

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 328**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

B01J 2/02 (2006.01)

F26B 3/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009 E 09170634 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2298286**

54 Título: **Procedimiento para la deshidratación de productos en polvo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2017

73 Titular/es:
SITEC PHARMABIO SL (100.0%)
Parc Científic de Barcelona Baldiri Reixac, 10
08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es:
GALLI, LEONARDO;
ESPOSITO, PIERANDREA;
SEGALE, LORENA;
GIOVANNELLI, LORELLA;
PATTARINO, FRANCO y
DANAN, HANA

74 Agente/Representante:
ARIAS SANZ, Juan

ES 2 623 328 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 deshidratación de productos en polvo

La invención se refiere a un procedimiento para la producción de productos secos en forma de polvo y a composiciones farmacéuticas producidas según tal procedimiento.

5 Los métodos conocidos para la pulverización y deshidratación simultáneas de productos hacen uso de los denominados procedimientos de pulverización en seco. En estos procedimientos, se pulverizan dispersiones que contienen agua tales como emulsiones dentro de una torre de pulverización en la que al mismo tiempo se alimenta un gas caliente a una temperatura de 140°C - 300°C en contracorriente a la dispersión pulverizada. Debido a las
10 altas temperaturas, se retira el agua, al menos en parte, del producto. Sin embargo, estos procedimientos no pueden usarse para secar productos que son muy sensibles al calor.

En el documento WO 2007/097626 A1 se describe un procedimiento en el que un producto que contiene agua, en particular una emulsión W/O u O/W con un contenido en agua del 10-50% en peso, se pone en contacto con un fluido supercrítico mientras se pulveriza dentro de una torre de pulverización. El fluido supercrítico usado en este procedimiento es dióxido de carbono u óxido nítrico. Durante el procedimiento, el contenido en agua del producto se
15 disuelve en el fluido supercrítico y, por tanto, se seca el producto restante. Por tanto, es esencial para este procedimiento que durante todo el tratamiento el fluido se mantenga en el estado supercrítico, es decir a una temperatura y una presión muy por encima de la temperatura y la presión del punto crítico del fluido. Por ejemplo, la temperatura y presión dentro de la torre de pulverización está aproximadamente 5-20 K y 50-75 bar por encima de los valores respectivos del punto crítico del fluido supercrítico. En consecuencia, este procedimiento no puede
20 usarse para sustancias que son sensibles a alta presión.

En el documento WO 2006//053882 se describe un procedimiento que comprende una etapa de atomización en la que se pulveriza una emulsión a través de un nebulizador o una boquilla capilar en presencia de dióxido de carbono líquido que se pulveriza a través de una segunda boquilla.

25 El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para secar y pulverizar sustancias para dar micropartículas pequeñas que funcione sin altas temperaturas o presurizaciones. Otro objeto de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que consisten en micropartículas pequeñas que contienen sustancias sensibles al calor y/o a la presión.

Este objeto se logra mediante un procedimiento descrito en la reivindicación 1 de la patente. En las reivindicaciones dependientes se describen realizaciones ventajosas de la invención.

30 Por tanto, el procedimiento para la producción de productos en polvo secos según la invención se caracteriza porque se mezcla una sustancia de alimentación o una mezcla de sustancias de alimentación con agua formando una mezcla que contiene agua, se pone la mezcla que contiene agua en contacto en una boquilla de dos componentes con un medio presurizado líquido o supercrítico, y se libera el medio presurizado líquido o supercrítico, mediante lo cual se logra una atomización y secado de la mezcla.

35 La invención hace uso de un método conocido para pulverizar y enfriar partículas, descrito en el documento EP 1 027 144 A1. Según este procedimiento, la sustancia que va a atomizarse se licua y se mezcla con, o se disuelve en, un fluido presurizado en estado líquido o supercrítico, por ejemplo dióxido de carbono líquido o supercrítico. Entonces se alimenta la mezcla de dióxido de carbono líquido o supercrítico y la sustancia a la boquilla dentro de una cámara de pulverización. Alternativamente, ambas sustancias se alimentan simultáneamente al orificio de una
40 boquilla de dos componentes. Dentro de la cámara de pulverización, la presión es mucho menor que la presión del dióxido de carbono licuado o supercrítico; por tanto el medio se despresuriza y se enfría, formando dióxido de carbono gaseoso y nieve de dióxido de carbono, mediante lo cual este último se sublima rápidamente. Debido al contacto entre la sustancia y el medio de despresurización durante el procedimiento de pulverización, la sustancia se atomiza y se enfría, produciendo un polvo frío fino.

