

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 968**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

B02C 19/06 (2006.01)

F26B 3/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2014 PCT/GB2014/050055**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108687**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2014 E 14701124 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2874609**

54 Título: **Secado en suspensión dinámica (dsd) para controlar la maduración de Ostwald**

30 Prioridad:

09.01.2013 PT 13106738

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

20.03.2018

73 Titular/es:

**HOVIONE HOLDING LIMITED (100.0%)
Aubin House, 11th Floor, 171-172 Gloucester,
Wanchai
Hong-Kong, CN**

72 Inventor/es:

**BOTAS, JOAQUIM PEDRO;
GONÇALVES, DAVID;
MARTINS, DAVID;
NEVES, FILIPE;
MELO, JOSÉ y
ALMEIDA, NUNO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 659 968 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

Secado en suspensión dinámica (dsd) para controlar la maduración de Ostwald

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para el control del fenómeno de maduración Ostwald que ocurre en suspensiones de partículas sin necesidad de adición de agentes estabilizantes, mediante el uso de homogeneización a alta presión en condiciones suaves de tal manera que no se produce un aumento o disminución en el tamaño de partícula, permitiendo así la estabilización de la suspensión durante la etapa de aislamiento en forma de un polvo seco.

Antecedentes de la invención10 **Fenómeno de maduración de Ostwald**

La maduración de Ostwald (Rawlins 1982; Muller y Bohm 1998) se ha descrito para sistemas dispersos ultrafinos y es responsable del crecimiento del cristal, aumentando así el diámetro medio de la distribución del tamaño de partícula (PSD). La maduración de Ostwald es causada por las diferencias en la solubilidad de la disolución entre partículas pequeñas y grandes. En la práctica, es un efecto basado en la mayor solubilidad de saturación de partículas muy pequeñas en comparación con las más grandes. Las moléculas se difunden desde el área más concentrada alrededor de partículas pequeñas (mayor solubilidad de saturación) a áreas alrededor de partículas más grandes que poseen una menor concentración de fármaco. Esto conduce a la formación de una solución sobresaturada alrededor de las partículas grandes y, en consecuencia, a la cristalización del fármaco y al crecimiento de las partículas grandes. El procedimiento de difusión del fármaco desde las partículas pequeñas a las partículas grandes deja un área alrededor de las partículas pequeñas que ya no está saturada, lo que lleva a la disolución del fármaco de las partículas pequeñas y finalmente a la completa desaparición de las partículas pequeñas. (V.B. Patravale, 2004)

Importancia del control del fenómeno de maduración de Ostwald

25 La presencia de este fenómeno, que provoca un aumento en el diámetro medio de la distribución del tamaño de partícula con el tiempo, da como resultado un comportamiento inestable de una suspensión; por lo tanto, durante el secado de la suspensión (para aislar el polvo seco), la distribución del tamaño de partícula también tenderá a cambiar y, como consecuencia, puede afectar la biodisponibilidad, toxicidad y eficacia del producto final.

Estrategias actuales para prevenir el fenómeno de maduración de Ostwald

30 Formas típicas de la prevención de la maduración de Ostwald en suspensiones incluyen la adición de agentes estabilizantes a la suspensión original.

35 El documento WO 2008/013785 divulga un procedimiento para estabilizar suspensiones de partículas sólidas de docetaxel en un medio acuoso usando un procedimiento de emulsión de aceite en agua, donde las proteínas u otros polímeros se aplican como tensioactivos. La dispersión preparada exhibió poco o ningún crecimiento de partículas después de la formación que resultó de la maduración de Ostwald. En este documento, se usa un compuesto hidrófobo no polimérico que es sustancialmente insoluble en agua como un inhibidor de la maduración de Ostwald.

La Patente de los Estados Unidos n.º 6.749.868 y el documento WO 98/14174 divulgan un procedimiento para estabilizar suspensiones de partículas sólidas de paclitaxel recubriéndolos con una proteína (que actúa como un agente estabilizante) en ausencia de tensioactivos convencionales para obtener una dispersión de un ingrediente farmacéuticamente activo estable (API) con distribuciones de tamaño de partículas bajas.

40 Otro ejemplo es el uso de tres tensioactivos poloxámero 188; Tween®80 y glicerol utilizados en dos concentraciones diferentes para estabilizar las partículas de tarazepida después de la homogeneización usando una unidad de escala de laboratorio de molienda húmeda. La estabilidad de las nanosuspensiones se encontró durante al menos un cuarto de año dentro de un rango aceptable y no cambió mucho en 91 días. (C. Jacobs, 2000)

45 Adicionalmente, la Publicación estadounidense n.º 2005/009908 se refiere a un procedimiento para prevenir la maduración de Ostwald (OR) en partículas (particularmente en el rango submicrónico) en un medio acuoso. Este procedimiento comprende dos etapas para producir una suspensión estable:

- a) Producir una solución de un API sustancialmente insoluble en agua y un inhibidor en un disolvente orgánico miscible en agua;
- 50 b) Adición de una fase acuosa, que comprende agua y un estabilizante, precipitando partículas sólidas que comprenden el inhibidor y el API.

