activa en el fluido a presión supercrítica a la salida del extractor.

- Una utilización particular del procedimiento objeto de la invención consiste en mezclar antes de la etapa de expansión la solución en el fluido a presión supercrítica con una cantidad conocida de fluido a presión supercrítica que no contiene sustancia activa, por ejemplo, por intermedio de un mezclador estático de alta presión, con el fin de
- 5     contacto con un sólido dividido, de manera que se ajuste a las propiedades de las composiciones farmacéuticas obtenidas por el procedimiento objeto de la invención.
- Según un modo de utilización particular, los dispositivos anteriormente mencionados pueden ser completados por un sistema de medida en línea de la concentración en sustancia activa en el fluido a presión supercrítica, por ejemplo sin que esto sea limitativo para un método espectrofotométrico.
- 10    Según un modo de realización preferido de la invención, el fluido a presión supercrítica es seleccionado entre dióxido de carbono, protóxido de nitrógeno, alcanos como por ejemplo etano o propano, éteres como por ejemplo dimetil éter, hidrocarburos fluorados como por ejemplo tetrafluoroetano (R134a), o trifluorometano (R23).
- Según un modo de realización totalmente preferido, el fluido a presión supercrítica es el dióxido de carbono.
- 15    Según otro modo de realización de la invención, el fluido a presión supercrítica está constituido ya sea de una mezcla de al menos dos fluidos anteriormente mencionados ya sea de una mezcla de uno de los fluidos antes mencionados y de al menos un solvente orgánico, escogido ventajosamente, sin limitación, entre alcoholes, cetonas, ésteres.
- Según un modo de realización del procedimiento según la invención, el fluido a presión supercrítica es el dióxido de carbono a una presión comprendida entre 7,4 MPa y 200 MPa, preferiblemente entre 10 y 100 MPa y a una
- 20    temperatura inferior a 140°C, y por orden de preferencia creciente a una temperatura inferior a 80°C, 60°C y 40°C.
- Según un modo de realización preferido según la invención, el fluido a presión supercrítica es el dióxido de carbono a una presión comprendida entre 25 MPa y 70 MPa, a una temperatura comprendida entre 40 y 80°C.
- Según una utilización preferida del procedimiento objeto de la invención, la solución a presión supercrítica está compuesta de una sustancia activa disuelta en el fluido a presión supercrítica.
- 25    Según una utilización particular del procedimiento objeto de la invención, la solución a presión supercrítica comprende varios solutos, y preferiblemente al menos dos sustancias activas o al menos una sustancia activa y un excipiente farmacéutico.
- Según el procedimiento objeto de la invención, la solución de sustancia activa en el fluido a presión supercrítica es expandido en un recinto en condiciones que conducen durante la expansión a la formación de un sistema difásico que comprende el fluido en estado líquido y el fluido en estado gaseoso.
- 30    La temperatura de la solución a presión supercrítica inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión puede estar regulado por ejemplo y de manera no limitativa por el paso de la solución supercrítica en el seno de un intercambiador. En una utilización particular del procedimiento de la invención, el ajuste de la temperatura de la solución a presión supercrítica puede ser operado por mezcla de la mezcla de la solución a presión supercrítica
- 35    proveniente del extractor a alta presión con el fluido a presión supercrítica a una temperatura diferente de la temperatura de la solución a presión supercrítica. En condiciones que el experto en la técnica identificará como correspondiente con un régimen permanente de funcionamiento del procedimiento de la invención, es por lo tanto posible ajustar de manera simultánea la concentración en sustancia activa sensiblemente por debajo de la concentración llamada de saturación en el fluido a presión supercrítica y la temperatura de la solución a presión
- 40    supercrítica inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión.
- Según una utilización particular de la invención, la temperatura del fluido a presión supercrítica durante la etapa de formación de la solución a presión supercrítica es idéntica a la temperatura inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión.
- 45    Según otra utilización de la invención, la temperatura del fluido a presión supercrítica durante la etapa de formación de la solución a presión supercrítica es sensiblemente inferior a la temperatura inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión.
- Según un modo de realización del procedimiento según la invención, la solución a presión supercrítica es expandida en un recinto con la ayuda de un dispositivo de expansión constituido de un conducto de pulverización, un tubo, un orificio perforado en una placa de bajo espesor, un elemento en material sólido sinterizado, una válvula con abertura controlada y por cualquier otro dispositivo conocido del experto en la técnica.
- 50    Según un modo de utilización preferida, el dispositivo de expansión está constituido en un tubo capilar caracterizado por una relación de longitud sobre diámetro interno superior a 20 y preferiblemente superior a 100.

- 5 Cualquiera que sea el dispositivo de expansión utilizado, el experto en el arte puede fácilmente determinar las condiciones de operación del procedimiento que conducen a la formación de una parte de fluido en estado líquido durante la expansión, por ejemplo por el examen diagramas termodinámicos tales como los denominados "diagramas de Mollier" sobre la base de hipótesis relativas al mecanismo de expansión, pudiendo la dicha expansión ser considerada como mayoritariamente isoentálpica isentrópica según el dispositivo de expansión escogido, o aún en el curso de pruebas preliminares sobre el aparato que permite la utilización del procedimiento, por ejemplo y de manera no limitativa midiendo la temperatura inmediatamente hacia abajo del dispositivo de expansión en el recinto de expansión o midiendo un tamaño físico inmediatamente hacia abajo de este dispositivo que permite concluir con la presencia de una parte de fluido bajo forma líquida.
- 10 Según el procedimiento objeto de la invención, la presión en el recinto de expansión se mantiene con un valor que conduce a la obtención de un medio difásico gas-líquido durante la expansión, en función de las condiciones de presión y de temperatura de la solución a presión supercrítica inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión. Esta presión puede ser determinada por el experto en el arte, por ejemplo con la ayuda de diagramas termodinámicos como los diagramas presión-entalpía. La presión puede ser mantenida en este valor con la ayuda de una válvula reguladora de presión hacia arriba situada hacia abajo del recinto de expansión o de cualquier dispositivo conocido del experto en el arte como que ofrece un control de la presión en estas condiciones de operación.
- 15 El procedimiento objeto de la invención es preferiblemente conducido con dióxido de carbono con una presión en el recinto de expansión mantenido entre 0,52 y 7,4 MPa y preferiblemente entre 1 y 6,5 MPa.
- 20 Según una utilización preferida de la invención, una parte del fluido que se encuentra en estado líquido durante la expansión es vaporizado en el recinto de expansión, aportando la entalpía para cualquier medio conocido del experto en el arte, preferiblemente por calentamiento de las paredes del recinto y por introducción de un fluido con un flujo y una temperatura que permiten aportar la entalpía requerida.
- 25 Según un modo de utilización preferido, el fluido introducido para el aporte de entalpía es idéntico al fluido utilizado para la formación de la solución a presión supercrítica.
- Según un modo de utilización preferido de la invención, el fluido en estado líquido está enteramente vaporizado en el interior del recinto de expansión y se encuentra por consiguiente integralmente en estado gaseoso cuando deja el dicho recinto.
- 30 Según el procedimiento objeto de la invención, el fluido a presión supercrítica en el cual está solubilizada al menos una sustancia activa es expandido en un recinto que comprende un sólido dividido. Así, el dicho sólido dividido entra en contacto en cualquier parte con el fluido expandido en parte con el estado líquido. Según un modo de realización preferido de la invención, el dicho sólido dividido comprende un excipiente farmacéutico.
- 35 Según un modo de realización preferido de la invención, el fluido expandido está puesto en contacto con el sólido dividido con cualquier medio conocido del experto en el arte que permite hacer uniforme la repartición de la mezcla bifásica gas-líquido del fluido sobre el sólido dividido y así dar conducir a una repartición uniforme de la sustancia activa en la composición sólida y seca final.
- Según un modo de utilización aún más preferido, el posicionamiento del dispositivo de expansión y la configuración geométrica del recinto de expansión permiten obtener la agitación del sólido dividido por la sola velocidad de eyección de fluido expandido.
- 40 De manera ventajosa, el recinto de expansión está equipado de un sistema de agitación mecánico que permite si es necesario agitar el sólido dividido.
- Según otro modo de realización del procedimiento de la invención, el recinto de expansión está equipado de un dispositivo que permite sin despresurización completa del dicho recinto la alimentación en sólido dividido y el trasiego de la composición sólida que comprende el sólido dividido y la sustancia activa. Esta alimentación y este trasiego son operados ventajosamente a intervalos de tiempo regulares y preferiblemente en continuo. Un tal dispositivo permite utilizar un recinto de expansión de un volumen sensiblemente reducido con respecto a la utilización discontinua del procedimiento.
- 45 Según una utilización particular de la invención, el sólido dividido es un polvo o un material granular constituido de al menos un excipiente farmacéutico.
- 50 Según una utilización particularmente ventajosa de la invención, el sólido dividido está constituido de partículas de al menos un excipiente aceptable para una administración por vía oral, y preferiblemente escogido entre los excipientes conocidos del experto en el arte para presentar propiedades favorables para la producción de formas orales sólidas como los comprimidos o las cápsulas. Los excipientes para administración oral son ventajosamente escogidos entre los azúcares como lactosa o sacarosa, polisacáridos como celulosa microcristalina, derivados de

celulosa o almidón, polioles como manitol, lípidos sólidos y ceras, homopolímeros y copolímeros sólidos como poliésteres, polietilenglicol, poloxámeros, polivinilpirrolidona y derivados, compuestos inorgánicos como la sílice.

