

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 904**

51 Int. Cl.:

H04R 5/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2009 E 09776893 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2326307**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de micropartículas cristalinas de un principio activo**

30 Prioridad:

08.08.2008 DE 102008037025

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

29.01.2016

73 Titular/es:

**JESALIS PHARMA GMBH (100.0%)
Winzerlaer Strasse 2
07745 Jena, DE**

72 Inventor/es:

**GRAWE, DETLEF;
GLIESING, SABINE y
EILERS, ROBERT**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 557 904 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 para la preparación de micropartículas cristalinas de un principio activo.

5 La invención, definida por las reivindicaciones, se refiere a un procedimiento para la preparación de micropartículas cristalinas de un principio activo, en que el principio activo se cristaliza a partir de una suspensión de partículas primarias, disolvente, no disolvente y cuerpos moldeados inertes. Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una forma sólida con partículas de un principio activo y las micropartículas del principio activo y las formas sólidas medicamentosas que contienen las micropartículas que pueden obtenerse mediante este
10 procedimiento.

Para una alta eficacia y biodisponibilidad de los medicamentos, puede que sea necesario alcanzar elevadas concentraciones séricas de los principios activos en un plazo muy breve, para lo que se requieren formas farmacéuticas de liberación lo más rápida posible. Sin embargo, a menudo la liberación rápida se ve dificultada por
15 la escasa solubilidad en agua de los principios activos.

La cinética de liberación y, con ello, la biodisponibilidad de los medicamentos depende fundamentalmente, junto con las propiedades de disgregación de la forma farmacéutica, del tamaño de partícula, de la distribución del tamaño de partícula y de la cristalinidad del principio activo. Para acelerar la liberación de principios activos difícilmente
20 solubles, por lo general, estos se micronizan, es decir, los principios activos sólidos se Trituran hasta tamaños de partícula en el intervalo micrométrico. Normalmente, esto tiene lugar mediante el procedimiento del molino de chorro.

Sin embargo, la micronización, los micronizados obtenidos mediante la misma y su uso en las formas farmacéuticas presentan desventajas en relación con una amorfización no deseada y desde el punto de vista de la procesabilidad farmacéutica (Thilbert y Tawashhi: "Micronization of pharmaceutical solids", Serie MML, 1999, vol.1, cap. 1, págs. 328-347). La amorfización es tanto más acentuada, es decir, la cristalinidad tanto menor, cuanto más fina sea la
25 granulación, así pues, cuanto mayor sea el consumo energético necesario para la molienda. Por consiguiente, precisamente los micronizados de grano muy fino, como los que se necesitan para una rápida liberación y las administraciones por vía pulmonar, por ejemplo, con un tamaño de grano medio de 1-1,5 µm, presentan una alta proporción amorfa, que para ciertos principios activos puede ser del 5-20 % y superior, es decir, la cristalinidad es
30 del 80-95 % en peso o inferior.

La amorfización parcial en las micronizaciones está asociada con una desestabilización química y física del principio activo. Además, las aglomeraciones y recristalizaciones subsiguientes pueden perjudicar su liberación de la forma
35 farmacéutica. Estas desventajas afloran tanto más claramente cuanto más fina es la granulación que se pretende con el objeto de una rápida liberación. Por ello, en los micronizados pueden aparecer problemas de estabilidad, tanto como principio activo, como en la forma farmacéutica en contacto con los excipientes. Además, los micronizados tienen tendencia a la acumulación de carga, a la formación de polvo, así como a muy malas propiedades reológicas, que solo permiten el procesamiento para obtener la forma farmacéutica en procedimientos
40 especiales costosos como, por ejemplo, la granulación por vía húmeda en lecho fluidizado.

Para una liberación muy rápida de principios activos poco solubles se necesitan tamaños de partícula que no pueden alcanzarse mediante procedimientos de micronización o solo acompañados de una intensa amorfización. La aglomeración y la formación de costras pueden dificultar adicionalmente la trituración durante el proceso de
45 molienda. Además, por lo general, los micronizados presentan una distribución del tamaño de grano relativamente amplia. Sin embargo, para una rápida cinética liberación sería deseable una distribución del tamaño de grano estrecha, en la que se minimicen tanto la proporción nanométrica como la proporción de partículas mayores.

Los micronizados pueden combinarse con excipientes en preformulaciones, de tal manera que se mejoren algunas propiedades desventajosas, como la mala procesabilidad. En el documento DE 10325989 A1 se describen micropellets de un principio activo y excipientes preparadas a base de micronizados por granulación en lecho
50 fluidizado. Sin embargo, esta tecnología va unida de manera inseparable a las desventajas expuestas anteriormente que resultan del proceso de molienda, destructivo y de gran consumo de energía, y de la granulación alcanzable. Además, este tipo de granulados de grano grueso no son adecuados para formulaciones de dosis bajas y muy
55 bajas, debido a la necesaria uniformidad de contenido del principio activo.

Mediante procesos de molienda en húmedo con y sin aditivos como, por ejemplo, tensioactivos, hidrocoloides o azúcares, pueden generarse partículas cristalinas muy finas en molinos de bolas o en homogeneizadores de alta presión como se describe, por ejemplo, en los documentos US 5145684, US-A 5091187 y US-A 5858410. Aquí se

trituran partículas gruesas hasta tamaño nanométrico con un consumo energético específico extremadamente alto. Sin embargo, este proceso requiere mucho tiempo y a menudo se requieren varias pasadas de la suspensión por la cámara de molienda. Además del alto gasto instrumental y la posible amorfización, otras desventajas son contaminaciones por abrasión y desgaste del dispositivo de molienda.

5

Para evitar estas desventajas, los principios activos, para la consecución de liberaciones más rápidas, pueden incorporarse totalmente amorfos y secos por pulverización o por dispersión molecular en excipientes poliméricos hidrófilos (E. Nürnberg en "Darstellung und Eigenschaften pharmazeutisch relevante Sprühtrocknungsprodukte", Acta Pharm. Techn., 26(1), págs. 40-67, 1980). Esto se describe con principios activos concretos y en relación con aplicaciones farmacéuticas específicas en el documento EP 04103837 A1. Sin embargo, estas formas tienen la desventaja de que las propiedades de buena solubilidad se consiguen a costa de riesgos considerables en la estabilidad química y, con la correspondiente alta carga, también en la estabilidad física.

Un caso especial de la incorporación molecular para aceleración de la liberación es la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas. Sin embargo, este procedimiento está ligado a una geometría molecular adecuada a la formación de complejos y por tanto no puede emplearse de manera universal.

Otra tecnología consiste en la pulverización de una disolución orgánica del principio activo sobre un soporte, como se describe, por ejemplo, en el documento DE 19652196 A1. Esto puede tener lugar durante la granulación en lecho fluidizado para la preparación del granulado para comprimidos o también por secado por pulverización como una preformulación de alta carga. Las desventajas de estas tecnologías estriban en la frecuente amorfización total o parcial durante el secado por pulverización de las disoluciones del principio activo o también en la generación de una modificación cristalina inestable. En las preformulaciones de alta carga descritas tampoco se produce automáticamente una liberación rápida, ya que las capas del principio activo sobre el vehículo micronizado no se disuelven más rápidamente que los micronizados del principio activo comparables. Esta tecnología tiene su punto fuerte más bien en la consecución de una buena uniformidad de contenido para formulaciones de dosis bajas o muy bajas y una mejor procesabilidad de principios activos difícilmente micronizables. Además, el uso de disolventes combustibles aumenta el gasto tecnológico del proceso de preparación.

Una alternativa a la micronización y al uso de combinaciones de un principio activo y excipientes amorfas o cristalinas formuladas por pulverización es la preparación de cristales con una distribución del tamaño de grano adecuada al comportamiento de liberación requerido mediante cristalización en un dispositivo para molienda en húmedo con subsiguiente oscilación de la temperatura, como se describe en el documento EP 1497308 B1. Aunque las partículas obtenibles mediante este procedimiento son cristalinas, por lo general no alcanzan el tamaño necesario para una liberación muy rápida. Así, por lo general, no se alcanza ni siquiera el tamaño de grano medio de los micronizados. A ello se añade que precisamente en la cristalización de partículas extremadamente pequeñas a partir de disoluciones muy sobresaturadas, la fina granulación de las partículas primarias se vuelve a perder por una aglomeración superpuesta. Por consiguiente, para formas de liberación muy rápida, esta tecnología llega a su límite.

En el documento DE 10214031 A1 se describe un procedimiento de precipitación para la preparación de micro y nanopartículas para formas farmacéuticas rápidamente solubles y también para administración por vía pulmonar. El principio activo se disuelve en un disolvente y a continuación se precipita con un no disolvente en presencia de un inhibidor del crecimiento cristalino. La desventaja de este procedimiento estriba en que también en este caso, por la rápida transferencia de fase, análoga a la del secado por pulverización, generalmente se generan fases amorfas o metaestables. Esto afecta sobre todo a los principios activos de difícil cristalización con alta entropía de configuración, en los que la forma cristalina estable está en desventaja desde el punto de vista cinético. Mediante el inhibidor del crecimiento cristalino, se dificulta adicionalmente o incluso se impide una transición de fase a la modificación estable durante el proceso de preparación. Esto conlleva problemas de estabilidad imponderables en la forma farmacéutica. Otra desventaja es que a pesar de la inhibición del crecimiento, el tamaño de grano precipitable depende en gran medida de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y no siempre es lo suficientemente pequeño para una liberación muy rápida.