En este documento, la precipitación controlada y la presencia del agente estabilizante se reivindican para evitar fenómenos de maduración de Ostwald en el medio acuoso.

Sin embargo, los agentes estabilizantes tienen que ser cuidadosamente seleccionados con el fin de asegurar el control de la maduración de Ostwald deseado. Por ejemplo, los nanocristales de palmitato de ascorbilo estabilizados con Tween® 80 se mantuvieron en el nanómetro durante 3 meses de almacenamiento a tres temperaturas diferentes, ya que, por otro lado, este efecto no se observó cuando se utilizó dodexil sulfato de sodio (SDS) para estabilizar la misma nanosuspensiones de partícula. (V. Teeranachaideekul, 2008). Además, el uso de estos agentes estabilizadores puede no ser deseable y/o factible en todos los casos; por ejemplo, hay un número reducido de excipientes aprobados para la administración por inhalación e, incluso si se aprueban, su adición puede afectar el rendimiento aerodinámico de las partículas, lo que afecta el rendimiento del producto. Con base en los enfoques anteriores que pueden controlar la maduración de Ostwald sin requerir más adición de agentes de estabilización, sería ventajoso.

Teóricamente, el crecimiento de partículas causado por maduración de Ostwald podría ser eliminado, sin la necesidad de agentes de estabilización, si todas las partículas en la dispersión tenían el mismo tamaño (distribución unimodal) mejorando así la homogeneidad de la población de partículas (Cornelia M. Keck, et al, 2006); esto se puede potenciar aún más combinando esto con baja solubilidad del fármaco en el antidisolvente, manteniendo así las diferencias de concentración lo suficientemente bajas para evitar el efecto de maduración (R.H. Muller, et al, 2001).

La Patente de los Estados Unidos n.º 4.826.689 describe un procedimiento para preparar partículas con una distribución de tamaño de partícula uniforme. Este procedimiento se lleva a cabo mediante la infusión de un líquido precipitante acuoso en una solución del sólido en un líquido orgánico bajo condiciones controladas de temperatura y velocidad de infusión, controlando así el tamaño de partícula. La patente US n.º 4.997.454 describe un procedimiento similar, en el que se usa una solución acuosa o no acuosa como un líquido precipitante.

Sin embargo, en los dos casos anteriores, la necesidad de aislar las partículas tan pronto como se producen se menciona, con el fin de minimizar cualquier crecimiento de las partículas (que puede ser indicativo de la impracticabilidad de distribuciones monodispersas verdaderas y/o del efecto inevitable de la solubilidad residual). Por lo tanto, en procedimientos que usan suspensiones en medios húmedos para reducir el tamaño de partícula y que requieren largos tiempos de residencia, el crecimiento de partículas en el antidisolvente se vuelve difícil de controlar o incluso inevitable.

Hasta el momento no se informa de estrategias que sean capaces de estabilizar el tamaño de las partículas en presencia de maduración de Ostwald sin la participación de aislamiento inmediato del polvo y/o el uso de agentes de estabilización. Hemos apreciado que sería deseable mejorar esta situación, y ahora hemos ideado un procedimiento que es capaz de estabilizar el tamaño de partícula en presencia de fenómenos de maduración de Ostwald sin ningún agente estabilizador y sin la necesidad de aislar inmediatamente las partículas en la forma de un polvo.

Breve descripción de la invención

Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para estabilizar la partícula de un ingrediente farmacéutico en suspensión que comprende las etapas de:

- a) Reducir el tamaño de partícula de las partículas de ingrediente farmacéutico en la suspensión en condiciones de alta presión utilizando un aparato de homogeneización a alta presión, en el que las condiciones de alta presión se refieren a presiones en el intervalo de 500 a 3500 bar;
- b) Aislar las partículas de la suspensión en forma de polvo, caracterizado porque durante la etapa de aislamiento, al menos una parte de la suspensión se recicla al aparato de homogeneización de alta presión en condiciones de presión suave, que se refiere a cualquier condición de presión debajo de las condiciones de alta presión previamente aplicadas.