45 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que este procedimiento también puede usarse como una forma muy eficaz de secar mezclas que contienen agua. Mediante la pulverización de mezclas que contienen agua usando este procedimiento el contenido en agua de la mezcla puede reducirse en más del 85-90%, en algunos casos en más del 98%. El procedimiento de secado se produce cuando la sustancia que contiene agua se pone en contacto con un medio supercrítico o licuado presurizado de liberación. De ese modo, el procedimiento de secado tiene lugar sin
50 aplicar altas temperaturas o altas presiones (iguales a, o incluso por encima de, la presión crítica del medio) a la propia sustancia.

Una "mezcla que contiene agua", dentro del contexto de la presente invención, será cualquier tipo de dispersión, emulsión, emulsión doble, microemulsión, suspensión, coloide o disolución de cualquier tipo. Por ejemplo, la mezcla que contiene agua puede ser una emulsión de una fase rica en agua en una matriz de aceite, fase rica en agua en la que puede disolverse o dispersarse un principio activo hidrófilo. El contenido en agua de la mezcla que contiene
55 agua puede ser de hasta el 50% en peso o incluso más; sin embargo, se prefiere un contenido en agua de menos del 20-30% en peso. La mezcla que contiene agua está generalmente en estado líquido o tiene una viscosidad baja.

Sin embargo, calentando hasta una temperatura por encima del punto de fusión respectivo, también puede ser posible usar como mezcla que contiene agua sustancias que son sólidas o de viscosidad alta a temperatura ambiente.

5 En particular, la mezcla que contiene agua puede ser una mezcla de uno o más principios activos farmacéuticos y uno o más excipientes. Dependiendo de la composición de la mezcla que contiene agua antes de la pulverización en la boquilla de dos componentes, en particular dependiendo de los tipos y las cantidades relativas de las sustancias de alimentación, se forman micropartículas en el procedimiento de pulverización que consisten o bien en una sustancia pura o bien en una mezcla, como una disolución, una dispersión o una emulsión, que tiene un bajo contenido en agua. En particular en caso de pulverizar una dispersión o emulsión que consiste en una fase hidrófila y una lipófila, se logra un mezclado íntimo de los componentes hidrófilos y lipófilos dentro de las micropartículas, mientras que se retira la mayor parte o la totalidad del agua en la mezcla inicial. Los excipientes disueltos o dispersados en la mezcla que contiene agua están diseñados para cumplir una función específica o una combinación de funciones relevantes para el propósito del desarrollo de la formulación farmacéutica, por ejemplo están diseñados para estabilizar la emulsión, o para potenciar la adsorción o disolución de fármacos poco solubles.

10 En una realización preferida de la invención, la sustancia de alimentación o la mezcla de sustancias de alimentación se calientan antes o mientras se conduce a la boquilla de dos componentes. Esto garantiza que la sustancia de alimentación o la mezcla de sustancias de alimentación estarán en el estado líquido cuando se pulverice. Por ejemplo, en el caso de algunos agentes y excipientes usados para propósitos farmacéuticos, una temperatura preferida de la mezcla que contiene agua en el momento de pulverización está entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 95°C, lo cual se mantiene calentando los tubos que conducen la mezcla que contiene agua a la boquilla. En otra realización ventajosa de la invención, la sustancia de alimentación o la mezcla de sustancias de alimentación se presuriza hasta una presión de aproximadamente 2 a 10 bar. Por tanto, los valores de temperaturas y presiones usadas para un rendimiento adecuado de la invención están muy por debajo de las temperaturas y presiones usadas en procedimientos de secado según el estado de la técnica.

15 En particular, el procedimiento según la invención puede usarse para la producción de micropartículas secas que consisten en o contienen fármacos solubles en agua. En este caso, preferiblemente al menos una de las sustancias de alimentación es una sustancia hidrófila que se disuelve o se dispersa en agua antes de alimentarse a la boquilla de dos componentes. La pulverización de tal tipo de disolución o dispersión conduce a la formación de un polvo seco altamente concentrado que consiste en o que contiene la sustancia hidrófila.

20 En otra realización preferida de la invención, uno o más excipientes lipófilos o anfífilos se alimentan al agua o a una disolución o dispersión acuosa de una sustancia hidrófila y se mezclan con esta última formando una dispersión o emulsión. Tras pulverizar dicha emulsión o dispersión, se forman micropartículas secas en las que se mezclan íntimamente componentes lipófilos/anfífilos e hidrófilos. Dentro de esta mezcla íntima el estado físico de las sustancias respectivas puede ser amorfo o parcial o totalmente cristalino. El componente hidrófilo también puede dispersarse molecularmente dentro del/de los otro(s) componente(s), como dispersión o disolución sólida o pastosa.