5 Según otra utilización ventajosa del procedimiento objeto de la invención, el sólido dividido está constituido de un polvo compuesto de excipiente soluble en los medios acuosos y aceptable para una administración por vía inyectable como sin que esto sea limitativo, vías intravenosas, intramuscular, intraarticular o intraocular. Los excipientes para administración por vía inyectable son ventajosamente escogidos entre sales como cloruro de sodio, azúcares como por ejemplo trehalosa o sacarosa, polioles como por ejemplo manitol, polisacáridos, polímeros biorresorbibles, proteínas como la albúmina.

10 Según una utilización ventajosa del procedimiento de la invención, el sólido dividido está constituido de partículas de excipiente farmacéutico de un tamaño mediano comprendido entre 50 y 2000 micrómetros, y preferiblemente entre 200 y 600 micrómetros.

Según una utilización ventajosa del procedimiento objeto de la invención, la relación en peso entre la sustancia activa y el sólido dividido está comprendida entre 0,1 y 25% y preferiblemente entre 0,5 y 10%.

15 Según una utilización preferida del procedimiento, se utiliza un dispositivo tal como se describe en la Figura 1. La sustancia activa, eventualmente mezclada con un material inerte, se coloca en el interior de una célula de extracción (tubo cerrado en los extremos por fritas en acero inoxidable para evitar el arrastre del producto por el fluido). Esta celda se coloca en el interior de un autoclave (5) de extracción calentado a la temperatura de extracción escogida. El fluido (3) es bombeado desde el almacenamiento (2) y atraviesa un intercambiador (4) caliente regulado a la temperatura de extracción deseada antes de entrar en el autoclave de extracción. La solución de producto solubilizado en el fluido a presión supercrítica que sale del autoclave de extracción es enviado hacia un recinto (7) de expansión en el cual la solución es despresurizada drásticamente a una temperatura y una presión dada a través de un conducto (8), estando constituido el dicho conducto de un tubo largo o de un orificio perforado con láser en una placa de bajo espesor, y preferiblemente un tubo capilar constituido por un tubo de relación de longitud sobre el diámetro superior a 100. Un dispositivo (6) de calentamiento permite regular la temperatura del fluido inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión. Según las condiciones de operación escogidas según el procedimiento de la invención, una parte del fluido se encuentra bajo forma líquida durante la expansión. Por otra parte, la presión en el recinto de expansión se mantiene a un valor determinado gracias a una válvula (12) de regulación de presión. Esta válvula de regulación permite regular las condiciones de operación en el recinto de expansión independientemente de la temperatura inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión regulado por el dispositivo (6) de calentamiento.

20

25

30

El recinto de expansión contiene una cesta de recolección, cerrada por un filtro, en el seno de la cual se coloca un polvo (10) de excipiente farmacéutico antes del inicio del procedimiento. Según una utilización particular del procedimiento, un dispositivo (11) de agitación permite homogeneizar el contenido del recinto de expansión durante la utilización del procedimiento.

35 Por otra parte, según la utilización preferida del procedimiento, el recinto de expansión es calentado a una temperatura escogida de tal manera que en las condiciones de operación utilizadas, al menos una parte del fluido en estado líquido puede ser vaporizado antes de dejar el recinto de expansión. Después del paso por la válvula (12) de regulación, el fluido es a continuación evacuado a la atmósfera o eventualmente recomprimido y reciclado según la técnica conocida.

40 Ejemplos

Los ejemplos de utilización siguientes son presentados con el fin de ilustrar de manera no limitativa el procedimiento según la invención.

Ejemplo 1: Producción de una formulación de una sustancia activa y de lactosa

45 El procedimiento de la invención utiliza sobre un equipo correspondiente al esquema descrito en la Figura 1 para la producción de una formulación constituida de partículas submicrónicas una sustancia activa y lactosa con una tasa de carga en peso en sustancia activa que apunta al 5%.

10 g de sustancia activa mezclada con aproximadamente 800 g de bolas de vidrio de 1 mm de diámetro se dispone en una canasta de extracción de 1,5 L. La dicha canasta se coloca en el interior del autoclave (5) de extracción calentado a una temperatura de 50°C. Después de una etapa de puesta en régimen, del dióxido de carbono en estado supercrítico, llevado a una presión de 28 MPa a través de la bomba (3) con un flujo de 5 kg/h a una temperatura de 50°C a través del intercambiador (4), percolado a través de la canasta de extracción para extraer la sustancia activa. La solución de sustancia activa en el dióxido de carbono supercrítico así formado es expandido a través de un conducto (8) de pulverización constituido de un capilar en poliétertercetona (PEEK) de diámetro interno 170 µm de longitud adaptada a la presión y al flujo de trabajo. El recinto (7) de expansión, de un volumen interior útil de 545 ml, se calienta a 50°C. La temperatura de la solución supercrítica inmediatamente hacia arriba del

50

55

5 conducto es regulada a 50°C a través del dispositivo (6) de calentamiento. La presión en el seno del recinto de expansión está regulada a 40 bar por una válvula (11) automática de regulación de la presión hacia arriba. Teniendo en cuenta las condiciones de temperatura y de presión inmediatamente hacia arriba del conducto de pulverización y de la presión regulada en el recinto de expansión, y sabiendo que el tipo de conducto utilizado permite considerar la expansión como casi isoentálpica, es posible determinar en un diagrama presión-entalpía del dióxido de carbono que una mezcla bifásica de dióxido de carbono líquido y de dióxido de carbono gaseoso está formada inmediatamente hacia abajo del conducto con una proporción en peso de dióxido de carbono líquido de aproximadamente 63%. Después de 3 horas de utilización, la bomba de CO<sub>2</sub> es detenida y se disminuye gradualmente la presión en el recinto hasta una presión atmosférica de aproximadamente 30 minutos antes de la recolección del producto.

Un primer ensayo (Ensayo 1-1) se opera en ausencia de lactosa en el recinto de expansión.

El segundo ensayo (Ensayo 1-2) se opera con 50,02 g de lactosa (Tabletose 80) inicialmente colocada en el recinto de expansión y mantenida bajo agitación mecánica a 60 giros/min durante toda la duración del ensayo.

#### Resultados

15 El ensayo 1-1 ha llevado a la recolección de 1,82 g de polvo blanco fuertemente adherente a la pared de la cesta de recolección en el recinto de expansión.

20 El ensayo 1-2 ha llevado a la recolección de 51,67 g de formulación sustancia activa-lactosa bajo la forma de un polvo que se escurre fácilmente y que presenta un aspecto similar al de la lactosa tal como se recibe. El peso de la cesta de extracción después del ensayo muestra que 2,64 g de sustancia activa se han extraído ya sea un rendimiento de recolección global de la formulación de 98% y una tasa de carga en peso teórica en sustancia activa en la formulación de 5,01%. Por dosificación por cromatografía líquida de alta resolución de 5 muestras de formulaciones, se establece que la tasa de carga en peso real en sustancia activa en la formulación es de 4,86%. Esta tasa de carga en peso experimental corresponde con un rendimiento de recolección en sustancia activa en el curso de la operación de 97%. Por otro lado, el coeficiente de variación de tasa de carga en peso medida para las 5 muestras es de 2,5%, lo que indica una distribución muy uniforme de la sustancia activa en la formulación.

El análisis por cromatografía en fase líquida de alta resolución indica una buena estabilidad de la sustancia activa en el curso del procedimiento para los dos ensayos con una pureza y un perfil de sustancias aparentemente similares a las del producto de partida para las dos muestras.

30 La caracterización del estado sólido de las partículas de sustancia activa de la formulación sustancia activa-lactosa por análisis entálpico diferencial de barrido y difracción RX muestra que las partículas de sustancia activa son cristalinas y bajo una forma cristalina similar a las del producto tal como se recibe.