Preferentemente, el reciclado se lleva a cabo de forma continua.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además un procedimiento para prevenir la maduración de Ostwald en un procedimiento de obtención de partículas de un ingrediente farmacéutico en forma de polvo a partir de una suspensión del ingrediente farmacéutico usando un aparato de homogeneización a alta presión, comprendiendo el procedimiento la etapa de reciclado de al menos una parte de la suspensión en condiciones de presión suave, que se refiere a cualquier condición de presión por debajo de las condiciones de alta presión aplicadas previamente, durante la etapa de aislamiento de las partículas de la suspensión.

Se divulgan aquí partículas que se obtienen mediante un procedimiento referido anteriormente.

Se divulga aquí una formulación farmacéutica que comprende las partículas obtenidas por el procedimiento referido anteriormente.

Se describe aquí un aparato para procesar partículas de un ingrediente farmacéutico en suspensión que comprende:

- (1) un recipiente de alimentación para formar una suspensión del ingrediente farmacéutico y un antidisolvente;
- (2) un aparato de homogeneización de alta presión que es capaz de operar en un modo de recirculación para

obtener un tamaño de partícula deseado;

- 5 (3) un dispositivo de secado en suspensión para aislar las partículas en forma de polvo seco, caracterizado porque el aparato está configurado de manera que durante la etapa de aislamiento de partículas, al menos una parte de la suspensión se recicla al aparato de homogeneización a alta presión en condiciones de presión suave, que se refieren a cualquier condición de presión por debajo de las condiciones de alta presión aplicadas previamente, en donde el recipiente de alimentación está conectado simultáneamente tanto al aparato de homogeneización de alta presión como al dispositivo de secado en suspensión.

Preferentemente, la suspensión es homogénea. Y, preferentemente, el reciclaje se realiza continuamente. El reciclaje minimiza o previene sustancialmente la maduración de Ostwald en la suspensión.

- 10 Preferentemente, el aparato de homogeneización a alta presión comprende una válvula hueca, un estator rotor, ultrasonido, célula de homogeneización y unidad de procesamiento de fluido de alto cizallamiento.

Preferentemente, el dispositivo de secado de suspensión comprende un dispositivo para llevar a cabo un procedimiento de secado tal como secado por pulverización, liofilización, evaporación a sequedad y una etapa de secado de lecho fluido.

- 15 Aquí se describe un procedimiento para prevenir la maduración de Ostwald en un procedimiento de obtención de partículas de un ingrediente farmacéutico en forma de polvo a partir de una suspensión del ingrediente farmacéutico utilizando un procedimiento de homogeneización a alta presión, donde dicho procedimiento comprende reciclar al menos una parte de la suspensión en condiciones de presión suave durante la etapa de aislamiento de las partículas a partir de la suspensión.

- 20 La presente invención proporciona además el uso, en un procedimiento de obtención de partículas de un ingrediente farmacéutico en forma de polvo a partir de una suspensión del ingrediente farmacéutico utilizando un procedimiento de homogeneización a alta presión, de la etapa de reciclar al menos una parte de la suspensión en condiciones de presión suave durante la etapa de aislamiento de las partículas de la suspensión para prevenir la maduración de Ostwald. Llamamos a esta tecnología el secado dinámico en suspensión (DSD).

- 25 En el procedimiento y el uso anteriores, preferentemente el reciclado se lleva a cabo de forma continua.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una ilustración esquemática de un procesado dinámico de las partículas de acuerdo con la presente invención;

- 30 La figura 2 muestra los datos de control durante el procedimiento durante el secado de un lote de furoato de mometasona monohidrato (MFM) después de la homogeneización a alta presión (HPH).

La figura 3 muestra el modelo teórico de maduración de Ostwald (OR) frente a los datos experimentales (gráfico izquierdo) y los resultados observados;

La figura 4 muestra datos de control durante el procedimiento de secado de un lote de MFM utilizando DSD.

Descripción detallada de la invención

- 35 La presente invención se refiere a un procedimiento para el control del fenómeno de maduración de Ostwald en suspensiones de partículas utilizando homogeneización a alta presión (HPH) en condiciones de presión suaves optimizadas.

Este procedimiento controla maduración de Ostwald en dispersiones sólidas sin la adición de agentes estabilizantes y/o la necesidad de aislamiento inmediato del polvo.

- 40 La homogeneización a alta presión requiere que el ingrediente farmacéutico sea suspendido en un antisolvente. En la práctica, los productos suspendidos presentarán con frecuencia una solubilización residual, incluso utilizando los antisolventes más apropiados es difícil evitar la solubilización residual. Por lo tanto, el ingrediente farmacéutico será vulnerable a los fenómenos de inestabilidad del tamaño de partícula, concretamente a la maduración de Ostwald. Por lo tanto, este procedimiento es aplicable a cualquier ingrediente farmacéutico que padezca este fenómeno cuando se suspenda en un antisolvente.