Otros procedimientos para la preparación de suspensiones de partículas de un principio activo de grano fino por precipitación se describen en los documentos US-A 5389382, US-A 20050139144 y US-A 20020127278. Sin embargo, en estos casos se limita el crecimiento de los cristales mediante las condiciones de precipitación (por ejemplo, la relación de mezcla), la presencia de estabilizantes o el correspondiente tratamiento energético posterior en un homogeneizador de alta presión.

Otro procedimiento de precipitación para la preparación de nanopartículas de un principio activo se describe en el

documento DE 102005053862 A1. En este caso, el principio activo disuelto se mezcla con un no disolvente poco antes de o en una zona de pequeño volumen pero altamente energética (célula de ultrasonidos, espacio de cizallamiento de un homogeneizador de alta presión, espacio entre rotor y estator en un molino coloidal) y se precipita. Estos dispositivos de molienda en húmedo de alta energía modificados como reactores de precipitación 5 trabajan continuamente de acuerdo con el principio de flujo continuo. A diferencia de un proceso solo de molienda, esta combinación puede producir tamaños de partícula hasta el intervalo nanométrico. Sin embargo, este procedimiento también conlleva la desventaja de que se necesita un alto gasto tecnológico y a menudo se presentan problemas de contaminación (por ejemplo, con material del sonotrodo). Estos dispositivos no son adecuados para principios activos de cristalización difícil o lenta o para aquellos que pasan por fases intermedias inestables, por 10 ejemplo, amorfos. Por consiguiente, este procedimiento solo es adecuado para compuestos orgánicos de cristalización suficientemente rápida.

En el documento US 2003/0175187 A1 se describe un procedimiento y un aparato para la cristalización de una sustancia, en particular de un medicamento para inhalación. El procedimiento comprende las etapas siguientes: (a) 15 una sustancia se disuelve en un disolvente para obtener una disolución de la sustancia, (b) se genera una corriente segmentada que consta de segmentos alternantes de la disolución de la sustancia y el medio de transporte, (c) la corriente segmentada se conduce a un tramo de permanencia, (d) el tramo de permanencia se enfría para promover la cristalización de la sustancia en los segmentos de la disolución en la corriente segmentada y (e) los cristales del material se separan de la corriente segmentada.

20 En el documento WO 01/14036 A1 se describe un procedimiento para la preparación de partículas de un medicamento que comprende la disolución del medicamento en un disolvente, la generación de una o más corrientes de la disolución del medicamento y la puesta en contacto de dichas corrientes con una o varias corrientes de un antidisolvente, para generar una zona de mezclado turbulento, en la que tiene lugar una rápida precipitación 25 de los cristales del medicamento, en lo que la velocidad relativa de las corrientes sobrepasa los 50 m/s y la relación volumétrica entre las corrientes del antidisolvente y la disolución del medicamento es superior a 2:1.

Otro procedimiento para la preparación de micro y nanopartículas es la precipitación con el uso de dióxido de carbono supercrítico (Kerc y col.: "Micronization of Drugs using supercritical carbon dioxide", Int. J. Pharm. 182, 30 1999, 33-39 y en Steckel y col.: "Micronizing of steroids for pulmonary delivery by supercritical carbon dioxide", Int. J. Pharm. 152, 1997, 99-110). Sin embargo, debido a la manipulación de gases supercríticos, estos procedimientos conllevan un gran gasto instrumental y tecnológico.

Una desventaja fundamental del procedimiento de secado por pulverización y precipitación mencionado 35 anteriormente estriba en su propia naturaleza. La mayoría de los principios activos tiene un carácter polimorfo, es decir, son capaces de cristalizar en más de una modificación cristalina. Sin embargo, para las aplicaciones farmacéuticas se prefiere, con pocas excepciones, la modificación cristalina termodinámicamente más estable. De acuerdo con la regla del proceso de Ostwald, a partir de disoluciones, sobre todo en procesos con una cinética rápida, se producen preferentemente las modificaciones de mayor energía, es decir, menos estables, formas mixtas 40 amorfocristalinas o incluso la forma puramente amorfa como, por ejemplo, por regla general en el secado por pulverización de disoluciones. Las transformaciones de fase en la modificación estable son difíciles de controlar, incluso si tienen lugar en espacios de tiempo aceptables. Dado que, a causa de las altas sobresaturaciones, los procedimientos de precipitación son por naturaleza procesos de transición de fase extremadamente rápidos, esto puede ocasionar problemas en la preparación reproducible de una forma cristalina termodinámicamente estable, 45 sobre todo porque esta transformación, que se solapa con el proceso de precipitación o que también puede tener lugar posteriormente, puede perjudicar considerablemente al tamaño de grano ya alcanzado.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es superar las desventajas del estado de la técnica y hacer disponible un procedimiento que, con bajo gasto técnico, proporcione partículas de un principio activo en el intervalo 50 micrométrico con un alto grado de cristalinidad, que estén presentes en la modificación cristalina más estable y presenten una distribución del tamaño de partícula muy estrecha, de manera que sean adecuadas para liberaciones muy rápidas y completas de medicamentos. Además, un objetivo de la presente invención es hacer disponible un procedimiento para la preparación de una forma sólida con partículas de un principio activo de liberación rápida. La presente invención tiene también como objetivo hacer disponibles las micropartículas cristalinas del principio activo y 55 una forma sólida correspondiente, que pueden obtenerse mediante este procedimiento.

Este objetivo se consigue mediante un procedimiento para la preparación de micropartículas cristalinas de un principio activo que comprende las etapas siguientes: se prepara una suspensión a partir de partículas primarias del principio activo, una disolución del principio activo, un no disolvente para el principio activo y cuerpos moldeados

inertes con una dimensión máxima de 0,1-2 mm, la suspensión se mezcla, en lo el que el principio activo cristaliza a partir de la suspensión, el principio activo se separa en forma de partículas producto y las partículas producto se secan a continuación, en que las partículas primarias y las partículas producto son cristalinas, están presentes en la modificación cristalina del principio activo más estable, presentan una superficie cristalina de 3-10 m²/g y la distribución del tamaño de las partículas primarias y las partículas producto, determinada por difracción de láser, es, respectivamente, de $d_{50} = 1-2 \mu\text{m}$, $d_{99} < 6 \mu\text{m}$ y $d_{100} < 12 \mu\text{m}$, en que estos valores de d se refieren a porcentajes en volumen de las partículas.

Sorprendentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención proporciona, prácticamente con independencia de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, micropartículas cristalinas que presentan una distribución del tamaño de partícula muy estrecha y una elevada superficie cristalina y están presentes en la modificación cristalina más estable. De este modo, las micropartículas de principio activo son idóneas para formas farmacéuticas de liberación rápida.

El objetivo se consigue además mediante un procedimiento para la preparación de una forma sólida con partículas de un principio activo en el que, en el procedimiento descrito anteriormente, a las partículas producto separadas se les añade un excipiente hidrófilo farmacéuticamente aceptable antes del secado. Con este procedimiento puede obtenerse una forma sólida con partículas de un principio activo que comprende un excipiente hidrófilo y las micropartículas cristalinas de la sustancia.

El objetivo también se consigue mediante las micropartículas de un principio activo y las formas sólidas con partículas del principio activo que pueden obtenerse con el procedimiento descrito anteriormente.

La forma sólida con partículas de un principio activo presenta la ventaja de que, en contacto con agua, prácticamente con independencia del tamaño de grano de la forma sólida, libera el principio activo en pocos minutos como partículas singulares sin agregación. Además, la forma sólida presenta muy buenas propiedades de procesamiento farmacéutico, ya que es de tamaño más grueso que los micronizados habituales, presenta mejor capacidad de deslizamiento y no se carga electrostáticamente, de manera que puede procesarse de manera muy económica para obtener formas farmacéuticas, por ejemplo, por el procedimiento de mezclado en seco en la preparación de comprimidos. En particular, la forma sólida con las partículas de un principio activo es adecuada para administraciones de dosis bajas y muy bajas.

La figura 1 muestra una imagen del microscopio óptico de la forma sólida con partículas de un principio activo.

Las figuras 2-5 muestran imágenes del microscopio óptico de fases sucesivas del proceso de liberación al entrar la forma sólida con partículas de un principio activo en contacto con el agua. Las figuras 2 y 3 muestran la disgregación en partículas inmediatamente después del contacto con el agua. Las figuras 4 y 5 muestran la disgregación en las micropartículas cristalinas individuales después de tres minutos en contacto con el agua.

La figura 6 muestra la liberación de drospirenona de la forma sólida con partículas del principio activo en comparación con un micronizado convencional.