35 El análisis del tamaño de las partículas de sustancia activa para los dos ensayos es operado por granulometría láser en vía húmeda después de la dispersión de las partículas en una solución de agua saturada en sustancia activa a temperatura ambiente en presencia de Tween 20 y después de la disolución de las eventuales partículas de excipiente. La dispersión se opera por paso a través de baño de ultrasonido durante 3 minutos antes de la colocación en el sitio de la dispersión en el aparato de medida. Los perfiles de distribución granulométrica en volumen obtenidos por los dos ensayos se presentan respectivamente en la Figura 2 para el ensayo 1-1 y en la Figura 3 para el ensayo 1-2.

40 Los resultados obtenidos por el ensayo 1-1 ponen en evidencia una distribución bimodal del tamaño de las partículas con el primer modo de la distribución centrado en aproximadamente 10 µm y el segundo modo centrado en aproximadamente 200 µm, ya sea el tamaño de las partículas muy alargadas del problema técnico objeto del procedimiento de la invención. Por otra parte, este mismo análisis operado sobre tres muestras distintas muestra que además la muestra de sustancia activa obtenida sola es poco homogénea en distribución de tamaños con un diámetro mediano (diámetro correspondiente a la línea del 50% sobre la curva de distribución acumulada en volumen) promedio de 60,7 µm para las 3 muestras con un coeficiente de variación de 19,9%.

50 Para el ensayo 1-2, parece que los tamaños de partículas de sustancia activa en la formulación sustancia activa-lactosa siguen una distribución monomodal centrada entre 250 y 350 nm aproximadamente. El análisis granulométrico llevado sobre tres muestras distintas indica que la distribución de los tamaños de partícula de sustancia activa en la formulación es muy homogénea con un diámetro mediano promedio de 282 nm con un coeficiente de variación de 1,5%.

55 En vista de la realización de las pruebas de disolución in vitro operadas en un aparato de tipo USP I, la formulación obtenida durante el ensayo 1-2 y dos mezclas físicas de sustancia activa con lactosa, una con la sustancia activa tal como se recibió bajo su forma comercial y la otra con la sustancia activa obtenida durante el ensayo 1-1, son acondicionadas en cápsulas (LGA, tamaño 0, translúcidos, código 000020) en cantidad equivalente a 5 mg, de sustancia activa. El medio de disolución estaba constituido de una solución de SDS a 0,6% a una temperatura de

37°C y la velocidad de rotación de la cesta estaba fijada en 80 giros/min. Las muestras se analizaron por CLHP/UV después de la filtración. Los perfiles de disolución in vitro presentados en la Figura 4 muestran que la formulación obtenida durante el ensayo 1-2 tiene una cinética de disolución muy ampliamente mejorada con respecto a las mezclas físicas con aproximadamente 95% de sustancia activa disuelta después de 10 minutos contra menos del 10% para las mezclas físicas.

Este ejemplo muestra que el procedimiento objeto de la invención permite la obtención de una formulación sustancia activa-lactosa en el seno de la cual la sustancia activa está distribuida de manera uniforme principalmente bajo forma de nanopartículas, con además una cinética de disolución de la sustancia activa en medio acuoso muy ampliamente mejorado.

#### 10 Ejemplo 2: Producción de una formulación Nifedipina-Manitol

El procedimiento de la invención es utilizado en un equipo que corresponde al esquema descrito en la Figura 1 para la producción de formulaciones Nifedipina-Manitol con una tasa de carga en peso en nifedipina de 5%.

1,5 g de nifedipina mezclada con aproximadamente 20 g de bolas de vidrio de 1 mm de diámetro se dispone en una cesta de extracción de 20 mL. La dicha cesta se coloca en el interior del autoclave (5) de extracción calentado a una temperatura de 40°C. Después de una etapa de puesta en régimen, del dióxido de carbono en el estado supercrítico, llevado a una presión de 25 MPa a través de la bomba (3) con un flujo de 2 kg/h y a una temperatura de 40°C a través del intercambiador (4), percolado a través de la cesta de extracción para extraer la nifedipina. La solución de nifedipina en el dióxido de carbono supercrítico así formado es expandida a través de un conducto (8) de pulverización constituido de un capilar en poliéteretercetona (PEEK) de diámetro interno 150 µm y de longitud adaptada a la presión y al flujo de trabajo. El recinto (7) de expansión, de un volumen interior útil de 310 ml, se calienta a 40°C. La temperatura de la solución supercrítica inmediatamente hacia arriba del conducto se regula a 105°C a través del dispositivo (6) de calentamiento. La presión en el seno del recinto de expansión se regula a 30 bar por una válvula (11) automática de regulación de la presión hacia arriba. Teniendo en cuenta las condiciones de temperatura y de presión inmediatamente hacia arriba del conducto de pulverización y de la presión regulada en el recinto de expansión y sabiendo que el tipo de conducto utilizado permite considerar la expansión como casi isoentálpica, es posible determinar en un diagrama presión-entalpía del dióxido de carbono como una mezcla bifásica de dióxido de carbono líquido y de dióxido de carbono gaseoso que se forma inmediatamente hacia abajo del conducto con una proporción en masa de dióxido de carbono líquido de aproximadamente 6%.

Después de 4 horas de utilización, la bomba de CO<sub>2</sub> se detiene y se disminuye gradualmente la presión en el recinto hasta una presión atmosférica en aproximadamente 30 minutos antes de la recolección del producto.

Un primer ensayo (Ensayo 2-1) se opera en ausencia de manitol en el recinto de expansión.

El segundo ensayo (Ensayo 2-2) se opera con 25,00 g de manitol (Pearlitol 200 SD) inicialmente colocado en el recinto de expansión y mantenido bajo agitación mecánica a 120 giros/min durante toda la duración del ensayo.

#### Resultados

El ensayo 2-1 ha llevado a la recolección de 0,85 g de polvo blanco principalmente depositado en el filtro colocado en el fondo de la cesta de recolección en el recinto de expansión.

El ensayo 2-2 ha conducido a la recolección de 23,72 g de formulación nifedipina-manitol bajo la forma de un polvo que sale fácilmente y presenta un aspecto similar al del manitol solo. El pesaje de la cesta de extracción después del ensayo muestra que 1,07 g de nifedipina ha sido extraído cerca de un rendimiento de recolección global de la formulación de 91% y una tasa de carga en masa teórica en nifedipina en la formulación de 4,10%. Por espectrofotometría UV en 5 tomas, se establece que la tasa de carga en masa real de nifedipina en la formulación es de 3,89%. Esta tasa de carga en masa real corresponde con un rendimiento de recolección en nifedipina en el transcurso del procedimiento de 95%. Por otro lado, el coeficiente de variación de la tasas de carga en masa medido para las 5 tomas se establece en 0,5%, lo que indica una distribución muy uniforme de la nifedipina en la formulación.

El análisis por cromatografía en fase líquida de alta resolución indica una buena estabilidad de la nifedipina en el curso del procedimiento para los dos ensayos con un título y un perfil de sustancia aparentes similares a los del producto de partida para las dos muestras.

El análisis del tamaño de la partícula de nifedipina para los dos ensayos es operado por granulometría láser en vía húmeda después de la dispersión de las partículas en una solución de agua saturada en nifedipina a temperatura ambiente en presencia de Tween 20 y después de la disolución de las eventuales partículas de excipiente. La dispersión de las partículas de nifedipina se operó manualmente por adición de una solución de Tween 20 en agua en un matraz en el cual se introdujo previamente el producto de los ensayos seguido del retorno manual del matraz de reconstitución, es decir según un protocolo próximo a los corrientemente utilizados para la reconstitución

extemporánea de formas inyectables. Los perfiles de distribución granulométrica obtenidos para los dos ensayos son presentados respectivamente en la Figura 5 para el ensayo 2-1 y en la Figura 6 para el ensayo 2-2.

5 Los resultados obtenidos para el ensayo 2-1 ponen en evidencia una muy gran heterogeneidad de la distribución de los tamaños para las 3 tomas operadas en la muestra de nifedipina recolectada al final del ensayo, con una distribución ya sea monomodal, ya sea bimodal incluso trimodal. Sin embargo para las 3 tomas, es posible distinguir un pico principal en la distribución de los tamaños centrado en aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ .

10 Para el ensayo 2-2, los tamaños de partículas de nifedipina en la formulación Nifedipine-Manitol siguen una distribución casi monomodal centrada en 300 nm aproximadamente. El análisis granulométrico llevado en tres tomas distintas indica que la distribución de tamaño de las partículas de nifedipina en la formulación es muy homogénea con un diámetro mediano medio de 0,39  $\mu\text{m}$  con un coeficiente de variación de 7,1%. Hay que anotar que la homogeneidad de las distribuciones de tamaños de partículas de nifedipina en la formulación y el valor de coeficiente de variación son totalmente aceptables teniendo en cuenta la baja reproducibilidad del modo de dispersión manual utilizado. Las medidas granulométricas por espectroscopía con correlación de fotones confirman la obtención de partículas submicrónicas de nifedipina para el ensayo 2-2.

15 Este ejemplo muestra por lo tanto que el procedimiento objeto de la invención permite la obtención de una formulación Nifedipina-Manitol en el seno de la cual la nifedipina está distribuida de manera homogénea y bajo forma de partículas de nifedipina principalmente submicrónicas.

#### Ejemplo 3: Producción de una formulación Sirolimus-Lactosa

20 El procedimiento de la invención utiliza en un equipo correspondiente al esquema descrito en la Figura 1 para la producción de formulaciones Sirolimus-Lactosa con una tasas de carga en peso en sirolimus cerca de 2%.

25 1,25 g de sirolimus mezclado con aproximadamente 20 g de bolas de vidrio de 1 mm de diámetro se dispone en una cesta de extracción de 20 mL. La dicha cesta se coloca en el interior del autoclave (5) de extracción calentado a una temperatura de 60°C. Después de una etapa de puesta en régimen, del dióxido de carbono en el estado supercrítico, llevado a una presión de 33 MPa a través de la bomba (3) con un flujo de 2 kg/h y a una temperatura de 60°C a través del intercambiador (4), percolado a través de la cesta de extracción para extraer el sirolimus. La solución de sirolimus en el dióxido de carbono supercrítico así formada es expandida a través de un conducto (8) de pulverización constituido de un capilar en poliétertercetona (PEEK) de diámetro interno 127  $\mu\text{m}$  y de longitud adaptada a la presión y al flujo de trabajo. El recinto (7) de expansión, de un volumen interior útil de 310 ml, se calienta a 60°C. La temperatura de la solución supercrítica inmediatamente hacia arriba del conducto es regulada a 60°C a través del dispositivo (6) de calentamiento. La presión en el seno del recinto de expansión es regulado a 30 bar por una válvula (11) automática de regulación de la presión más arriba. Teniendo en cuenta las condiciones de temperatura y de presión inmediatamente hacia arriba del conducto de pulverización y de la presión regulada en el recinto de expansión, y sabiendo que el tipo de conducto utilizado permite considerar la expansión como casi isoentálpica, es posible determinar en un diagrama presión-entalpía del dióxido de carbono como una mezcla bifásica de dióxido de carbono líquido y de dióxido de carbono gaseoso es formado inmediatamente hacia abajo del conducto con una proporción en masa de dióxido de carbono líquido de aproximadamente 51%.

35 Después de 5 horas de utilización, la bomba de CO<sub>2</sub> se detiene y se disminuye gradualmente la presión en el recinto hasta una presión atmosférica en aproximadamente 30 minutos antes de la recolección del producto.

Un primer ensayo (Ensayo 3-1) se opera en ausencia de lactosa en el recinto de expansión.

40 El segundo ensayo (Ensayo 3-2) se opera con 49,17 g de lactosa (Farmatosa DCL 21) inicialmente colocada en el recinto de expansión y mantenido bajo agitación mecánica a 120 giros/min durante toda la duración del ensayo.

#### Resultados

45 El ensayo 3-1 ha conducido a la recolección de 0,555 g de polvo blanco en parte fuertemente adherente a la pared pero igualmente bajo la forma de partículas suficientemente gruesas depositadas en el filtro en la cesta de recolección colocada en el recinto de expansión.

50 El ensayo 3-2 ha llevado a la recolección de 49,77 g de formulación sirolimus-lactosa bajo la forma de un polvo que sale fácilmente y que presenta un aspecto similar al de la lactosa sola. Por dosificación por cromatografía líquida de alta resolución de 5 tomas, se establece que la tasa de carga en masa real en sirolimus en la formulación es de 2,0%, con un coeficiente de variación de tasa de carga en masa medida para las 5 tomas de 2,3%, lo que indica una distribución muy uniforme de sirolimus en la formulación.

El análisis por cromatografía en fase líquida de alta resolución indica una buena estabilidad del sirolimus en el curso del procedimiento para los dos ensayos con un título y un perfil de sustancia con parecidos similares a los del producto de partida para las dos muestras.

La caracterización del estado sólido de las partículas de sirolimus de la formulación sirolimus-lactosa por análisis entálpico diferencial de barrido muestra que las partículas de sirolimus son cristalinas y bajo una forma cristalina similar a la del producto tal como se recibió, casi la forma cristalina más estable.

- 5 El análisis del tamaño de partícula de sirolimus para los dos ensayos se operó por granulometría láser en vía húmeda después de la dispersión de las partículas en una solución de agua saturada en sirolimus a temperatura ambiente en presencia de Tween 20 y después de la disolución de las eventuales partículas de excipiente. La dispersión se operó por paso a través de un baño de ultrasonido durante 3 minutos antes de la colocación de la dispersión en el aparato de medida. Los perfiles de distribución granulométrica obtenidos para los dos ensayos se presentan respectivamente en la Figura 7 para el ensayo 3-1 y en la Figura 8 para el ensayo 3-2.
- 10 Los resultados obtenidos para el ensayo 3-1 ponen en evidencia una muy gran heterogeneidad de distribución de tamaños para las 3 tomas operadas en la muestra de sirolimus colectada al final del ensayo. Para las 3 tomas, es no obstante posible determinar un pico común en la distribución de los tamaños centrado entre 30 y 40  $\mu\text{m}$ . Es necesario resaltar que para una de las tomas los tamaños de partícula medidos son particularmente elevados con aproximadamente 30% de las partículas en volumen de un diámetro equivalente en volumen superior a 100  $\mu\text{m}$ .
- 15 Esta medida es coherente con la observación visual de la muestra que presenta la presencia de partículas muy gruesas en la muestra.

- 20 Para el ensayo 3-2, los tamaños de partícula de sirolimus en la formulación Sirolimus-Lactosa sigue una distribución casi monomodal centrada en 300 nm aproximadamente. El análisis granulométrico realizado en tres tomas distintas indica que la distribución de tamaños de las partículas de sirolimus en la formulación es muy homogénea con un diámetro mediano medio de 0,37  $\mu\text{m}$  con un coeficiente de variación de 1,1%. Las medidas granulométricas por espectroscopía con correlación de fotones confirma la obtención de partículas submicrónicas de sirolimus para el ensayo 3-2.