- 45 Este procedimiento es un procedimiento según la invención en el que el ingrediente farmacéutico sólido, suspendido en un antisolvente, después de haber sido procesado por HPH a presión elevada (y la distribución del tamaño de partícula se ha estancado en valores objetivo), se aísla en forma de un polvo seco mientras se recicla, preferentemente continuamente, al menos una parte de la suspensión a la unidad HPH en condiciones de presión suave optimizadas.

- 50 Estas condiciones suaves deben ser cuidadosamente seleccionadas en que:

- a) Cualquier aumento en el tamaño de partícula debido a la maduración de Ostwald se previene a través del efecto de estabilización del procedimiento de recirculación y posterior HPH en condiciones de presión suave;
- b) No se produce una reducción adicional en el tamaño de partícula, ya que solo se previene el crecimiento de partículas en condiciones suaves.

5 A través de este delicado equilibrio (ni crecimiento ni la reducción de tamaño de partícula), la estabilización de la suspensión se lleva a cabo sin la necesidad de adición de agentes estabilizantes. Este procedimiento permite aislar el ingrediente farmacéutico en ausencia de tendencias crecientes del tamaño de partícula, sin ninguna restricción con respecto a la ventana de tiempo en la que se necesita completar la etapa de aislamiento.

10 Puesto que no hay necesidad de añadir a la suspensión de cualesquiera agentes estabilizantes (excipientes), las pruebas de determinación de la compatibilidad de excipientes con otros excipientes, entre los excipientes y el antisolvente o entre excipientes y un ingrediente farmacéutico activo se convierte en irrelevante, porque el material se fabrica únicamente en asociación con el solvente de suspensión necesario para el procesamiento. Esto ofrece una ventaja sustancial sobre los enfoques informados anteriormente, porque es un procedimiento mucho más simple y eficaz y, sin la necesidad de agentes estabilizadores, no habrá impacto en el rendimiento del producto del fármaco (por ejemplo, estabilidad, biodisponibilidad) o capacidad de fabricación.

15 La presente invención proporciona además una alta reproducibilidad sobre el aislamiento del ingrediente farmacéutico, manteniendo estable la distribución de tamaño de partícula. Otra característica ventajosa es que el procedimiento aquí descrito no cambia la forma polimórfica del ingrediente farmacéutico, con el único objetivo de resolver el problema del crecimiento de partículas causado por el fenómeno de maduración de Ostwald. Además, la invención descrita se puede ampliar fácilmente y, por lo tanto, es factible a cualquier escala de fabricación.

20 La figura 1 muestra un aparato para el procesamiento dinámico de las partículas de acuerdo con la presente invención. El aparato comprende un aparato (1) de homogeneización de alta presión, un recipiente (2) de alimentación y un dispositivo (3) de secado en suspensión.

25 Dentro del recipiente (2) de alimentación, el ingrediente farmacéutico se suspende en un antisolvente y se agita con el fin de obtener una suspensión preferentemente homogénea. La suspensión homogénea se alimenta entonces a un aparato HPH (1) que funciona a presiones elevadas en modo de recirculación (devolviendo la descarga del HPH a la entrada del recipiente (2) de alimentación) para obtener un tamaño de partícula deseado.

30 Después de la etapa de homogeneización descrita anteriormente, y después de alcanzar el tamaño de partícula deseado, al menos una parte de la suspensión se alimenta a un dispositivo (3) de secado con el fin de aislar el ingrediente farmacéutico en forma de un polvo. Preferentemente, el límite inferior de la cantidad de la parte de la suspensión que se está reciclando es de aproximadamente 200 ml.

35 A lo largo de esta etapa de aislamiento, al menos una parte de la suspensión se recicla, preferentemente de forma continua, a la unidad de HPH (1) (volviendo la descarga de la HPH a la entrada de recipiente de agitación) en condiciones de presión suaves optimizadas que permiten la farmacéutica ingrediente que se aislará en ausencia de tendencias crecientes del tamaño de partícula y sin ninguna restricción con respecto al período de tiempo durante el cual la etapa de aislamiento debe completarse.

Definiciones

La homogeneización a alta presión (HPH) es un procedimiento mecánico fluido que implica la subdivisión de partículas en suspensión en tamaños de micras.

40 La etapa de homogeneización a alta presión puede llevarse a cabo en cualquier tipo adecuado de homogeneizador de alta presión, es decir, los que están disponibles en el mercado que emplean tecnologías de homogeneización tales como, válvula de vacío, estator rotor, por ultrasonido, célula homogeneización, procesamiento de fluido pura alta o dispositivos similares fabricados, por ejemplo, por Niro, Microfluidics, DeBee y otros.