Por el término "principio activo" se entiende, en el sentido de la invención, un principio activo farmacéutico, es decir, una sustancia que desarrolla un efecto fisiológico cuando es absorbida en cantidad suficiente por el cuerpo de un ser vivo, en particular de un mamífero, con preferencia de una persona.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, el principio activo que ha de cristalizar se disuelve en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuados y se mezcla con un no disolvente para el principio activo, así como con partículas primarias del principio activo y cuerpos moldeados inertes. El principio activo cristaliza a partir de la suspensión de cristalización obtenida, a consecuencia de una sobresaturación, en forma de partículas producto. Por la superficie cristalina que ofrecen las partículas primarias y la superficie adicional de los cuerpos moldeados presentes, así como la rotura parcial de las partículas del principio activo (partículas primarias y partículas producto) en su colisión con los cuerpos moldeados a causa del mezclado, se obtienen sorprendentemente partículas producto del principio activo que son cristalinas, presentan una distribución del tamaño de partícula muy estrecha y están en el mismo intervalo de tamaños que las partículas primarias empleadas. Además, las partículas producto que pueden obtenerse mediante el procedimiento de acuerdo con la invención están presentes en la modificación cristalina del principio activo de mayor estabilidad, con lo que se entiende la modificación cristalina de mayor estabilidad termodinámica.

La distribución del tamaño de partícula (distribución del tamaño de grano) se mide mediante una difracción de láser convencional, que proporciona una curva de distribución de los tamaños de las partículas (sistema Sympatec Helos, dispersor en seco Rodos). En ello, d_x significa que el porcentaje volumétrico x (% en volumen) de las partículas presenta un diámetro inferior al valor indicado. Por lo tanto, para un valor de d_{50} de 1 μm , el 50 % en volumen de las partículas tiene un diámetro inferior a 1 μm (micrómetro). Cuando d_{10} , d_{99} o d_{100} es de 2 μm , el 10, el 99 o el 100 % en volumen de las partículas presentan un diámetro inferior a 2 μm .

En el procedimiento de acuerdo con la invención, se emplean partículas primarias y se obtienen partículas producto cuya distribución de tamaños satisface las condiciones: $d_{50} = 1\text{-}2 \mu\text{m}$, $d_{99} < 6 \mu\text{m}$ y $d_{100} < 12 \mu\text{m}$. Esto quiere decir que el 50 % en volumen de las partículas empleadas y de las partículas que pueden obtenerse mediante el procedimiento presenta un diámetro por debajo de 1 a 2 μm , el 99 % en volumen de las partículas presenta un diámetro por debajo de 6 μm y el 100 % en volumen de las partículas presenta un diámetro por debajo de 12 μm . El valor de d_{99} inferior a 6 μm y el valor de d_{100} inferior a 12 μm muestran que, con respecto al valor de d_{50} , hay una proporción muy pequeña de partículas gruesas. En una forma de realización preferida, $d_{50} = 1,2\text{-}1,8 \mu\text{m}$, $d_{99} < 6 \mu\text{m}$ y $d_{100} < 12 \mu\text{m}$. Se prefiere especialmente $d_{100} < 8 \mu\text{m}$. Además, también se prefiere que la proporción de tamaño nanométrico de las micropartículas cristalinas que pueden obtenerse por el procedimiento sea mínima. Por lo tanto, se prefiere $d_{20} < 0,8 \mu\text{m}$, en particular 0,6-0,75 μm . Se prefiere adicionalmente $d_{10} < 0,7 \mu\text{m}$, con preferencia especial 0,35-0,65 μm . Además se prefiere $d_5 < 0,4 \mu\text{m}$, con preferencia especial 0,25-0,35 μm . Las distribuciones de tamaños anteriores se refieren en cada caso, independientemente entre sí, a las partículas primarias y las partículas producto. Los valores de d_{20} , d_{10} y d_5 pueden considerarse por separado o en combinación con los valores indicados anteriormente para d_{50} , d_{99} y d_{100} . Por ejemplo, se prefiere que la distribución de tamaños sea de $d_{10} = 0,35\text{-}0,65 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1\text{-}2 \mu\text{m}$ y $d_{100} < 8 \mu\text{m}$.

Otra ventaja del procedimiento de acuerdo con la invención es la elevada cristalinidad de las partículas producto que pueden obtenerse. Por partículas de elevada cristalinidad o cristalinas se entienden, en el sentido de la invención, partículas que no contienen o solo contienen pequeñas proporciones amorfas, con lo que son predominantemente cristalinas. Se prefiere que la cristalinidad de las partículas producto sea mayor que las de los micronizados. En particular, la cristalinidad, es decir, la proporción cristalina es ≥ 98 % en peso. Preferentemente la cristalinidad de las partículas producto es ≥ 99 % en peso y con preferencia especial, la cristalinidad es $\geq 99,9$ % en peso.

La cristalinidad se determina por difracción de rayos X en polvo (XRPD). En ello se comparan las intensidades integradas en el difractograma de rayos X después de la corrección del fondo con el de un material de referencia. Este material de referencia puede ser, por ejemplo, un micronizado convencional o un producto obtenido mediante otro procedimiento de preparación con cristalinidad conocida y tamaño de grano comparable. De este modo, la cristalinidad es una magnitud relativa que caracteriza el grado de ordenación en comparación con una muestra de referencia. La relación entre las intensidades de reflexión integradas de la muestra de partículas y la muestra de referencia es por tanto la expresión cuantitativa de su diferencia en cristalinidad.

Preferentemente, la cristalinidad de las partículas primarias también es mayor que la de los micronizados. En particular, la cristalinidad de las partículas primarias es ≥ 98 % en peso, preferentemente ≥ 99 % en peso y con preferencia especial $\geq 99,9$ % en peso. Preferentemente, se emplean como partículas primarias las partículas producto de una preparación anterior, en particular de una preparación anterior mediante el procedimiento de acuerdo con la invención. Por consiguiente, en una forma de realización preferida, las partículas primarias presentan las mismas propiedades que las partículas producto, es decir, las partículas primarias y las partículas producto son idénticas.

La superficie de las partículas primarias empleadas y de los cristales que pueden obtenerse mediante el procedimiento es de 3-10 m^2/g , preferentemente de 4-8 m^2/g . Debido a la gran superficie cristalina así ofrecida para la cristalización, una gran sobresaturación en el sistema formado por el disolvente y el no disolvente se reduce rápidamente a la zona metaestable, también en caso de principios activos de cristalización lenta, y así se reprime una nueva nucleación. El principio activo disuelto añadido cristaliza de este modo fundamentalmente sobre superficies cristalinas existentes.

En una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, las partículas primarias del principio activo se emplean en forma de suspensión. En particular, ha resultado favorable poner las partículas primarias y los cuerpos moldeados inertes en una suspensión formada por el disolvente y el no disolvente y añadir la disolución del principio activo y el no disolvente.

Las partículas producto pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, por filtración.

Preferentemente, a partir de la preparación de cristalización se retira una suspensión de partículas producto. Por lo tanto, en una forma de realización preferida, el procedimiento para la preparación de micropartículas cristalinas de un principio activo comprende las etapas siguientes: a una suspensión de partículas primarias del principio activo y cuerpos moldeados inertes en una mezcla de un disolvente y un no disolvente para el principio activo se le añade (a) una disolución del principio activo en el disolvente y (b) el no disolvente, la suspensión se mezcla, preferentemente se agita, en lo que el principio activo cristaliza a partir de la suspensión, el principio activo se separa en forma de partículas producto y las partículas producto se secan a continuación, en que las partículas producto son cristalinas, preferentemente con una cristalinidad ≥ 98 % en peso, en particular ≥ 99 % en peso, están presentes en la modificación cristalina más estable del principio activo, presentan una superficie cristalina de 3-10 m²/g y la distribución de tamaños de las partículas producto es de $d_{50} = 1-2$ μm , $d_{99} < 6$ μm y $d_{100} < 12$ μm .

Al mezclar la suspensión, los sólidos contenidos en la misma, es decir, las partículas del principio activo (partículas primarias y partículas producto) y los cuerpos moldeados inertes, se mueven. Esto lleva a un mezclado especialmente intensivo de la suspensión, con lo que se evita la formación de zonas con diferentes sobresaturaciones del principio activo. Por lo tanto, la concentración del principio activo en el líquido de la suspensión es espacialmente en su mayor parte constante. El punto de adición de la disolución del principio activo constituye aquí una excepción. Para evitar mayores sobresaturaciones, se prefiere además añadir la disolución del principio activo y el no disolvente a la suspensión en puntos diferentes. La adición puede tener lugar también mediante boquillas distribuidoras, agitadores huecos y otros dispositivos que promuevan una distribución rápida y uniforme en todo el volumen de la suspensión. Al evitar diferencias locales de sobresaturación se consigue una cristalización especialmente uniforme y una estrecha distribución del tamaño de partícula.

El mezclado de la suspensión puede tener lugar mediante agitación, sacudida, rotación, tratamiento con ultrasonidos, flujo de gases, bombeo de la suspensión y otros procedimientos de mezclado conocidos por el experto en la técnica. Se prefiere agitar la suspensión. Preferentemente, el mezclado tiene lugar de manera que las partículas sólidas (partículas y cuerpos moldeados) se mantengan en movimiento. Preferentemente, durante el mezclado no se crea un flujo de pistón en la suspensión, que dé lugar a mezclados de diferente calidad en la dirección axial y radial, sino que el dispositivo de agitación se elige de manera que tenga lugar un mezclado lo más intensivo y homogéneo posible para evitar diferentes sobresaturaciones en la suspensión. Para una distribución del tamaño de partículas muy estrecha es suficiente, al usar un dispositivo de agitación, el consumo energético para las velocidades de agitación habituales en un reactor de agitación. Dependiendo del tipo y del tamaño del agitador usado, se prefieren velocidades de agitación de 200-2.500 rpm, en particular de 500-2.000 rpm (revoluciones por minuto). El consumo energético correspondiente para las velocidades de agitación habituales está muy alejado de los consumos energéticos específicos normales en molinos de bolas u homogeneizadores de alta presión, con lo que prácticamente no se generan problemas de contaminación por abrasión y se evitan las desventajas de los procedimientos de trituración descritas anteriormente, en particular, se minimizan así las partículas nanométricas y la amorfización.