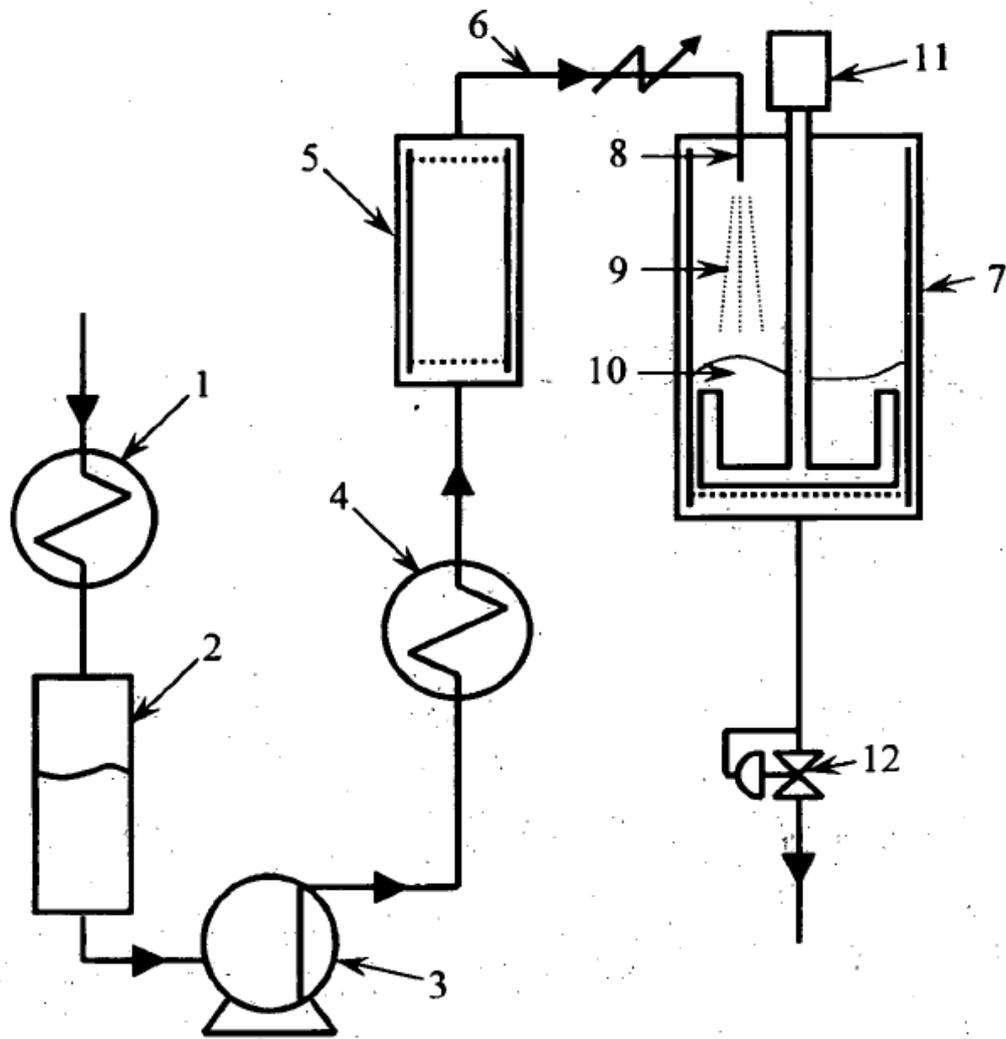
- 25 Los comprimidos dosificados en 2 mg en sirolimus son fabricados a partir de la formulación obtenida durante el ensayo 3-2, con miras a su comparación durante las pruebas de disolución in vitro con los comprimidos comerciales de Rapamune® 2 mg. Las pruebas de disolución in vitro se operaron en un aparato de tipo USP I con un medio de disolución constituido de una solución de lauril sulfato de sodio al 0,4%, a una temperatura de 37°C y la velocidad de rotación de la cesta estaba fijada en 40 giros/min. Las tomas se analizaron por CLHP/UV después de la filtración.
- 30 Los perfiles de disolución in vitro presentados en la Figura 9 (valores medios para 6 comprimidos para cada curva) muestran que los comprimidos producidos a partir de la formulación obtenida durante el ensayo 3-2 tienen una cinética de disolución muy ampliamente mejorada con respecto a los comprimidos comerciales con un promedio aproximadamente 75% de sirolimus después de 10 minutos contra aproximadamente 25% para los comprimidos comerciales.

- 35 Este ejemplo muestra por lo tanto que el procedimiento objeto de la invención permite la obtención de una formulación Sirolimus-Lactosa en el seno del cual el sirolimus está distribuido de manera homogénea y bajo la forma de partículas de sirolimus principalmente submicrónicas. Además, esta formulación Sirolimus-Lactosa ha permitido producir comprimidos que presentan una cinética de disolución largamente mejorada con respecto a los comprimidos comerciales.

Reivindicaciones

1. Procedimiento de preparación de una composición sólida que comprende partículas finas micrónicas y preferiblemente submicrónicas de al menos una sustancia activa dispersada en la superficie y/o en el seno de un sólido dividido caracterizado porque comprende una etapa que consiste en expandir una solución de la dicha sustancia activa en un fluido a presión supercrítica, en un recinto con condiciones de presión y temperatura para las cuales al menos 1% del fluido, en masa con respecto a la masa de fluido total, se encuentra bajo forma líquida durante la expansión y porque el dicho recinto contiene un sólido dividido.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas que consisten en:
  - a) formar una solución de una sustancia activa en un fluido a presión supercrítica;
  - b) expandir la dicha solución en un recinto en condiciones de presión y de temperatura para las cuales al menos 1% del fluido, en masa con respecto a la masa de fluido total, se encuentra bajo forma líquida durante la expansión;
  - c) poner en contacto el fluido así expandido con un sólido dividido en el dicho recinto;
  - d) recuperar un producto seco que contiene la dicha sustancia activa bajo forma de partículas finas y el dicho sólido dividido.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque consiste en:
  - a) formar una solución de una sustancia activa en un fluido a presión supercrítica;
  - b) expandir la dicha solución en un recinto en condiciones de presión y de temperatura para los cuales al menos 1% del fluido, en masa con respecto a la masa de fluido total se encuentra bajo forma líquida durante la expansión;
  - c) poner en contacto el fluido así expandido con un sólido dividido en el dicho recinto;
  - d) recuperar un producto seco que contiene la dicha sustancia activa bajo la forma de partículas finas y el dicho sólido dividido.
4. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el fluido a presión supercrítica se escoge entre el dióxido de carbono, protóxido de nitrógeno, alcanos, éteres, hidrocarburos fluorados.
5. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque el dicho fluido a presión supercrítica es dióxido de carbono a una presión comprendida entre 7,4 MPa y 200 MPa, y a una temperatura inferior a 140°C.
6. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque el dicho fluido a presión supercrítica es dióxido de carbono y porque la presión en el recinto de expansión se mantiene entre 0,52 y 7,4 MPa.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizado porque la temperatura del fluido a presión supercrítica durante la etapa de formación de la solución a presión supercrítica es idéntica a la temperatura inmediatamente hacia arriba del dispositivo de expansión.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque una parte del fluido que se encuentra en estado líquido durante la expansión es vaporizado en el recinto de expansión.
9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque la totalidad del fluido que se encuentra en estado líquido durante la expansión es vaporizado en el recinto de expansión.
10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado porque el sólido dividido es un polvo o un material granular constituido de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. El procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado porque el dicho excipiente se escoge entre los excipientes hidrófilos.
12. El procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado porque el excipiente está constituido de un polvo compuesto de excipiente soluble en los medios acuosos.
13. El procedimiento según la reivindicación 10 caracterizado porque el excipiente se escoge entre los azúcares como la lactosa o la sacarosa, polisacáridos como celulosa microcristalina, derivados de celulosa o almidón, polioles como manitol, lípidos sólidos y ceras, homopolímeros y copolímeros sólidos como poliésteres, polietilenglicoles, poloxámeros, polivinil-pirrolidonas y derivados, compuestos inorgánicos como la sílice.

14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque las partículas de excipiente farmacéutico tienen un tamaño mediano comprendido entre 50 y 2000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 200 y 600  $\mu\text{m}$ .
- 5 15. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la proporción en masa de sustancias activas con respecto al excipiente está comprendido entre 0,1 y 25%, preferiblemente entre 0,5 y 10%.
16. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 caracterizado porque se recupera una composición farmacéutica sólida que contiene partículas de tamaño mediano inferior a 1000 nm.
- 10 17. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 caracterizado porque se recupera una composición farmacéutica sólida que contiene partículas esencialmente cristalinas de sustancia activa.
18. El procedimiento según la reivindicación 17 caracterizado porque las partículas cristalinas de sustancia activa son esencialmente compuestas de la forma cristalina la más estable.
- 15 19. Composición sólida que comprende partículas finas, micrónicas y preferiblemente submicrónicas de al menos una sustancia activa dispersada en la superficie y/o en el seno de un sólido dividido caracterizado porque es obtenido por el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
20. Composición según la reivindicación 19, en la cual el sólido dividido está constituido de partículas de excipiente farmacéutico de un tamaño medio comprendido entre 50 y 2000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 200 y 600  $\mu\text{m}$ .
21. Composición según la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en la cual la relación en masa entre la sustancia activa y el sólido dividido está comprendido entre 0,1 y 25%, preferiblemente entre 0.5 y 10%.
- 20 22. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en la cual 90% de las partículas finas tienen un diámetro volumétrico inferior a 2  $\mu\text{m}$ , preferiblemente, inferior a 1000 nm.
23. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en la cual las partículas finas tienen un diámetro volumétrico mediano inferior a 800 nm, preferiblemente, inferior a 500 nm.
- 25 24. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en la cual las partículas finas son partículas submicrónicas cristalinas, preferiblemente partículas cristalinas que contienen esencialmente la forma cristalina la más estable.