45 La alta presión se puede definir como una presión de homogeneización de forma típica de aproximadamente 500 a aproximadamente 3.500 bar - aplicada para reducir el tamaño de partícula para conseguir.

50 Las condiciones de presión suave se definen aquí como cualesquiera condiciones de presión por debajo de las condiciones de alta presión aplicadas previamente (que se utilizaron para reducir el tamaño de partícula), capaces de producir el efecto de estabilización suspensión deseada (la prevención de los aumentos de tamaño de partícula) sin ninguna reducción de tamaño de partícula adicional. El experto podrá establecer la presión suave óptima fácilmente usando algunos experimentos rutinarios, porque se puede monitorizar un aumento o una disminución en el tamaño de partícula.

De manera adecuada, las condiciones de presión suaves se refieren a una presión inferior a la presión del procedimiento aplicada previamente (aplicada para reducir el tamaño de partícula), preferentemente a presiones de menos de 500 bar.

La etapa de aislamiento, tal como se define en el presente documento, comprende todo el procedimiento de aislar y secar las partículas de la suspensión, una vez que se ha alcanzado el tamaño de partícula elegido. Esto se puede lograr mediante cualquier técnica de secado conocida en la técnica que sea capaz de formar el ingrediente farmacéutico como un polvo seco. Las técnicas de secado preferidas pueden comprender: evaporación a sequedad, liofilización, secado por pulverización, secado en lecho fluido, etc.

El ingrediente farmacéutico puede ser cualquier tipo de ingrediente farmacéutico activo o excipiente que sufre de maduración de Ostwald cuando está en suspensión con un antidisolvente.

Un anticuerpo antidisolvente es un medio de comunicación en el que el ingrediente farmacéutico muestra ninguna o baja solubilidad resultante en la dispersión del ingrediente farmacéutico sólido. Los ejemplos de antidisolventes adecuados que se usan típicamente son metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, n-heptano o agua.

El ejemplo siguiente utiliza furoato de mometasona monohidrato como un fármaco modelo y de ninguna manera limita el alcance de la invención.

Ejemplo 1

1. El monohidrato de furoato de mometasona (2330 g) se suspendió en agua (23000 g) y se agitó durante 5 horas para obtener una suspensión uniforme; posteriormente, se alimentó a un aparato HPH a escala de laboratorio que opera a presiones que varían de 757,5 a 1363,5 bar en modo de recirculación (devolviendo la descarga del HPH a la entrada del recipiente agitado), finalizando esta etapa con un $Dv_{50} \sim 2 \mu\text{m}$ después de 63 horas de operación;

2. Después de la etapa de homogeneización descrita en el punto 1. anterior, el tamaño de partícula del ingrediente farmacéutico activo estaba dentro del objetivo y la suspensión se alimentó a un secador por pulverización a escala de laboratorio con el fin de aislar el ingrediente farmacéutico activo en forma de un polvo;

3. A lo largo de la siguiente etapa de aislamiento (durante la cual la suspensión se mantuvo bajo agitación en un recipiente de alimentación), se observaron valores crecientes de tamaño de partícula a lo largo del tiempo, como se muestra en la **figura 2**. Debido a este comportamiento inestable (las propiedades del material final eran tendencias fuera de los objetivos) el lote tuvo que ser interrumpido para dar cabida a una investigación.

4. Con el fin de confirmar que la inestabilidad del PS observada estaba siendo causada por el fenómeno OR, se diseñó un estudio de laboratorio. En este estudio, dos suspensiones de MFM se redujeron en tamaño mediante HPH a un PS diferente ($D_{50} = 2,0 \mu\text{m}$ y $3,0 \mu\text{m}$) y, posteriormente, se almacenaron a diferentes temperaturas (5°C y 45°C). En todos los casos, se controló el crecimiento de PS considerando cinco puntos de tiempo de muestreo (24, 72, 144 y 168 h).

Antes de ajustar los datos obtenidos, se realizó una revisión de la literatura; se pueden encontrar varios modelos para el modelado OR, la mayoría de los cuales son modificaciones de la teoría Lifshitz, Slyozov y Wagner (LSW) (**Ecuación 1**), que es un modelo cinético que traduce una variación isotérmica del problema más general (M. Mrotzek, 2008):

$$\bar{r}^N = \bar{r}_0^N + Kt \quad \text{con} \quad K = \frac{8\gamma V_m^2 D_m C_{(\infty)}}{9RT} \quad \text{(Ecuación 1)}$$

donde \bar{r} es el radio promedio de la partícula (μm), r_0 es el radio de la partícula en $t = 0$, K es una constante que varía con T (temperatura absoluta), t es el tiempo, γ es la tensión interfacial, V_m es el volumen molar de la fase dispersa, $C_{(\infty)}$ es la solubilidad en masa de la fase dispersa, D_m es el coeficiente de difusión molecular, R es la constante de gas universal; adicionalmente, N es un exponente que asume el valor de 3 o 2, dependiendo de la difusión o aglomeración que es la etapa limitante (E. Lee, 2006).