25 El procedimiento según la invención también puede usarse para la pulverización de mezclas que contienen agua, de las cuales al menos uno de los componentes de alimentación está formado por o contiene una de las siguientes sustancias o clases de sustancias: sales solubles en agua de principios farmacéuticamente activos, en particular moléculas de fármacos hidrófilos, solubles en agua tales como, por ejemplo: sales de bifosfonatos, tales como sales de zoledronato, alendronato, ibandronato; moduladores de GABA, como pregabalina o gabapetina; más en general todas las sustancias farmacéuticas clasificadas como BCS (clasificación biofarmacéutica) clase I y III (fármacos de alta solubilidad), preferiblemente, pero no exclusivamente, clase III (fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad).

30 El procedimiento según la invención también puede aplicarse a moléculas solubles en agua de naturaleza proteica, tales como proteínas, péptidos y derivados tales como péptidos o proteínas pegilados (PEG: polietilenglicol).

35 En particular, la mezcla que contiene agua puede contener ibandronato (en particular ibandronato de sodio) o metoclopramida. También resulta ventajoso un componente de alimentación que contiene alcoholes grasos (en particular alcohol cetearílico), ácidos grasos como ácido esteárico-palmitico o ésteres grasos tales como behenato de glicerilo (en particular la serie Compritol®), y sus derivados como excipiente o una mezcla de los mismos. Polietilenglicoles (PEG), poloxámeros y derivados lipídicos o PEG-ácidos grasos también son componentes de excipientes ventajosos para la invención, que pueden usarse solos o mezclados con componentes grasos o poliméricos.

Preferiblemente, el medio supercrítico o líquido presurizado es dióxido de carbono u óxido nítrico.

El procedimiento según la invención se aplica preferiblemente en la producción de productos farmacéuticos.

40 Según el dibujo en la figura 1, se describe un equipo preferido que puede usarse para el procedimiento según la invención.

La figura 1 muestra esquemáticamente un dispositivo 1 para la producción de un polvo que consiste en

5 micropartículas secas. El dispositivo 1 comprende un recipiente de presión 2 en cuyo espacio inferior se almacena el polvo producido. En la parte superior del recipiente 2 se dispone una boquilla de dos componentes 3. Dos líneas de conducción están conectadas a la boquilla 2: una primera línea 4 para conducir un medio supercrítico o líquido presurizado, y una segunda línea 5 para conducir una sustancia que contiene agua. En el ejemplo según la figura 1, se usa dióxido de carbono líquido o supercrítico como medio presurizado conducido a través de la línea 4 a una presión de aproximadamente 60-80 bar.

La sustancia que contiene agua se prepara en un recipiente de alimentación 6 que se conecta de manera fluida a la línea 5. El recipiente de alimentación 6 está diseñado como un recipiente de presión y comprende un dispositivo mezclador 7 así como un calentador 8.

10 La mezcla que contiene agua preparada en el recipiente de alimentación 6 consiste, por ejemplo, en una emulsión W/O en la cual una sustancia hidrófila disuelta o dispersada en agua se dispone dentro de una matriz de una sustancia lipófila o anfífila. Con el fin de producir la emulsión, las sustancias de alimentación respectivas, por ejemplo principios activos como ibandronato de sodio o metoclopramida y/o excipientes como ácido esteárico-palmitico, alcohol cetearílico, polietilenglicol (PEG 6000) o Compritol®, se cargan en el recipiente de alimentación 6 y se mezclan a una presión de aproximadamente 2 a 10 bar y una temperatura de entre 60°C y 96°C, dando lugar a la formación de una emulsión.

20 Durante el funcionamiento del dispositivo 1, la mezcla que contiene agua formada en el recipiente de alimentación 6 se transporta a través de la línea 5 a la boquilla de dos componentes 3. Durante el transporte, la mezcla que contiene agua también puede calentarse usando un dispositivo de calentamiento 10. Simultáneamente el dióxido de carbono líquido o supercrítico se alimenta a la boquilla 3 a través de la línea 4. La boquilla de dos componentes 3 puede ser del tipo de mezclado interno en el que los componentes alimentados a través de las líneas 4, 5 se mezclan dentro del cuerpo de la boquilla antes de pulverizarse o del tipo de mezclado externo en el que los componentes se alimentan a orificios separados dispuestos distanciados o concéntricos entre sí en la abertura de la boquilla 3. En este último caso, los componentes se mezclan en la parte delantera de la boquilla dentro del recipiente 2. Al salir de la boquilla 3, el dióxido de carbono licuado o supercrítico se libera y se despresuriza hasta el valor de presión predominante en el interior del recipiente 2, que puede ser por ejemplo de 1 - 2 bar. Debido a la expansión del dióxido de carbono, la emulsión se atomizará y se enfriará hasta una temperatura muy por debajo del punto de fusión de la fase continua de la emulsión. El dióxido de carbono pasa parcialmente a su estado gaseoso y parcialmente a formar partículas de hielo seco que se sublimarán rápidamente. Al mismo tiempo, el contenido en agua de la emulsión pulverizada disminuirá notablemente produciendo un polvo seco, que puede verterse y fluir libremente.