**Figura 1**

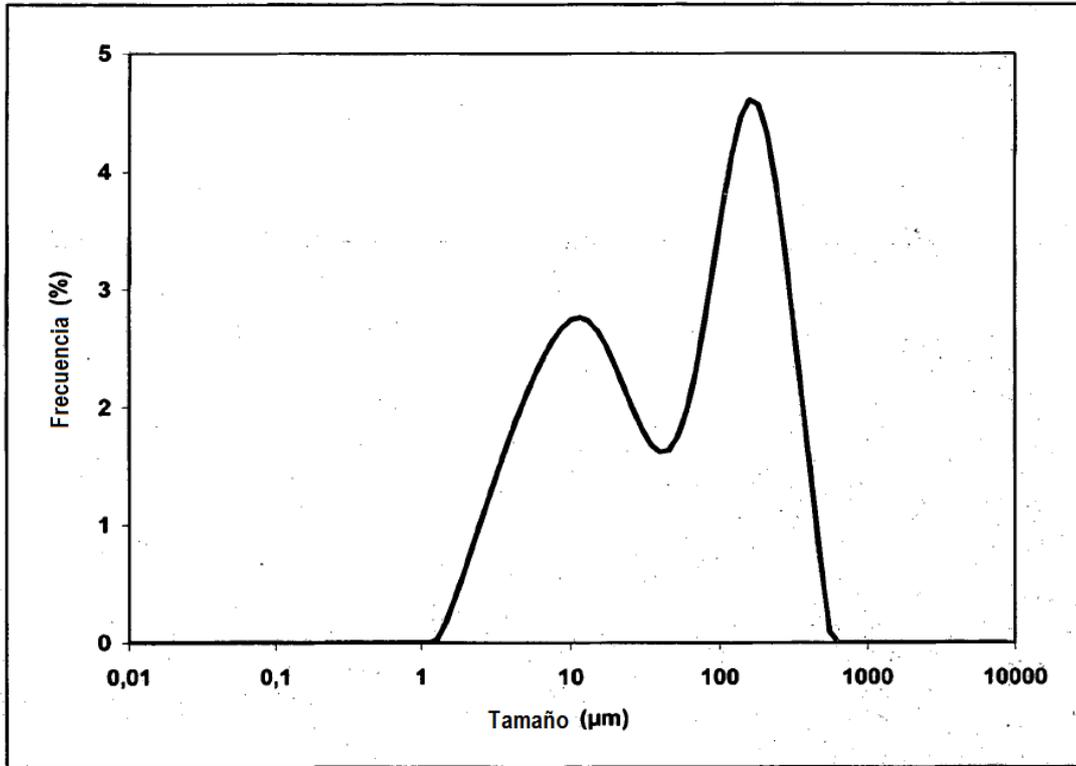


Figura 2

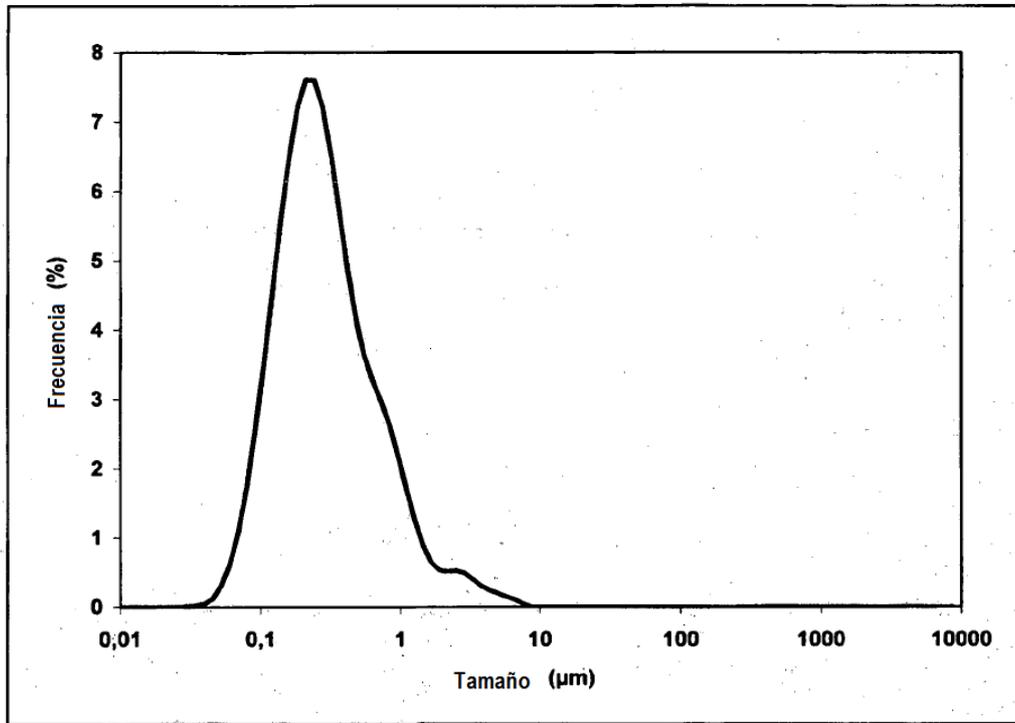


Figura 3

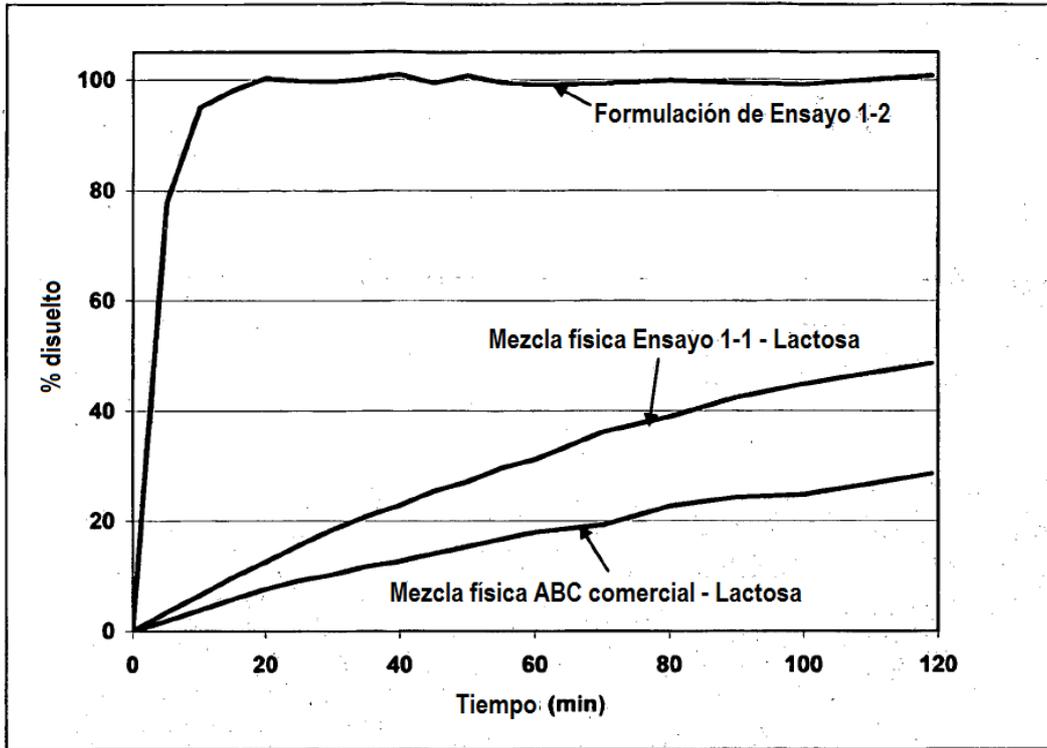


Figura 4