Sorprendentemente, la combinación de las partículas primarias empleadas, los cuerpos moldeados inertes y el mezclado de la suspensión conduce a que, a pesar de la forma de operación orientada al crecimiento cristalino del procedimiento de acuerdo con la invención, el tamaño de partícula de las partículas producto no aumente durante un largo periodo de tiempo, ya que la superficie cristalina retirada por las partículas producto se equilibra por una nucleación secundaria, promovida fundamentalmente por los cuerpos moldeados inertes. A diferencia de una cristalización orientada a la nucleación, con elevadas sobresaturaciones y sin partículas primarias, el procedimiento de acuerdo con la invención es una cristalización orientada al crecimiento, en la que el principio activo cristaliza fundamentalmente sobre superficies cristalinas preexistentes.

Debido a la orientación al crecimiento del procedimiento de acuerdo con la invención, este es adecuado especialmente para sustancias de cristalización difícil o lenta, en particular aquellas que tienen tendencia a pasar por formas intermedias, por ejemplo, aceites o formas cristalinas de menor estabilidad termodinámica. En el desarrollo del procedimiento, en particular cuando las partículas producto se retiran repetidamente en lotes o continuamente durante un largo periodo de tiempo, dichas partículas producto asumen el papel desempeñado por las partículas primarias presentes al comienzo del procedimiento. Sin embargo, sin partículas primarias, a menudo no es posible controlar el desarrollo del proceso de cristalización y con ello la calidad de las partículas producto de la manera deseada, ya que sin las partículas primarias, generalmente se generan distribuciones amplias del tamaño de partícula, especialmente mayor proporción de tamaños nanométricos, frecuentemente no se obtiene la modificación cristalina deseada de mayor estabilidad y/o se obtiene una gran proporción amorfa.

El tiempo de permanencia en la suspensión en el dispositivo de cristalización es preferentemente > 12 min, con

preferencia especial > 15 min y con la mayor preferencia > 20 min. De esta manera se obtienen distribuciones del tamaño de partícula especialmente estrechas y escasa amorfización. Por tiempo de permanencia se entiende el tiempo de estancia medio de un elemento de volumen en la suspensión. Los cuerpos moldeados inertes permanecen preferentemente en la suspensión y así no se separan con las partículas producto.

5

En el procedimiento de acuerdo con la invención, los cuerpos moldeados inertes asumen, entre otros, el papel de la promoción de una nucleación secundaria, mediante la que se originan nuevas partículas cristalinas y se minimiza la proporción de partículas producto mayores por cristalización sobre partículas preexistentes (partículas primarias y partículas producto) o por aglomeración en la suspensión. Por inerte en este contexto se entiende que los cuerpos
10 moldeados no se disuelven en el disolvente para el principio activo ni en el no disolvente y que no producen abrasión, o en muy poca medida, durante el mezclado, por ejemplo, por agitación de la suspensión de cristalización. Los cuerpos moldeados pueden tener formas diferentes, preferentemente forma esférica, cilíndrica o estrellada, en lo que se prefieren cuerpos moldeados de forma esférica. Preferentemente, los cuerpos moldeados son de materiales duros resistentes a la abrasión como, por ejemplo, óxido de circonio o carburo de silicio. Se prefieren
15 especialmente esferas de óxido de circonio estabilizado con itrio. Los cuerpos moldeados inertes presentan una dimensión máxima de 0,1-2 mm, preferentemente de 0,2-1 mm, por ejemplo, pueden emplearse microesferas inertes con un diámetro de 0,2-1 mm. Además, ha resultado favorable que la proporción de los cuerpos moldeados inertes con respecto al volumen total de la suspensión de cristalización sea del 20-80 % en volumen, preferentemente del 30-70 % en volumen. La relación ponderal entre las partículas del principio activo (partículas primarias y partículas
20 producto) y los cuerpos moldeados en la suspensión es preferentemente de 1:1.000 a 1:10, especialmente de 1:200 a 1:20.

Para mantener reducida la proporción de disolvente y mantener la concentración de sólidos y con ello la superficie de cristalización ofrecida a un nivel alto, la cristalización puede acoplarse con una destilación/rectificación de
25 desarrollo paralelo. En este caso, las condiciones de presión se eligen de acuerdo con la temperatura de proceso óptima para la cristalización. También es posible concentrar la suspensión por evaporación o filtración después de la cristalización.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse de manera tanto discontinua como continua. En una
30 operación del procedimiento discontinua, la disolución del principio activo y el no disolvente se añaden de manera discontinua, es decir, en lotes y las partículas producto se retiran en lotes, en particular en forma de una suspensión de partículas producto. Se prefiere la operación del procedimiento continua, en la que se añaden continuamente una disolución del principio activo y el no disolvente y se retira continuamente una suspensión de partículas producto. En ello, los cuerpos moldeados inertes permanecen en el recipiente de cristalización.

35

Tanto en la operación discontinua como en la operación continua, del procedimiento de cristalización de acuerdo con la invención se prefiere que el volumen de la suspensión de cristalización se mantenga esencialmente constante, de manera que pueda conseguirse una distribución del tamaño de grano especialmente uniforme. Por "esencialmente constante" se entiende, en este contexto, que el volumen de la suspensión no fluctúa en más del 20 % en volumen.
40 Preferentemente, el volumen de la suspensión con respecto al valor medio del volumen (valor del 100 %) es del 90-110 % en volumen, especialmente del 95-105 % en volumen.

La disolución del principio activo puede comprender uno o más disolventes para el principio activo. Los disolventes adecuados son, en particular, alcoholes, cetonas y éteres, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetona y éter dietílico. Como no disolvente se emplea preferentemente agua. Por no disolvente se entiende, en el sentido de la invención, un líquido en el que el principio activo se disuelve con dificultad. La solubilidad debe ser inferior a 0,5 g de principio activo por litro de no disolvente.

La solubilidad del principio activo en el disolvente es preferentemente superior a 10 g/l, la solubilidad en el no disolvente preferentemente inferior a 0,1 g/l. Con preferencia especial, la solubilidad del principio activo en el disolvente es superior a 100 g/l, la solubilidad en el no disolvente inferior a 0,1 g/l, con mayor preferencia inferior a 0,05 g/l. La relación cuantitativa entre el no disolvente y el disolvente depende de la función de solubilidad del principio activo en el sistema disolvente/no disolvente. Ha resultado favorable una relación volumétrica disolvente:no disolvente de 1:1 a 1:10. Los disolventes y los no disolventes deben ser miscibles en las relaciones cuantitativas
50 empleadas, es decir, poder formar una mezcla homogénea.

El secado de las partículas producto puede llevarse a cabo por los procedimientos habituales, por ejemplo, mediante secado por pulverización, liofilización u otros tipos de evaporación del disolvente, en lo que se prefiere el secado por pulverización, en particular, una atomización mediante boquillas o discos, ya que estos procedimientos

prácticamente no afectan al tamaño de las partículas individuales ni, por tanto, a la distribución de tamaños. De este modo, las distribuciones de tamaños descritas anteriormente se encuentran también preferentemente en las partículas producto secas.

5 Preferentemente, el principio activo es un esteroide, en particular, una hormona esteroidea, preferentemente un gestágeno o un estrógeno, o un antiasmático, preferentemente un glucocorticoide. Por esteroide se entiende un compuesto que presenta el esqueleto carbonado del ciclopenta[α]fenantreno perhidratado. Se prefiere especialmente un principio activo elegido del grupo que consta de drospirenona, desogestrel, dienogest, etinilestradiol, fluticasona y budesonida. Los más preferidos son drospirenona y fluticasona.

10

A las partículas producto puede añadirse antes del secado un excipiente hidrófilo farmacéuticamente aceptable, preferentemente como disolución, por ejemplo en agua, para preparar una forma sólida con partículas del principio activo que promueva la liberación de las partículas del principio activo a partir de la forma sólida y después de la forma farmacéutica en contacto con el agua. Por excipientes hidrófilos se entienden excipientes solubles en agua.

15

Como excipientes hidrófilos farmacéuticamente aceptables se consideran sobre todo hidroxialquilcelulosas solubles en agua, en particular hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa, así como polivinilpirrolidona y otros excipientes similares también habituales para la preparación de comprimidos. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo, promotores de la liberación o protectores del principio activo.

20

La proporción del excipiente depende de en qué medida se alcance la rápida liberación, descrita anteriormente, de las partículas del principio activo a partir del sólido. La proporción del excipiente hidrófilo farmacéuticamente aceptable está preferentemente entre el 20 % y el 90 % en peso, especialmente entre el 40 % y el 75 % en peso, con respecto a la masa total de la forma sólida con las partículas del principio activo.