Ejemplo 1:

Producción de un polvo seco que consiste en micropartículas que contienen ibandronato de sodio (Na-IBAN):

35 Se mezcló una disolución acuosa concentrada de ibandronato de sodio (Na-IBAN) (aproximadamente 285 mg/ml) con ácido esteárico-palmitico fundido (SPA) con una razón de Na-IBAN con respecto a SPA de 1:9 dentro del recipiente de alimentación a una presión de 3,5 bar y una temperatura de 70°C, formando una emulsión. El contenido en agua de la emulsión era de aproximadamente el 26% en peso. Tras la pulverización usando dióxido de carbono licuado a una presión de 60 bar, se formó un polvo micronizado seco, que puede verterse, con un contenido en agua de menos del 5% en peso. El aspecto microscópico del polvo micronizado, medido con estereomicroscopio óptico, es de partículas pequeñas, blancas, opacas y esféricas (figura 2).

Una gráfica de TGA (análisis termogravimétrico y DTG de primera derivada) (figura 3) muestra que el agua residual en el polvo es de aproximadamente el 5% p/p, según puede medirse mediante pérdida de peso entre 50 y 100°C. El agua retirada por el procedimiento era de aproximadamente el 81% de la cantidad total de agua añadida originalmente a la mezcla.

45 Ejemplo 2:

Producción de un polvo seco que consiste en micropartículas que contienen ibandronato de sodio (Na-IBAN):

50 Se mezcló una disolución acuosa concentrada de ibandronato de sodio (Na-IBAN) (aproximadamente 285 mg/ml) con ácido esteárico fundido (SA) con una razón de Na-IBAN con respecto a SPA de 1:9 en el recipiente de alimentación a una presión de 4 bar y una temperatura de 70°C, formando una emulsión. El contenido en agua de la emulsión era de aproximadamente el 26% en peso. Tras la pulverización usando dióxido de carbono licuado a una presión de 60 bar, se formó un polvo micronizado seco, que puede verterse, con un contenido en agua de menos del 0,5% en peso. TGA (análisis termogravimétrico) muestra que el agua residual en el polvo es de aproximadamente el 0,5% p/p, según puede medirse mediante pérdida de peso mínima entre 50 y 100°C (figura 4). El agua retirada por el procedimiento era de aproximadamente el 98% de la cantidad total de agua añadida originalmente a la mezcla.

55 Ejemplo 3:

Producción de un polvo seco que consiste en micropartículas que contienen clorhidrato de metoclopramida (MCP-

HCl):

5 Se añadió una mezcla de polietilenglicol 6000 fundido (PEG 6000) y disolución acuosa concentrada de MCP-HCl (750 mg/ml) con una razón de PEG:MCP-HCl del 85:15% en peso al recipiente de alimentación a una presión de 4 bar y una temperatura de 70°C. El contenido en agua de la mezcla era de aproximadamente el 16% en peso. Tras la pulverización usando dióxido de carbono licuado a una presión de 55 bar, se formó un polvo seco, que puede verterse, con un contenido en agua de menos del 5% en peso.

Ejemplo 4:

Producción de un polvo seco que consiste en micropartículas que contienen clorhidrato de metoclopramida (MCP-HCl):

10 Se añadió una emulsión que comprendía una mezcla del 90% en peso de alcohol cetearílico y el 10% en peso de Compritol 888 ATO (en adelante: CC) y una disolución acuosa de MCP-HCl a 750 mg/ml, con una razón de m(CC):m(MCP-HCl) = 85:15 al recipiente de alimentación a una presión de 4 bar y una temperatura de 75°C. El contenido en agua de la emulsión era de aproximadamente el 15% en peso. Tras la pulverización usando dióxido de carbono licuado a una presión de 55 bar se formó un polvo micronizado seco, que puede verterse y fluir, con un bajo contenido en agua.

Ejemplo 5:

Producción de un polvo micronizado seco que consiste en micropartículas de ácido esteárico-palmitico (SPA):

20 En varios experimentos, se mezcló SPA con diferentes cantidades de agua en el recipiente de mezclado a una presión de 3,5 bar y una temperatura de 75°C usando diferentes razones en peso de mezclado (SPA:(H₂O) = 26:5 y 25:10), formando una emulsión.