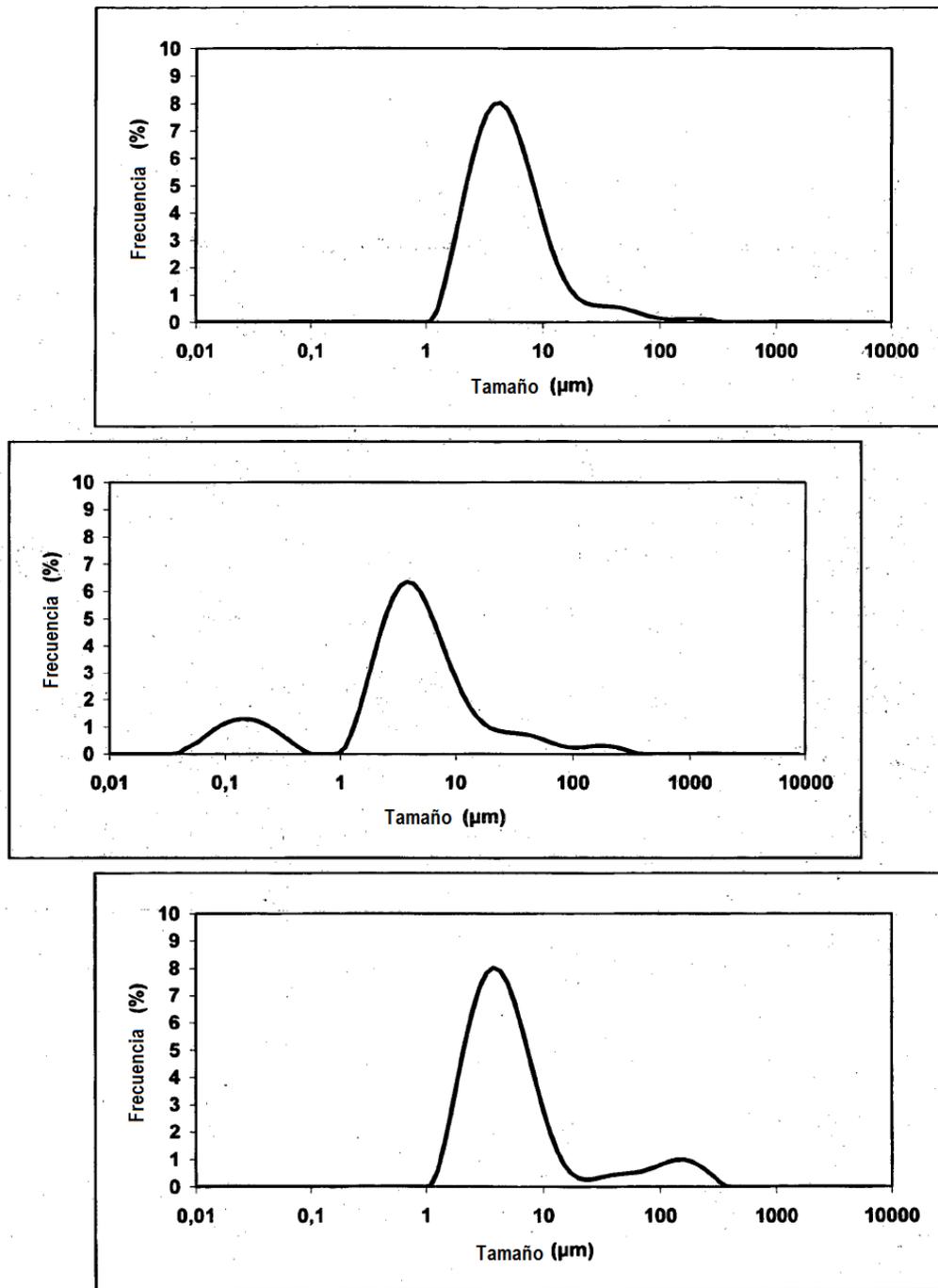


Figura 5

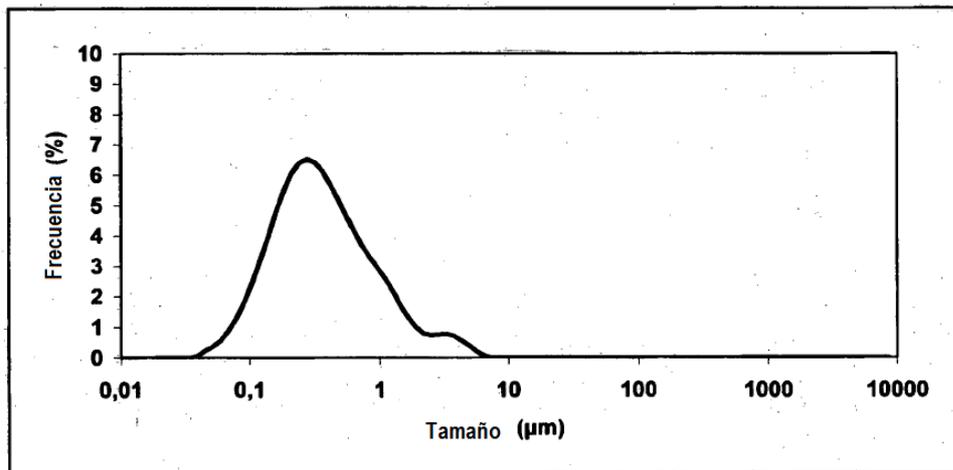
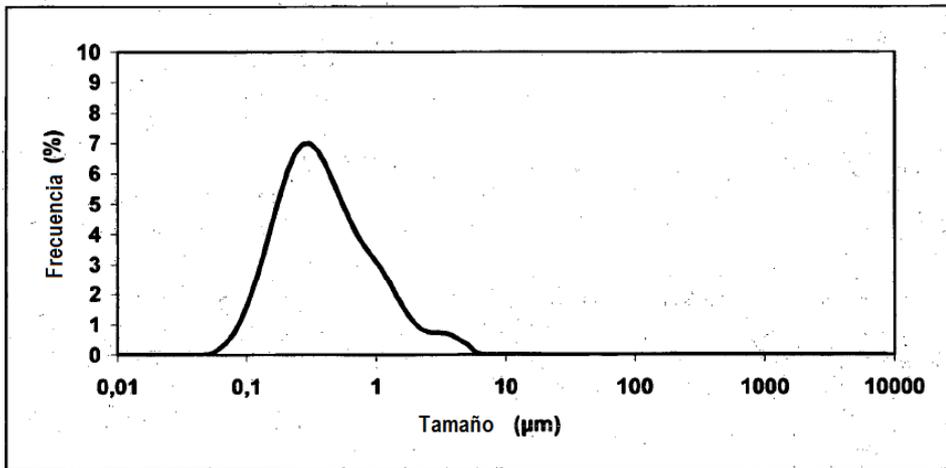
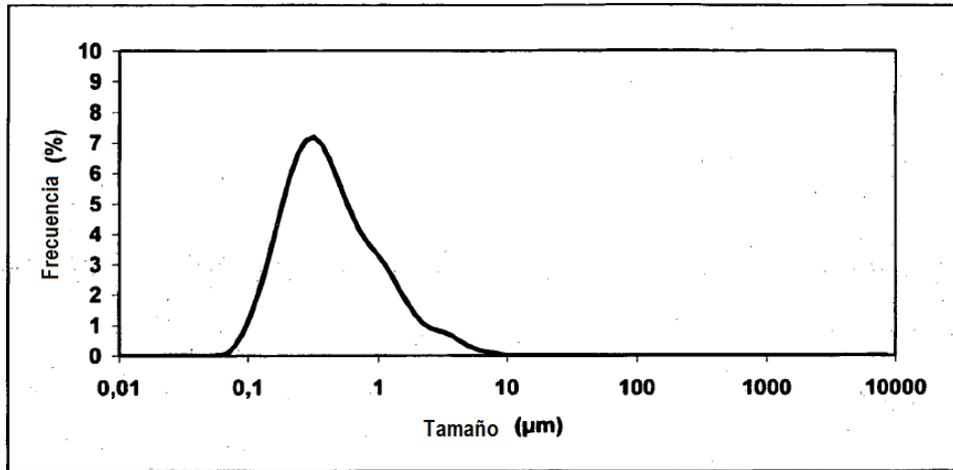