25 Unas micropartículas muy pequeñas, sobre todo de principios activos hidrófobos, muestran una escasa humectación en contacto con el agua y, bajo de acción de las fuerzas de van der Waals, tienden a la formación de aglomerados sueltos, que impiden una rápida disolución. En determinadas circunstancias, estos aglomerados pueden formarse también en la suspensión del procedimiento de acuerdo con la invención después de su retirada del cristizador, dependiendo del tiempo, la sobresaturación residual y las propiedades fisicoquímicas del principio activo. Por consiguiente, puede ser deseable una reducción lo más completa posible de la sobresaturación y un pronto procesamiento. Por tanto, una configuración ventajosa del procedimiento es una operación continua del mismo, en que inmediatamente después de la retirada continua de la suspensión de partículas producto se añade un excipiente hidrófilo, preferentemente en forma de disolución. Este puede añadirse, por ejemplo, a través de un tramo de mezcla, como disolución de excipiente, la suspensión mezclada homogéneamente con el excipiente puede

30

35 mezclarse a un recipiente de agitación para almacenamiento temporal y a continuación secarse por pulverización. De este modo, puede evitarse en gran parte una eventual aglomeración posterior.

La preparación de la forma sólida con las partículas del principio activo se lleva a cabo preferentemente mediante el secado por pulverización de la suspensión de partículas con la subsiguiente separación del polvo mediante un filtro

40 para el producto. En el proceso de secado por pulverización se forma un sólido que contiene las partículas del principio activo. Preferentemente, la forma sólida comprende micropartículas huecas del excipiente, en cuya superficie a su vez se incorporan las partículas individuales del principio activo. De este modo, en contacto con el agua se promueve una liberación muy rápida y en partículas de los cristales del principio activo, frecuentemente en un plazo de 1-3 min (véase el ejemplo 3). Con ello se dan las condiciones para una disolución muy rápida. De este

45 modo, según la prueba de las paletas se consiguió *in vitro* una disolución completa en agua en un plazo de 5 min a 37 °C y con el 25 % de concentración de saturación del principio activo.

En ello, la velocidad de disolución es en su mayor parte independiente del tamaño de grano del sólido. De este modo, el tamaño de grano solo está limitado por encima por la uniformidad de contenido que ha de cumplirse en la

50 forma farmacéutica. La forma sólida con las partículas del principio activo presenta preferentemente una distribución de tamaños con $d_{50} < 20 \mu\text{m}$ y $d_{100} < 200 \mu\text{m}$. Cuando es ventajoso para la aplicación farmacéutica, la forma sólida con el principio activo puede prepararse también con una proporción nanométrica reducida, manteniendo las propiedades de liberación rápida. Mediante la tecnología de secado por pulverización pueden adaptarse bien los tamaños de grano y también otras propiedades a la aplicación farmacéutica, por ejemplo, mediante la adición de

55 otros aditivos, excipientes o cargas.

Las partículas de excipiente de la forma sólida con las partículas del principio activo se disgregan en agua, preferentemente en un plazo de 3 min, con preferencia especial en el plazo de 1 min. De esta manera, la forma sólida con las partículas del principio activo libera las partículas del principio activo en el plazo de 3 min, en particular

en el plazo de 1 min, sin agregación. A su vez, las partículas del principio activo se disuelven en agua después de su liberación de la forma sólida o en forma pura de acuerdo con la prueba de las paletas de la USP (prueba de las paletas de acuerdo con el procedimiento de la USP) en el plazo de 10 min en más del 95 % en peso, preferentemente en el plazo de 5 min en más del 95 % en peso.

5

Por consiguiente, en una forma de realización preferida, las partículas cristalinas del principio activo liberan en la prueba de las paletas de acuerdo con el procedimiento de la USP al menos el 95 % en peso del principio activo en 10 min, preferentemente en 5 min. Por liberación se entiende, en este contexto, que el principio activo se disuelve en agua. En otra forma de realización preferida, la forma sólida con las partículas del principio activo libera en la prueba de las paletas de acuerdo con el procedimiento de la USP al menos el 95 % en peso del principio activo en 13 min, preferentemente en 8 min y con preferencia especial en 6 min.

10

De acuerdo con la definición de la OMS (bioexención), las formas farmacéuticas de liberación muy rápida deben liberar al menos el 85 % del principio activo en 15 min y las formas farmacéuticas de liberación rápida, al menos el 85 % del principio activo en 30 min. Por consiguiente, las micropartículas cristalinas de un principio activo y la forma sólida con las partículas del principio activo de la presente invención son excelentemente adecuadas para formas farmacéuticas de liberación rápida y, en particular, de liberación muy rápida.

15

El procedimiento de cristalización de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo en un dispositivo instrumentalmente sencillo y económico. Preferentemente, el procedimiento se lleva a cabo en un cristizador agitador con posibilidad de calentamiento y enfriamiento, que está lleno parcialmente de los cuerpos moldeados, que son inertes con respecto a los disolventes, no disolventes y principios activos empleados. El cristizador puede contar con un elemento de destilación o rectificación, así como con un recipiente para el destilado. Además, el dispositivo de cristalización comprende conducciones de alimentación para la disolución del principio activo y el no disolvente, así como conducciones de evacuación para la retirada de las partículas producto. Las conducciones de alimentación pueden ejecutarse de tal modo que se promueva la más pronta distribución posible de la disolución del principio activo y el no disolvente en el volumen de suspensión, por ejemplo, puede haber boquillas distribuidoras. También el agitador mismo puede usarse como conducción de alimentación para un componente, por ejemplo, la disolución del principio activo, cuando este está ejecutado como agitador hueco y el líquido se conduce a través del eje hueco y las paletas de agitación directamente en el turbulento campo de cizallamiento del agitador. De este modo resulta una distribución muy rápida y homogénea del principio activo disuelto en todo el volumen del reactor y se reducen rápidamente las altas sobresaturaciones locales que podrían dar lugar a fenómenos de nucleación. La conducción de evacuación puede contar con elementos de filtración o zonas de sedimentación para el retorno de los cuerpos moldeados inertes al cristizador agitador. Además, la conducción de evacuación puede contener un dispositivo de mezclado, por ejemplo, un mezclador estacionario, al que puede conectarse otra conducción de entrada cuando en la etapa siguiente tenga que añadirse una disolución del excipiente. Opcionalmente, en la conducción de evacuación puede haber un dispositivo para la concentración de la suspensión, por ejemplo, un dispositivo de evaporación o de filtración. La conducción de evacuación lleva seguidamente al dispositivo de secado que, en particular, es una instalación de secado por pulverización. Siempre que se vayan a preparar formas sólidas con partículas del principio activo, la conducción de evacuación desemboca primeramente en un recipiente de agitación, que también puede servir como dispositivo de mezclado en el que se mezclan el excipiente farmacéutico y las partículas producto. A partir de aquí, una conducción de alimentación lleva al dispositivo de secado, por ejemplo, una boquilla bifásica o un disco de atomización de una instalación de secado por pulverización.

20

25

30

35

40

45

50

También se describen micropartículas cristalinas de un principio activo que pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente. Además, se describen micropartículas cristalinas de un principio activo, en que las micropartículas son cristalinas, están presentes en la modificación cristalina de mayor estabilidad, presentan una superficie cristalina de 3-10 m²/g y la distribución del tamaño de las micropartículas es de $d_{50} = 1-2 \mu\text{m}$, $d_{99} < 6 \mu\text{m}$ y $d_{100} < 12 \mu\text{m}$. Además, se describe una forma sólida con el principio activo que comprende un excipiente hidrófilo farmacéuticamente aceptable y las micropartículas cristalinas del principio activo descritas anteriormente.

Las configuraciones de las partículas producto y de la forma sólida con las partículas del principio activo descritas anteriormente en relación con el procedimiento de acuerdo con la invención son también válidas para las micropartículas cristalinas del principio activo y para la forma sólida con el principio activo. Preferentemente, la cristalinidad de las micropartículas del principio activo es mayor que la de los micronizados. En particular, la cristalinidad, es decir, la proporción cristalina, es $\geq 98 \%$ en peso. Preferentemente, la cristalinidad de las micropartículas del principio activo es $\geq 99 \%$ en peso y con preferencia especial, la cristalinidad es $\geq 99,9 \%$ en peso.

55

Además se describe el uso de las micropartículas cristalinas de un principio activo descritas como medicamento y para la preparación de medicamentos, preferentemente para administraciones por vía pulmonar, así como el uso de la forma sólida con las partículas de un principio activo como medicamento y para la preparación de medicamentos. Para ello, las micropartículas cristalinas del principio activo o la forma sólida con las partículas del principio activo se procesan, dado el caso, con los aditivos, excipientes, cargas, lubricantes, etc. conocidos por el experto en la técnica, para obtener un medicamento.

Para las administraciones por vía pulmonar, la biodisponibilidad no solo depende de una rápida disolución, sino también de que el tamaño de las partículas se encuentre dentro de un determinado intervalo, preferentemente entre 1 y 5 μm , ya que de otro modo, las partículas del principio activo no entran en el pulmón o vuelven a exhalarse. En ello, el procedimiento de acuerdo con la invención ofrece la ventaja especial de que no solo se limita el tamaño máximo del grano, sino que también puede reducirse la proporción de finos en el intervalo nanométrico.