Con base en la ecuación anterior, se esperan dos observaciones importantes (M. Mrotzek, 2008) (V. Sadtler, 2002) cuando se está en presencia de OR: *i*) un crecimiento cúbico o cuadrático (dependiendo de la etapa limitante) e *ii*) un aumento más pronunciado de K para temperaturas más altas. Como se muestra en la **figura 2** (gráfica izquierda), ambas observaciones previas son válidas para el presente estudio de caso, lo que respalda la presencia de OR; en esta gráfica, $r^3 - r_0^3$ se representó como una función del tiempo y el valor de K se determinó realizando una regresión lineal donde la **Ecuación 1** fue asumida como el modelo teórico; como se muestra en la **figura 3** (gráfica derecha), se obtuvo un buen coeficiente de correlación ($R^2 = 0,94$).

En general, los resultados muestran una disminución significativa del fenómeno cuando la temperatura disminuye (debido a su efecto sobre la solubilidad), ya que los valores K son más de cinco veces menores para 5°C , en comparación con los 45°C . Sin embargo, para el rango objetivo de $D_{50} (\sim 2 \mu\text{m})$, OR sigue siendo significativo a 5°C y las temperaturas más bajas no serían factibles debido al uso necesario de agua como antisolvente de procedimiento.

5. Con respecto a los datos obtenidos en el punto 4. anterior, se encontró que la causa raíz de la tendencia del tamaño de partícula se basaba en el comportamiento inestable de la suspensión debido al fenómeno de maduración de Ostwald;

6. Para avanzar en la fabricación del lote mencionado y siguientes, se aplicó el secado dinámico en suspensión (DSD) para estabilizar la suspensión durante el secado, para lo cual la suspensión se recicló a una presión moderada de 455 bar. Los datos analíticos obtenidos de la aplicación del procedimiento DSD se muestran en la figura 4.
- 5 7. El producto aislado fabricado a través de la configuración DSD mostró una distribución de tamaño de partícula muy similar a la obtenida al final de la etapa HPH ($Dv_{50} \sim 2 \mu\text{m}$ en promedio), demostrando así la eficacia de este enfoque para prevenir la maduración de Ostwald.
8. La forma cristalina se mantuvo sin cambios, como se confirma por el análisis XRPD.
- 10 9. A través de este delicado equilibrio, la estabilización de la suspensión se logra (figura 3) de una manera más simple, efectiva, reproducible y fácilmente escalable; adicionalmente, ningún impacto en la forma polimórfica se notó por el análisis XPRD.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de estabilización del tamaño de partículas de un ingrediente farmacéutico en suspensión que comprende las etapas de:
- 5 a) Reducir el tamaño de partícula del ingrediente farmacéutico en la suspensión en condiciones de alta presión utilizando un aparato de homogeneización a alta presión, en el que las condiciones de alta presión se refieren a presiones en el intervalo de 500 a 3500 bar; y
- 10 b) Aislar las partículas de la suspensión en forma de un polvo, **caracterizado porque** durante la etapa de aislamiento, al menos una parte de la suspensión se recicla al aparato de homogeneización de alta presión en condiciones de presión media, que se refieren a cualquier condición de presión debajo de las condiciones de alta presión previamente aplicadas.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la condición de presión media está por debajo de 500 bar.
3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el aparato de homogeneización a alta presión comprende válvula de separación, estator del rotor, ultrasonido, celda de homogeneización o procesamiento de alto cizallamiento.
- 15 4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de aislamiento de partículas comprende un procedimiento de secado para obtener las partículas en forma de un polvo seco, opcionalmente el procedimiento de secado comprende secado por pulverización, liofilización, evaporación a sequedad o una etapa de secado en lecho fluido.
- 20 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que la etapa de secado es un procedimiento de secado por pulverización.
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suspensión se forma añadiendo el ingrediente farmacéutico a un antisolvente, opcionalmente el antisolvente es cualquier medio en el que el ingrediente farmacéutico muestra ninguna o baja solubilidad, preferentemente metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, n-heptano o agua.
- 25 7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos uno de los siguientes:
- (i) la suspensión se recicla continuamente a la unidad HPH en condiciones de presión media optimizada; y
- (ii) la suspensión no contiene un agente estabilizante o un tensioactivo.
- 30 8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos uno de los siguientes:
- (i) durante la etapa de aislamiento de partículas no hay limitaciones de la ventana de tiempo de procesamiento; y
- (ii) el tamaño de partícula se estabiliza durante la etapa de aislamiento del ingrediente farmacéutico.
9. Un procedimiento para prevenir la maduración de Ostwald en un procedimiento de obtención de partículas de un ingrediente farmacéutico en polvo, a partir de una suspensión del ingrediente farmacéutico bajo condiciones de alta presión, utilizando un aparato de homogeneización de alta presión, en el que las condiciones de alta presión se refieren a presiones en el rango de 500 a 3500 bar, como el procedimiento que comprende la etapa de reciclar al menos una parte de la suspensión en condiciones de presión media, que se refiere a cualquier condición de presión por debajo de las condiciones de alta presión aplicadas previamente, durante la etapa de aislamiento de las partículas de la suspensión.