Figura 6

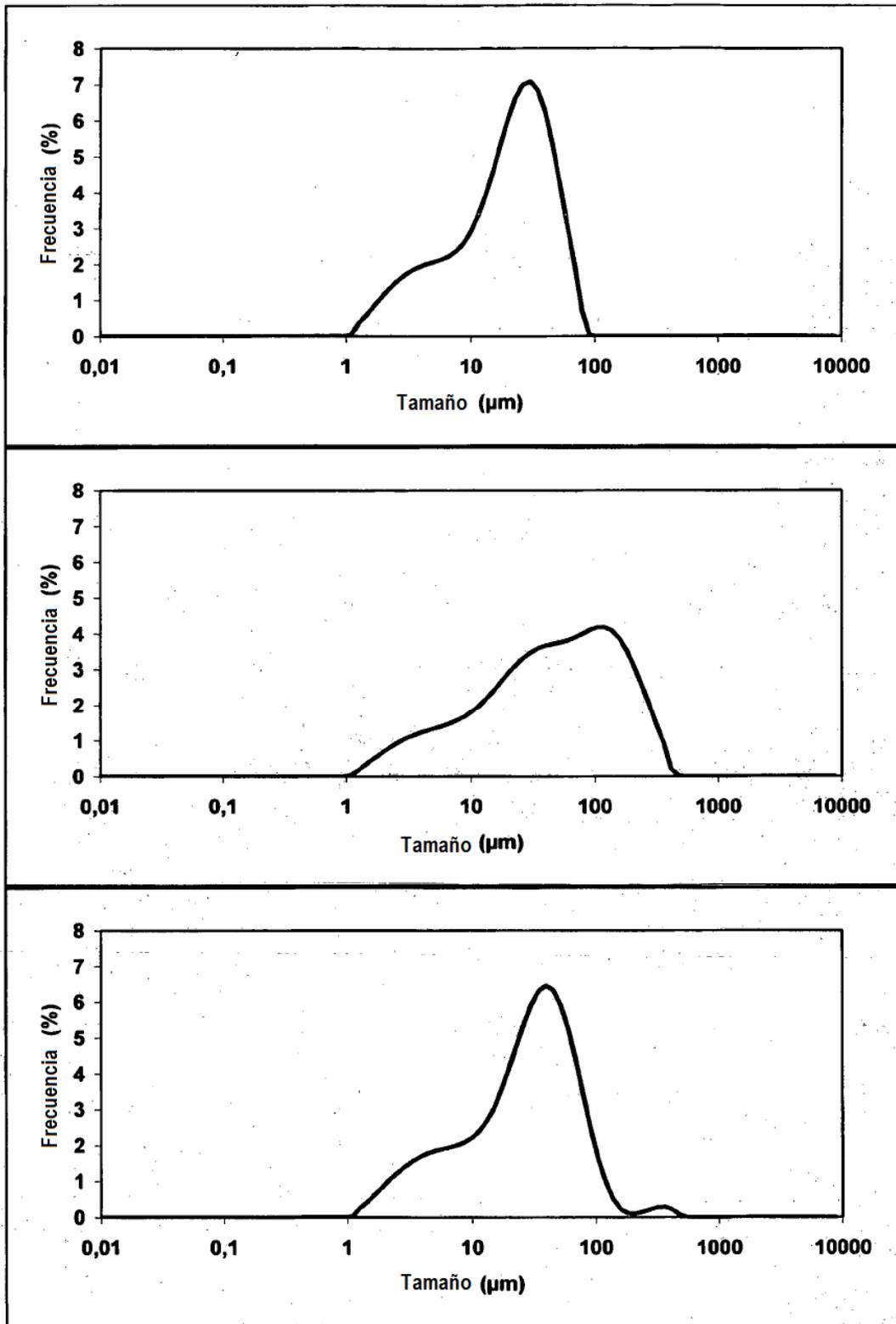


Figura 7

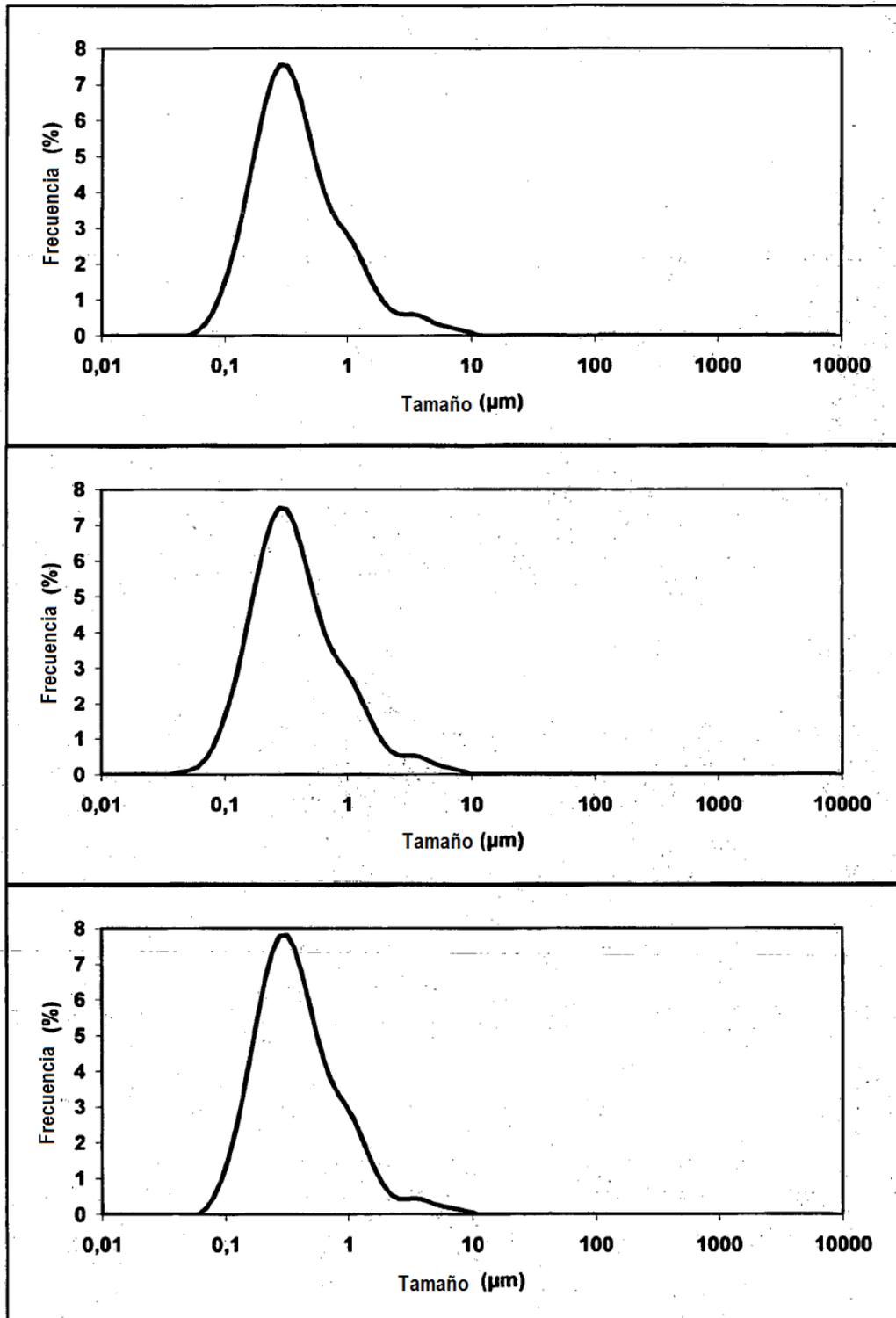


Figura 8

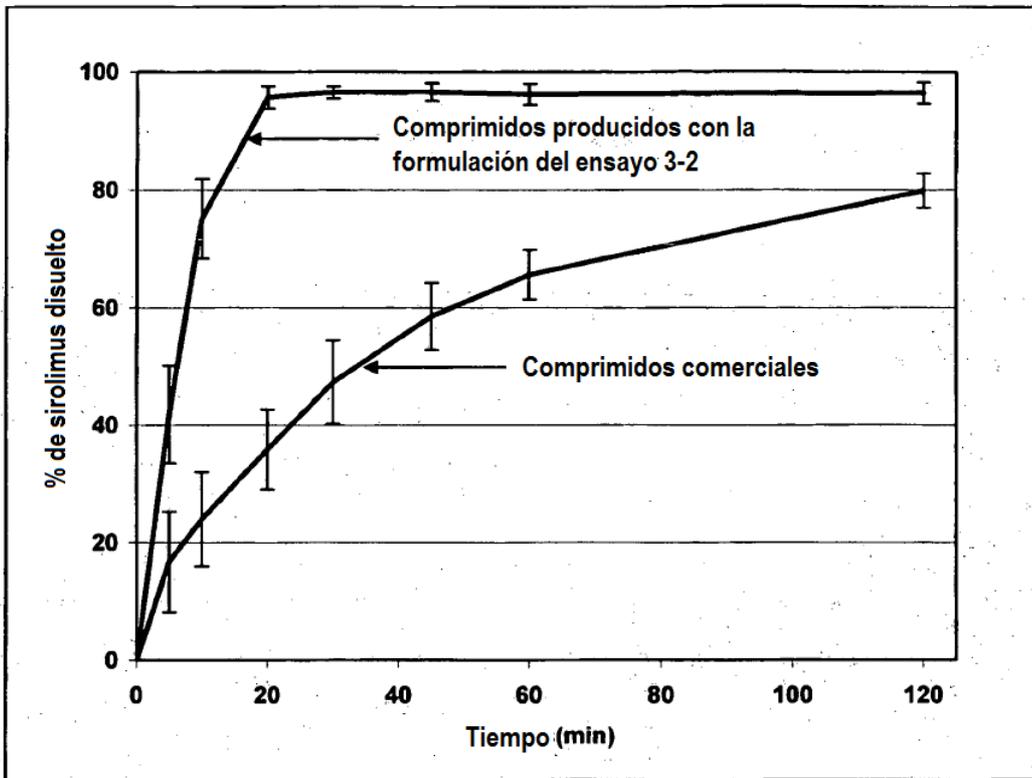


Figura 9