Para principios activos de administración por vía pulmonar, por ejemplo, antiasmáticos para inhaladores de polvo seco (IPS), se prefiere el principio activo puro, sin excipientes. Por consiguiente, en estos casos se renuncia a la adición de excipientes. Mediante el secado por pulverización, preferentemente por atomización por boquillas, se destruyen eventuales aglomerados sueltos y el fino granulado primario del principio activo se transforma de la suspensión al estado de polvo sin engrosamiento. Por la limitación de la proporción nanométrica y la alta cristalinidad del principio activo para IPS, se mejoran además la estabilidad y la dispersabilidad.

Se entiende que las características mencionadas anteriormente y las que aún han de explicarse a continuación no solo pueden emplearse en las combinaciones indicadas, sino también en otras combinaciones o en solitario, sin salirse del marco de la presente invención.

Los ejemplos siguientes explican la invención.

Ejemplo 1

En un recipiente de agitación de 100 ml con un agitador de paletas se ponen 160 g de esferas de óxido de circonio estabilizado con itrio con un diámetro de 0,5 mm junto con 30 ml de agua. A estas se les añade en agitación una disolución de 1,5 g de drospirenona en 6,25 ml de etanol/agua 4:1 (v/v). Después de la precipitación de una fase fundamentalmente amorfa comienza, al cabo de aproximadamente 2 min, la transformación en la modificación cristalina. Esta finaliza en 10 a 15 min. Después de terminar la transformación de fases, se añade gota a gota en el plazo de 15 min una disolución de 4,5 g de drospirenona en 18,75 ml de etanol/agua 4:1 (v/v) y, en la misma relación, 90 ml de agua, con una agitación de 1.500 rpm. Al mismo tiempo se retira la suspensión producto manteniendo un nivel de llenado prácticamente constante. La adición y la retirada del producto pueden llevarse a cabo también casi continuamente en pequeñas porciones sin ningún efecto perjudicial para el resultado, si se mantienen los plazos anteriores. Al finalizar la adición, se realiza un lavado posterior con aproximadamente 60 ml de agua para completar el rendimiento. Sin embargo, la suspensión en el cristizador también puede dejarse como suspensión de partida para la preparación siguiente. En total, se obtienen 200 g de suspensión con un contenido de sólidos de 25 g/ml. Aproximadamente 15 ml de esta suspensión se filtran a través de una frita G4 y el sólido se seca al aire. La distribución del tamaño de grano de la sustancia seca se determina mediante difracción de láser (Sympatec Helos, sistema de dispersión Rodos).

Resultado: $d_{16} = 0,52 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,48 \mu\text{m}$, $d_{99} = 4,63 \mu\text{m}$, $d_{100} = 6,00 \mu\text{m}$.

Ejemplo 2: secado por pulverización y análisis del granulado de la forma sólida

A 200 g de la suspensión acuosa de acuerdo con el ejemplo 1 se le añaden 15 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) Methocel E5 y se agita hasta la completa disolución de la HPMC. La suspensión se seca por pulverización en un secador por pulverización de laboratorio Yamato/QVF GA32 por medio de una boquilla bifásica en las condiciones siguientes:

Alimentación: 4-5 g/min

Aire de secado: 0,5 m^3/min

Presión en las boquillas: 0,25 MPa (sobrepresión)

Temperatura de entrada: 180 °C

Temperatura de salida: 70-75 °C

5 Se separan 8 g del producto en polvo en un filtro para el producto.

El análisis del tamaño del grano se llevó a cabo mediante difracción de láser (Sympatec Helos, sistema de dispersión Rodos):

10 $d_{16} = 2,0 \mu\text{m}$, $d_{50} = 5,2 \mu\text{m}$, $d_{99} = 17,4 \mu\text{m}$, $d_{100} = 20,6 \mu\text{m}$.

Ejemplo 3: liberación de las partículas primarias a partir de la forma sólida (imágenes de microscopio)

Una pequeña cantidad de la forma sólida de acuerdo con el ejemplo 2 se aplica sobre una superficie acuosa en reposo. El proceso de disgregación de la forma sólida se observa con un microscopio óptico de transmisión. En la figura 1 se representa la forma sólida secada por pulverización. En la superficie de las partículas esféricas de HPMC se encuentran incorporadas las partículas primarias del principio activo, bien reconocibles bajo la luz polarizada. En las figuras 2 a 5 se representan las fases individuales del proceso de liberación. Se muestra que mientras el excipiente se disuelve, las partículas del principio activo se liberan en partículas sin agregación en un plazo de 1-3 min sobre una superficie acuosa en reposo. Este proceso puede acelerarse mediante agitación.

Ejemplo 4: cinética de solubilidad de la forma sólida con Methocel E5 según el procedimiento de las paletas

Se añaden 14 mg de la forma sólida con Methocel E5 como excipiente de acuerdo con el ejemplo 2, con un contenido del principio activo del 21, 5 % en peso (correspondiente a 3 mg de drospironona), a 900 ml de agua, que se agita a 37 °C y 150 rpm con un agitador de paletas. Se toma una muestra ciega (valor inicial) y muestras a los 5, 10, 20, 30 y 60 min, que se filtran a través de un filtro de jeringa de 0,2 μm y en las que se determina la proporción disuelta de drospironona mediante HPLC. Como comparación se usa un micronizado convencional (molino de chorro). Para valorar exclusivamente el comportamiento de disolución del granulado primario del micronizado, deben evitarse los efectos de la humectación y los aglomerados. Por ello, el micronizado se dispersó en 2 ml de una disolución que contenía PVP antes de su adición a los 900 ml de agua. Los resultados de la liberación se muestran en la figura 6. El proceso de liberación de las partículas a partir de la forma sólida y el subsiguiente proceso de disolución finalizan en 5 min, mientras que en el caso del micronizado convencional, incluso con una humectación y dispersión ideales de las partículas, prácticamente el 30 % del principio activo todavía no se ha disuelto después de 5 min.

Ejemplo 5: fluticasona para uso pulmonar: cristalización y secado por pulverización sin excipientes

En un recipiente de agitación de 100 ml con un agitador de paletas se ponen 160 g de esferas de óxido de circonio estabilizado con itrio con un diámetro de 0,5 mm junto con 30 ml de agua. A estas se les añade en agitación una disolución de 0,6 g de fluticasona en 10 ml de acetona. Después de 5 min de agitación se añade gota a gota en el plazo de 10 min una disolución de 1,8 g de fluticasona en 30 ml de acetona y, en la misma relación, 90 ml de agua, con una agitación de 1.300 rpm. Al mismo tiempo se retira la suspensión producto manteniendo un nivel de llenado prácticamente constante. La adición y la retirada del producto pueden llevarse a cabo también casi continuamente en pequeñas porciones sin ningún efecto perjudicial para el resultado, si se mantienen los plazos anteriores. Al finalizar la adición, se realiza un lavado posterior con aproximadamente 60 ml de agua para completar el rendimiento. Sin embargo, la suspensión en el cristalizador también puede dejarse como suspensión de partida para la preparación siguiente. En total se obtienen 180 g de suspensión con un contenido de sólidos de 13 mg/ml. La suspensión se seca por pulverización en un secador por pulverización de laboratorio Yamato/QVF GA32 por medio de una boquilla bifásica en las condiciones siguientes:

Alimentación: 6 g/min

Aire de secado: 0,3 m³/min

Presión en las boquillas: 0,3 MPa (sobrepresión)

Temperatura de entrada: 170-180 °C

ES 2 557 904 T3

Temperatura de salida: 65-75 °C

Se separan 1,5 g del producto en polvo en un filtro para el producto.

- 5 El análisis del tamaño del grano se llevó a cabo mediante difracción de láser (Sympatec Helos, sistema de dispersión Rodos, presión de dispersión 0,5 MPa).

Resultado: $d_{10} = 0,5 \mu\text{m}$, $d_{50} = 1,47 \mu\text{m}$, $d_{99} = 4,80 \mu\text{m}$, $d_{100} = 6,00 \mu\text{m}$

- 10 Determinación de la cristalinidad:

Procedimiento de medida (XRPD) (difracción de rayos X en polvo)

Aparato: Siemens D5000 (posición de la muestra fija) con cuna de Euler y monocromador secundario

15

Geometría de Bragg-Brentano

Radiación de Cu / $\text{CuK}\alpha$

- 20 Tensión del tubo: 40 kV

Corriente del tubo: 30 mA

Intervalo 2θ : 5-60 °C

25

Amplitud de paso: 0,03 °

Software de evaluación: EVA Diffrac AT (Bruker AXS)