Tras la pulverización, usando dióxido de carbono licuado a una presión de 64 bar, se formó un polvo seco que puede fluir libremente. El contenido en agua residual era de menos del 2,5% en peso, en la primera mezcla (26:5), y del 3,8% en peso en la segunda mezcla (25:10). La cantidad de agua retirada durante el procedimiento era del 87% y el 90,5%, respectivamente, como se muestra en las gráficas TGA (figuras 5 y 6).

25 Ejemplo 6

Producción de un polvo micronizado seco (micropartículas) que consiste en una combinación de excipientes con diferentes propiedades fisicoquímicas:

30 En dos experimentos diferentes, se fundieron alcohol cetearílico (CA) y Compritol 888 ATO (C) a una razón de 90:10 p/p, y posteriormente se emulsionaron con diferentes cantidades de agua en el recipiente de mezclado a una presión de 4 bar y una temperatura de 70°C. El agua añadida a la combinación de excipientes era del 19,4% y el 28,6% p/p.

35 Tras la pulverización, usando dióxido de carbono licuado a una presión de 63 bar, se formó un polvo seco que puede fluir libremente. El contenido en agua residual, medido mediante TGA, era de menos del 1% y del 9,9 % p/p, con respecto a la cantidad original del 19,4% y el 28,6% presente en la emulsión antes de la pulverización. La cantidad de agua retirada durante el procedimiento era del 95% y el 65% respectivamente, como se muestra en las gráficas TGA (figuras 7 y 8).

Lista de referencias

1. Dispositivo
2. Recipiente de presión
- 40 3. Boquilla de dos componentes
4. Línea
5. Línea
6. Recipiente de alimentación
7. Dispositivo mezclador
- 45 8. Calentador
9. Orificio de boquilla
10. Dispositivo de calentamiento

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de productos secos en polvo, caracterizado porque se mezcla una sustancia de alimentación o una mezcla de sustancias de alimentación con agua, formando una mezcla que contiene agua con un contenido en agua de hasta el 50% en peso, se alimentan simultáneamente la mezcla que contiene agua y dióxido de carbono presurizado líquido o supercrítico al orificio de una boquilla de dos componentes (3), se libera el dióxido de carbono presurizado líquido o supercrítico y se despresuriza, formando dióxido de carbono gaseoso y nieve de dióxido de carbono, se pone la mezcla que contiene agua en contacto con el dióxido de carbono liberado y despresurizado, mediante lo cual se logra una atomización y secado de la mezcla, mediante lo cual se calienta la mezcla que contiene agua antes o mientras se alimenta a la boquilla de dos componentes (3) de tal manera que la temperatura de la mezcla que contiene agua en el momento de la pulverización está entre 60°C y 95°C.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia de alimentación o la mezcla de sustancias de alimentación se presuriza antes de alimentarse a la boquilla (3).
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la sustancia de alimentación o la mezcla se presuriza hasta una presión de aproximadamente 2 a 10 bar.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el dióxido de carbono presurizado líquido o supercrítico liberado se despresuriza hasta un valor de 1-2 bar.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al menos una de las sustancias de alimentación es una sustancia hidrófila que se disuelve o se dispersa en el agua.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la sustancia hidrófila es un principio farmacéuticamente activo o un excipiente farmacéutico.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se alimenta al menos uno o más excipientes lipófilos o anfífilos a la disolución o dispersión de la sustancia hidrófila, formando una emulsión de la misma.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al menos una de las sustancias de alimentación contiene un bifosfonato, una sal del mismo, un agente modulador de GABA, una proteína, un péptido y/o una sustancia bioactiva.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al menos una de las sustancias de alimentación contiene ibandronato, particularmente ibandronato de sodio, metoclopramida, pregabalina, alcohol cetearílico, behenato de glicerilo y/o ácido esteárico-palmítico.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al menos una de las sustancias de alimentación comprende alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres grasos y sus derivados como excipiente, o una mezcla de los mismos.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al menos una de las sustancias de alimentación comprende polietilenglicoles (PEG), poloxámeros y derivados lipídicos o ácidos grasos de PEG, solos o mezclados con componentes grasos o poliméricos.