40

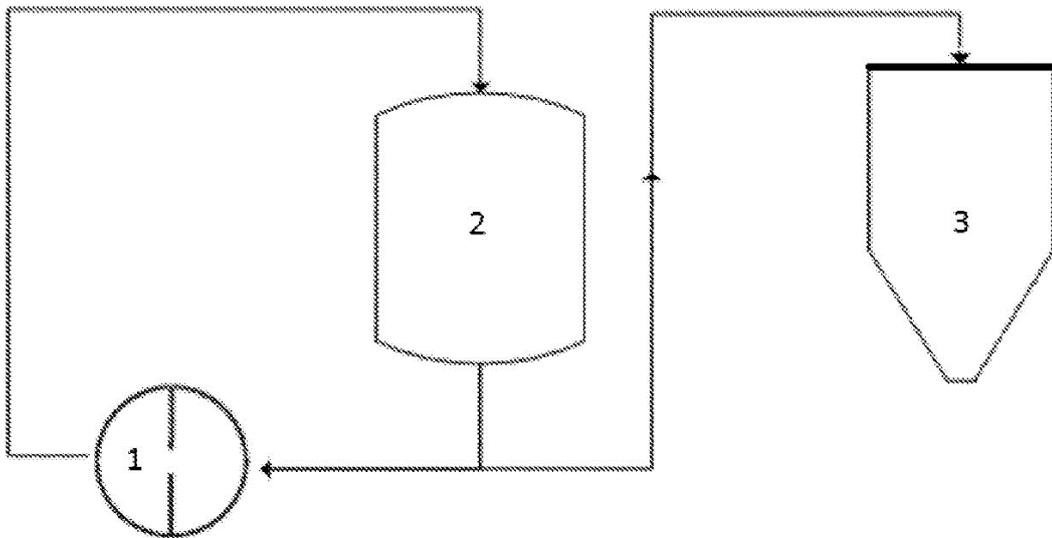


Figura 1 - Esquema de secado en suspensión dinámica

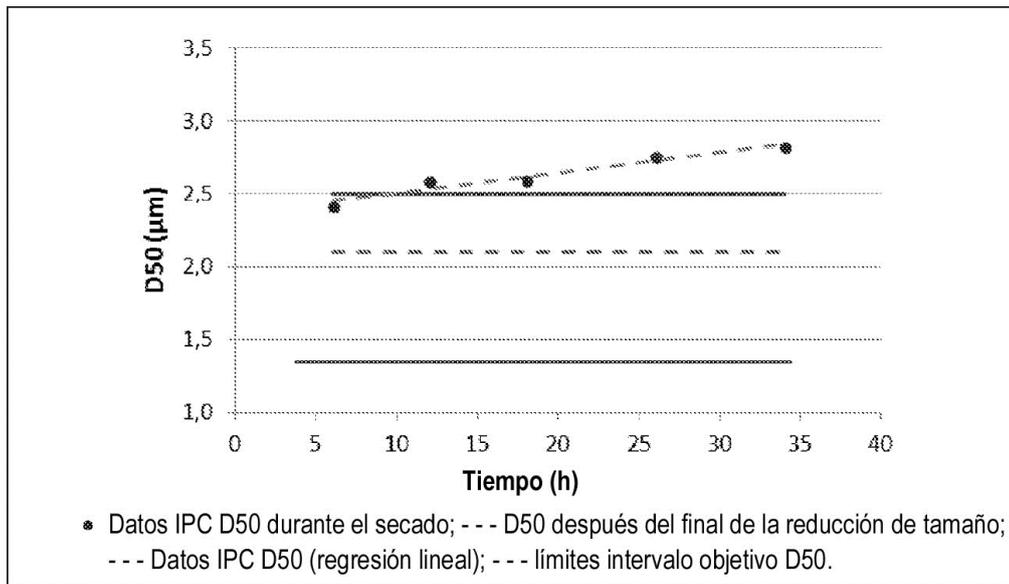


Figura 2 - Datos de control en proceso durante el secado de un lote MFM después de HPH