- 30 Cristalinidad en comparación con un micronizado de molino de chorro convencional:

micronizado de molino de chorro: 95 % en peso

fluticasona: 100 % en peso

35

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de micropartículas cristalinas de un principio activo que comprende las etapas siguientes: a una suspensión de partículas primarias del principio activo y cuerpos moldeados inertes con una dimensión máxima de 0,1-2 mm, en una mezcla de un disolvente y un no disolvente para el principio activo, se le añade (a) una disolución del principio activo en el disolvente y (b) el no disolvente, en que el disolvente y el no disolvente son miscibles en la relación cuantitativa empleada, la suspensión se mezcla, en lo que el principio activo cristaliza a partir de la suspensión, el principio activo se separa en forma de partículas producto y las partículas producto se secan a continuación, en que las partículas primarias y las partículas producto son cristalinas, están presentes en la modificación cristalina más estable del principio activo, presentan una superficie cristalina de 3-10 m²/g y la distribución del tamaño de las partículas primarias y las partículas producto, determinada por difracción de láser, es, respectivamente, de $d_{50} = 1-2 \mu\text{m}$, $d_{99} < 6 \mu\text{m}$ y $d_{100} < 12 \mu\text{m}$, en lo que estos valores de d se refieren a porcentajes volumétricos de las partículas.
- 15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la separación de las partículas producto tiene lugar mediante la retirada de una suspensión de partículas producto, preferentemente porque el procedimiento se lleva a cabo de manera continua.
3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** el mezclado tiene lugar por agitación de la suspensión.
- 20 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el valor d_{10} de las partículas producto es $< 0,7 \mu\text{m}$ y el valor d_{100} de las partículas producto es $< 8 \mu\text{m}$.
- 25 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la suspensión no contiene excipientes adicionales.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el principio activo es una hormona esteroide o un glucocorticoide, preferentemente elegido del grupo que consta de drosipirenona, desogestrel, dienogest, etinilestradiol, fluticasona y budesonida.
- 30 7. Procedimiento para la preparación de una forma sólida con partículas de un principio activo que comprende un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en que a las partículas producto separadas se les añade adicionalmente un excipiente hidrófilo farmacéuticamente aceptable antes del secado.
- 35