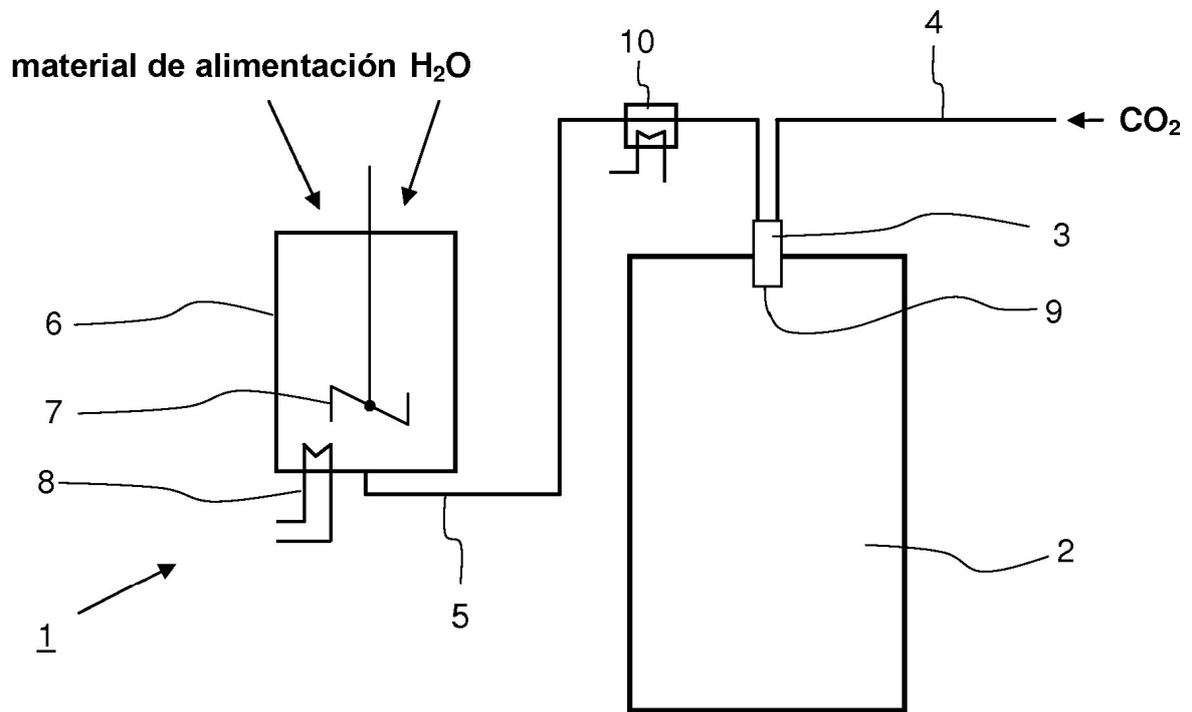


Fig. 1



Fig. 2

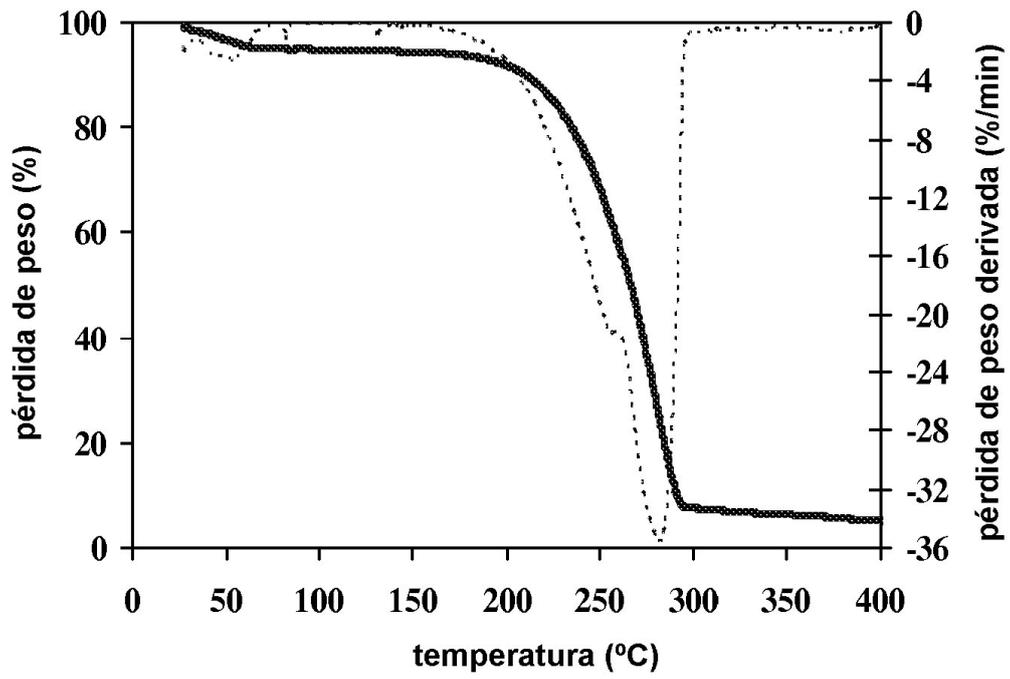


Fig. 3