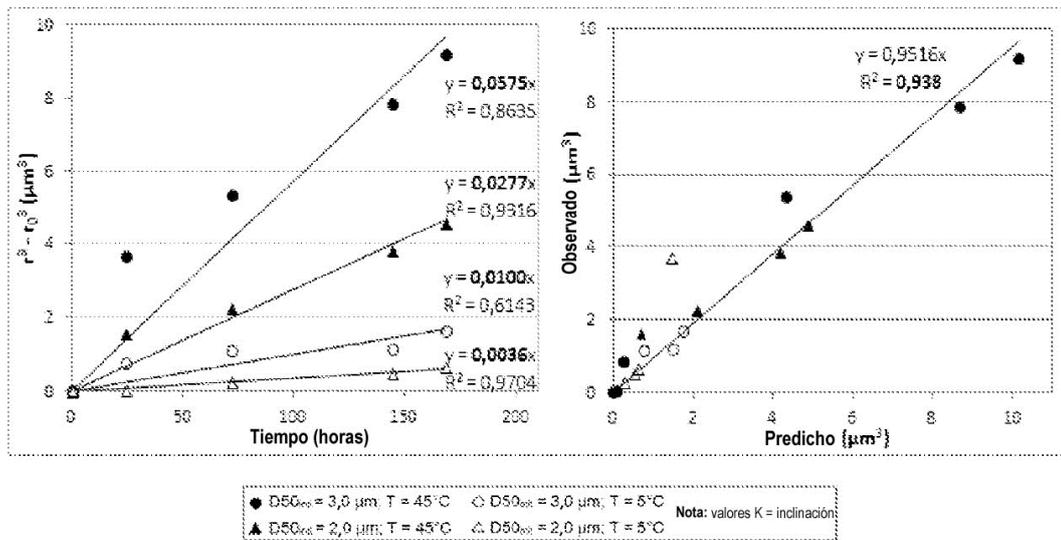


Figura 3 - Modelo teórico OR respecto a datos experimentales (trazado izquierdo) y resultados observados respecto a predichos (trazado derecho)

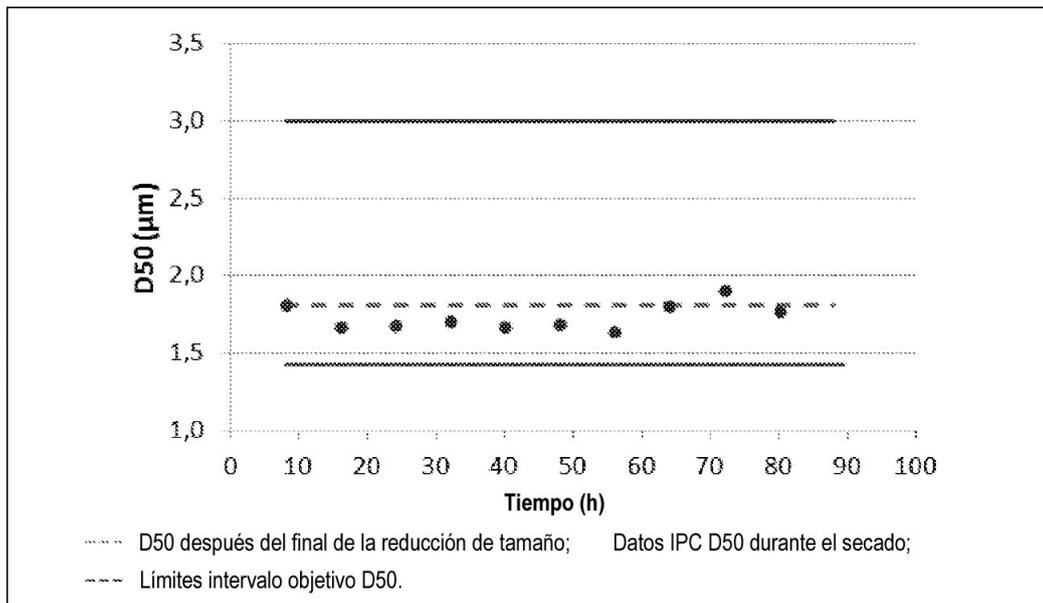


Figura 4 - Datos de control en proceso durante el secado de un lote MFM usando DSD