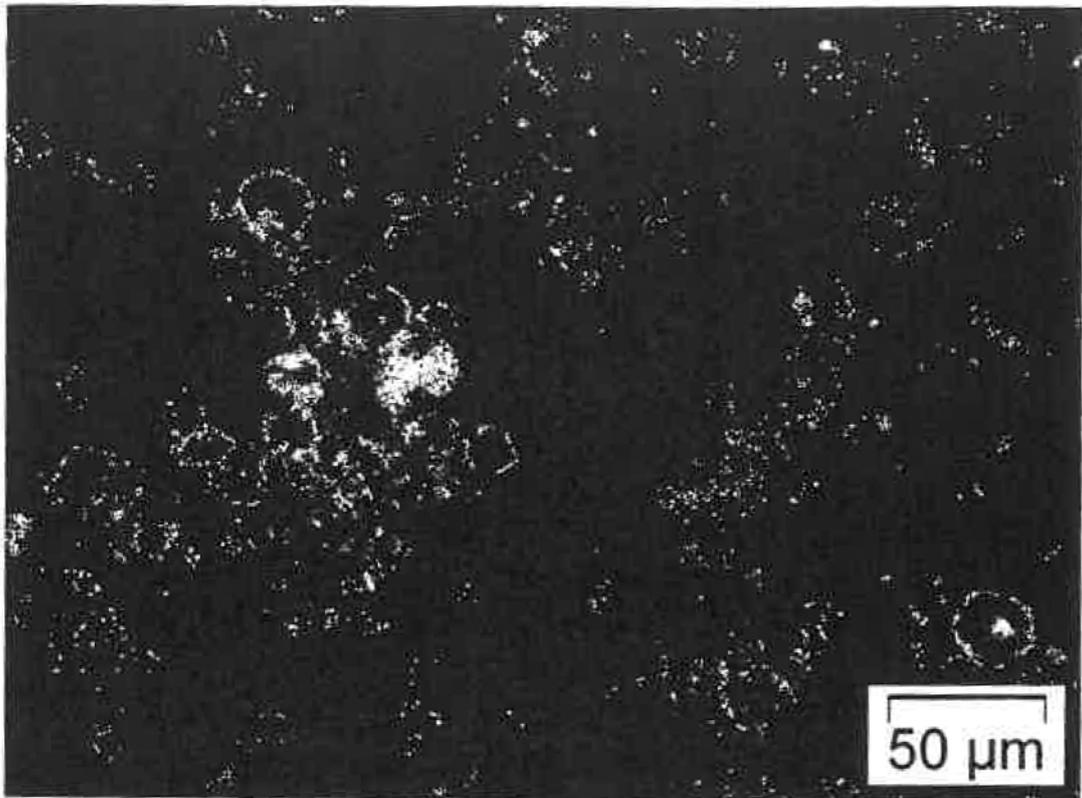


FIG.1

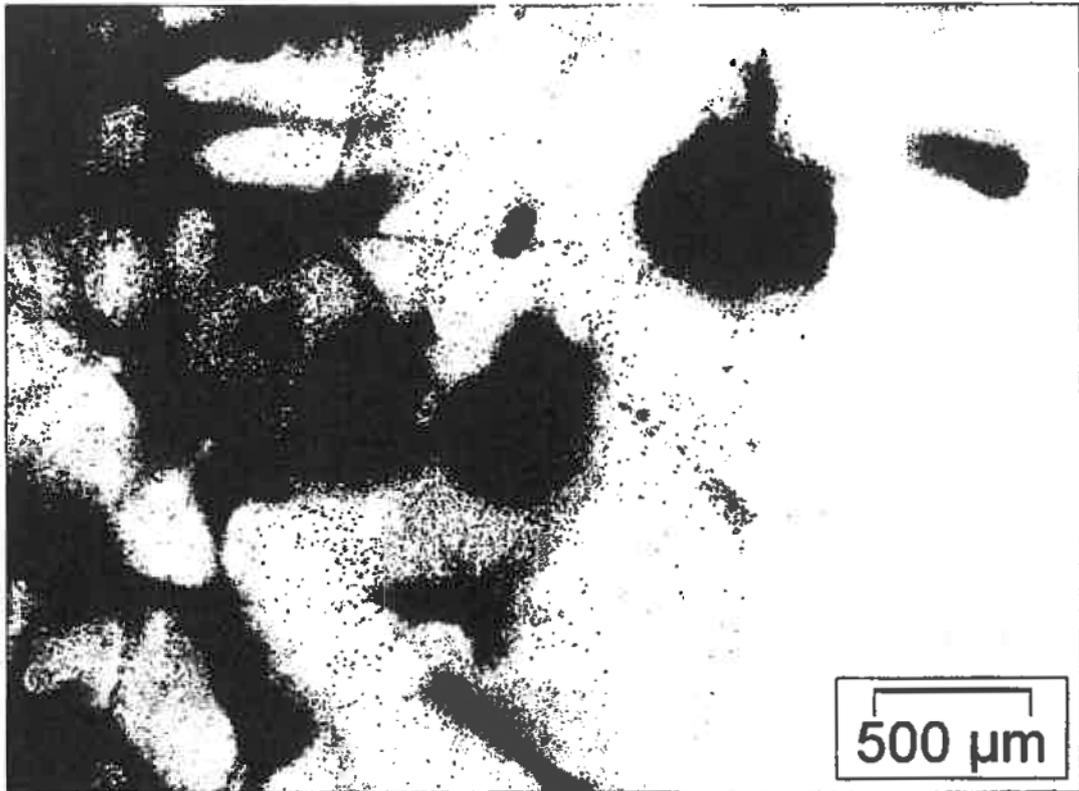


FIG.2

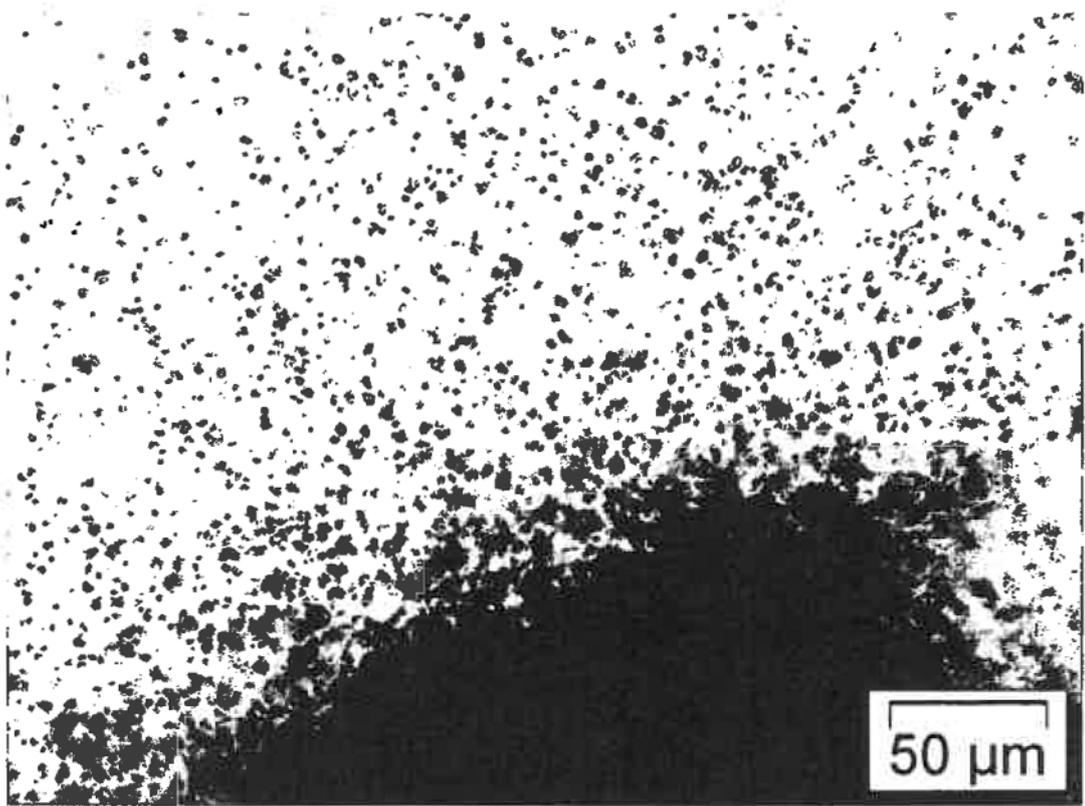


FIG.3

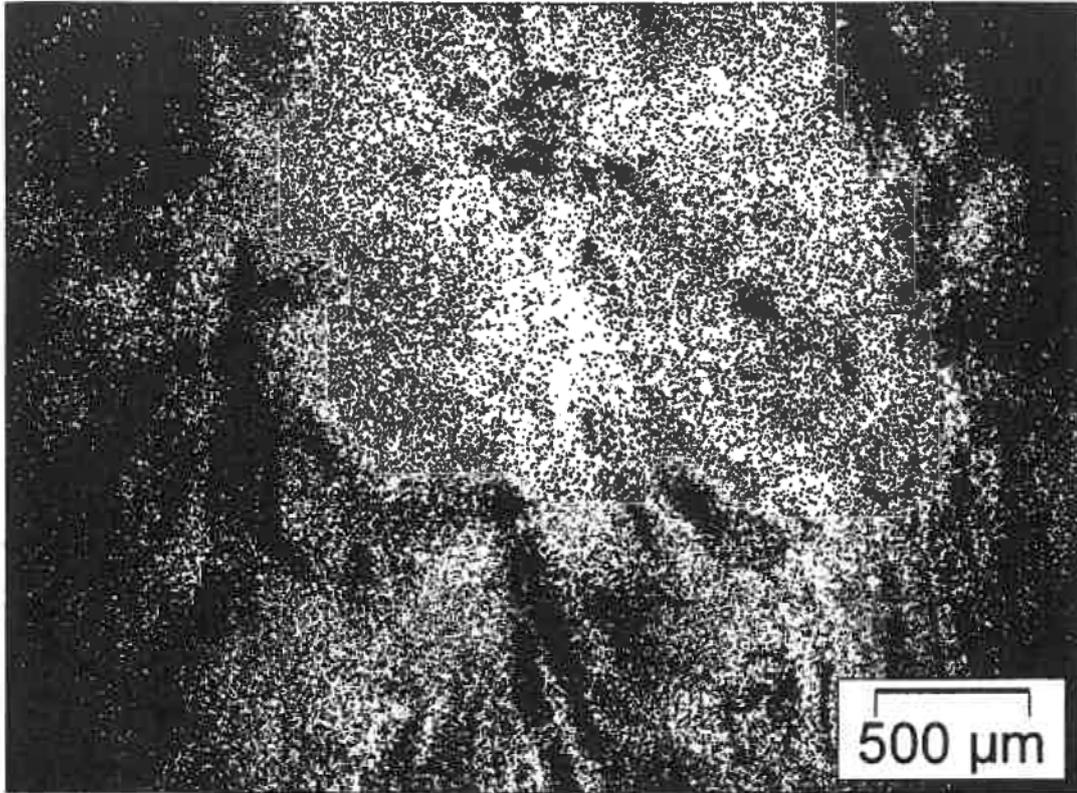


FIG.4

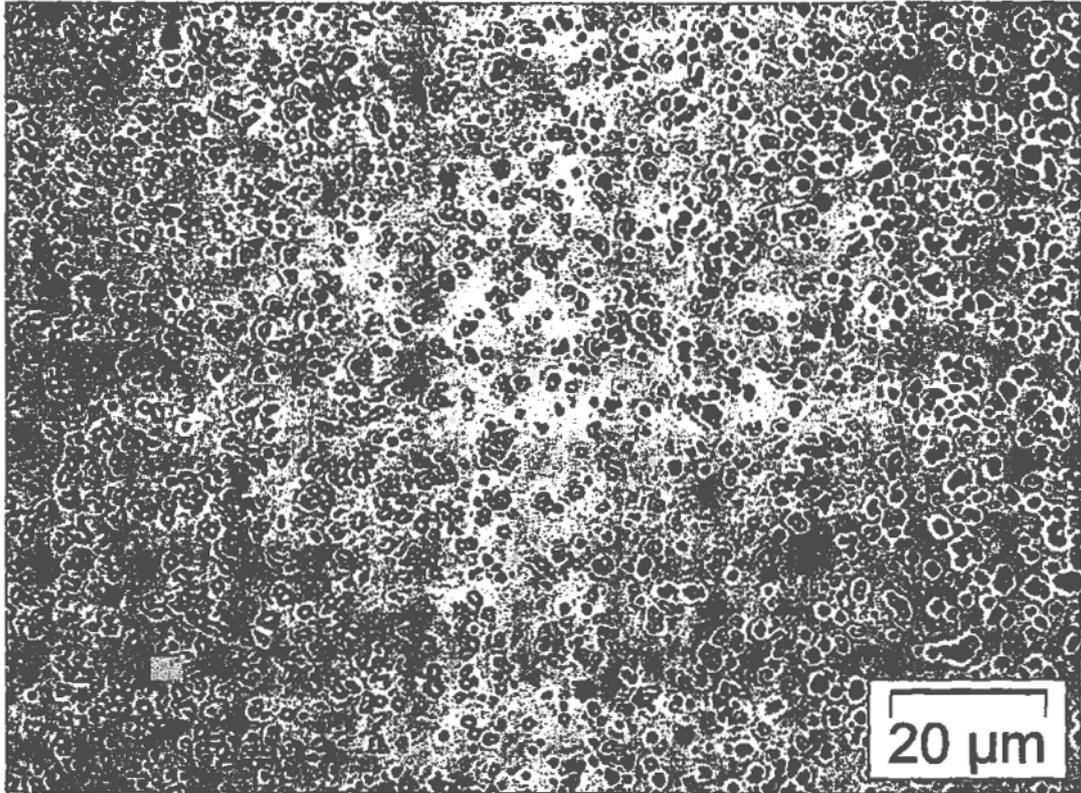


FIG.5

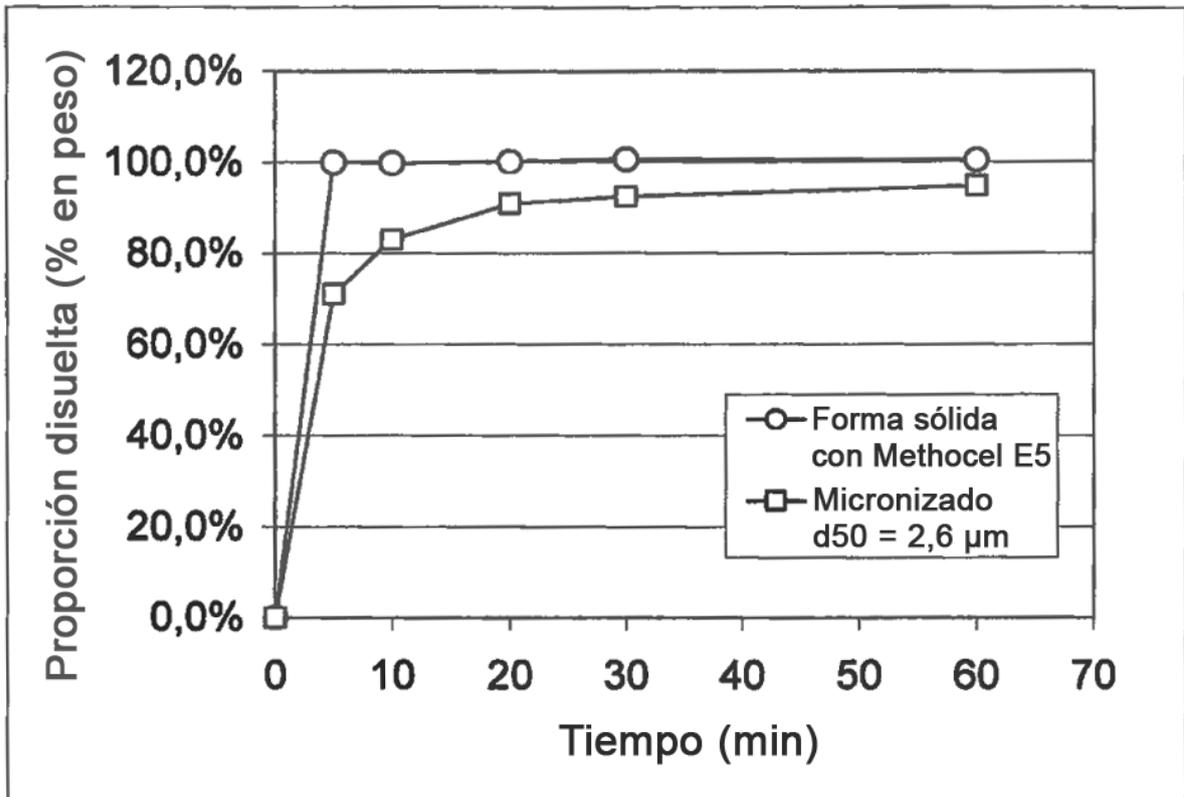


FIG.6