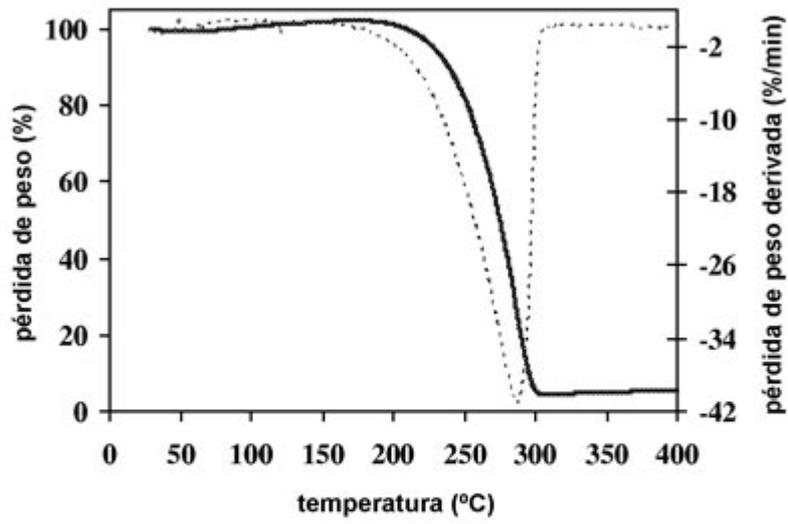


Fig. 4

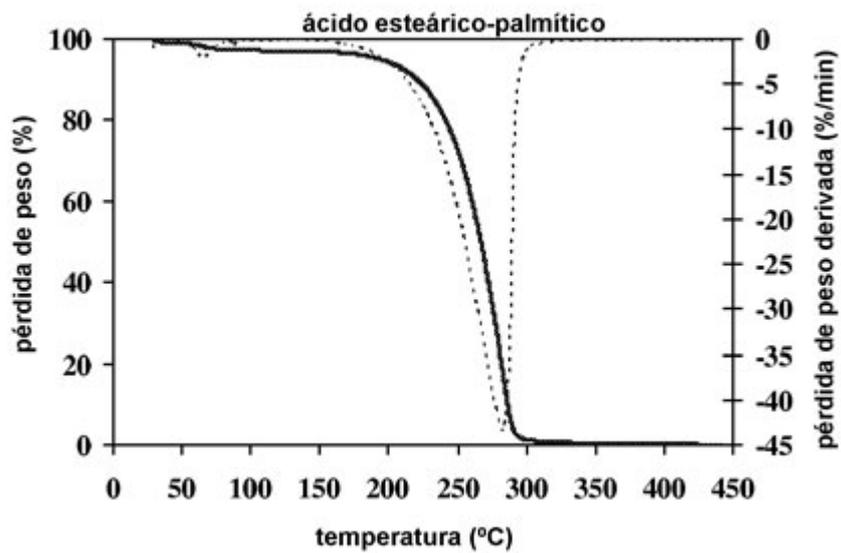


Fig. 5

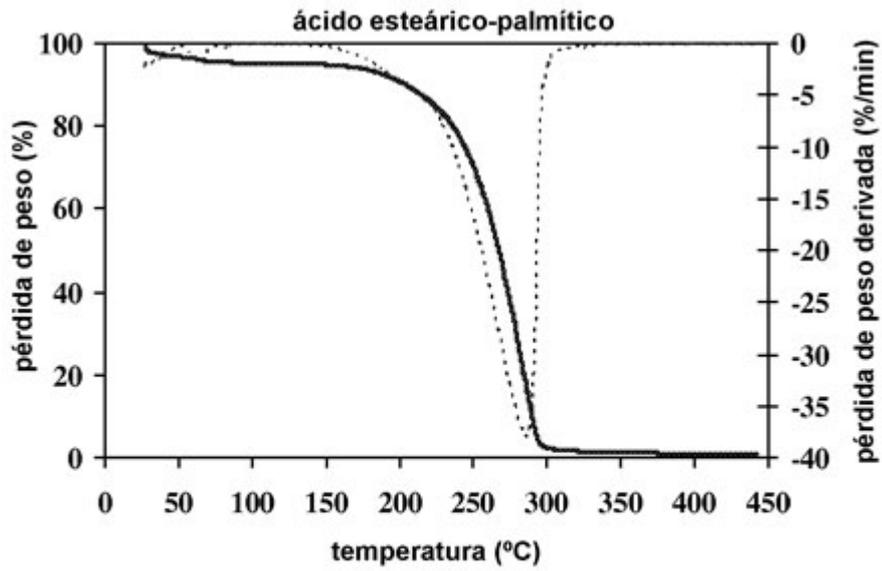


Fig. 6

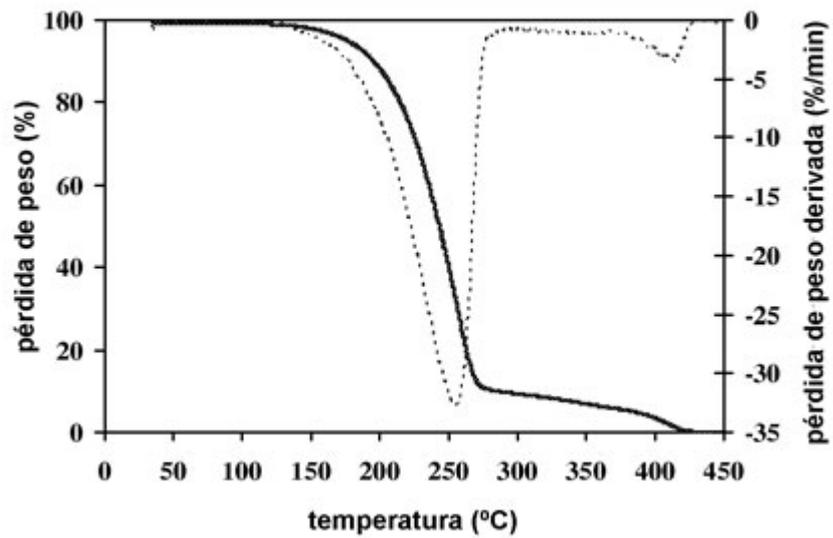


Fig. 7

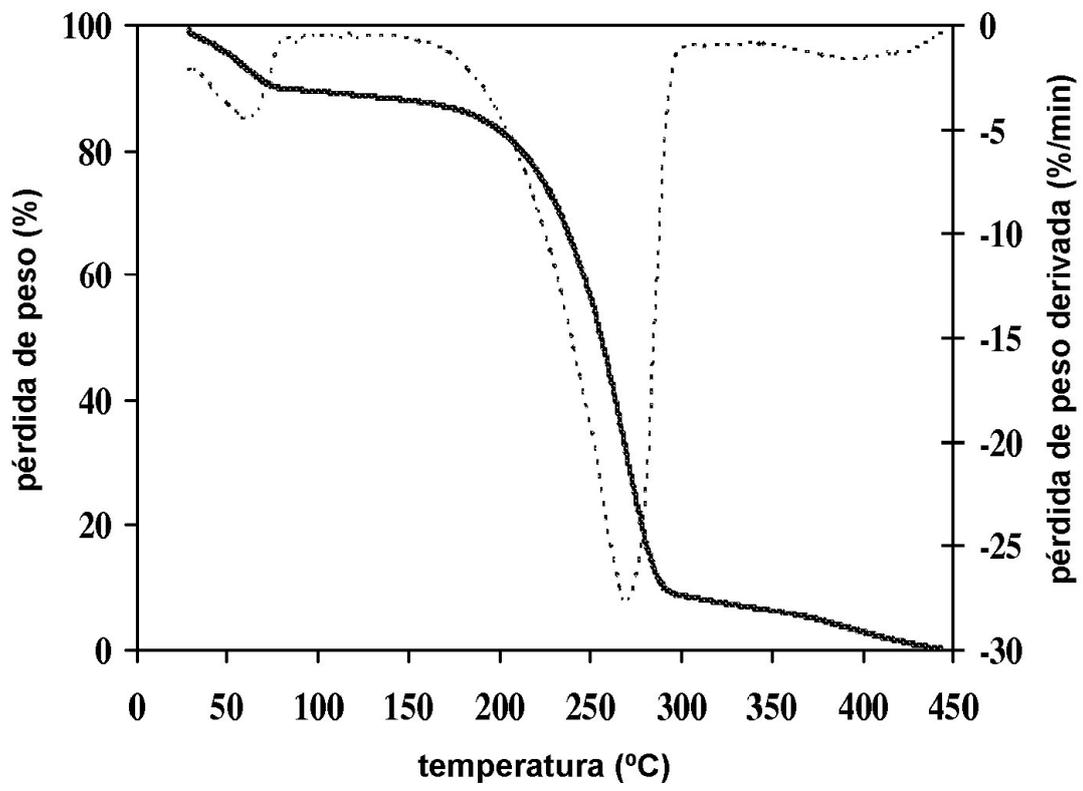


Fig. 8