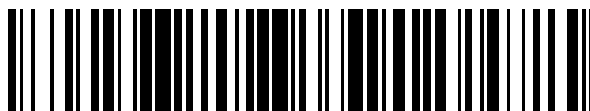


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 401**

51 Int. Cl.:

| | |
|-------------------|-----------|
| A61K 9/10 | (2006.01) |
| B01D 61/16 | (2006.01) |
| B07B 1/00 | (2006.01) |
| B03B 7/00 | (2006.01) |
| B02C 23/08 | (2006.01) |
| A61K 9/14 | (2006.01) |
| B01D 61/14 | (2006.01) |
| B01D 61/18 | (2006.01) |
| B02C 23/18 | (2006.01) |
| B01D 63/08 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2013 PCT/GB2013/000146**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13144554**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2013 E 13716344 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2830597**

54 Título: **Producción de partículas casi monodispersas utilizando reducción o crecimiento de tamaño y separación en membrana**

30 Prioridad:

30.03.2012 PT 2012106237

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

22.03.2018

73 Titular/es:

**HOVIONE INTERNATIONAL LTD. (100.0%)
Aubin House 11th Floor 171-172 Gloucester
Wanchai
Hong Kong, HK**

72 Inventor/es:

**SANTOS, JOSÉ LUIS y
GASPAR, FILIPE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 660 401 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

Producción de partículas casi monodispersas utilizando reducción o crecimiento de tamaño y separación en membrana

5 La presente invención está en el campo técnico de la reducción del tamaño de partícula y los procedimientos de clasificación. Más en particular, la presente invención está en el campo técnico de procedimientos de reducción del tamaño de partícula mediante molturación en húmedo, aplicados en particular, pero no de forma exclusiva, a principios farmacéuticos activos (PFA), productos intermedios de productos farmacéuticos, excipientes y productos farmacéuticos en combinación con un procedimiento de clasificación por tamaño usando tecnología de membrana.

10 El control preciso de la distribución del tamaño de partícula de los materiales farmacéuticos es de importancia crucial. Desde la fabricación hasta la estabilidad, desde la administración a la eficacia, la modificación del tamaño de partícula puede generar cambios en las características del producto que mejoran el comportamiento, la actividad o la eficacia de los productos farmacéuticos. Un producto puede modificarse para que sea más fácil de fabricar al mejorar sus propiedades de flujo, o puede volverse más soluble y absorberse mejor en el cuerpo. Como producto de inhalación, puede dispersarse mejor y depositarse más eficientemente en la nariz o el pulmón. Todos estos beneficios se pueden lograr variando el tamaño de partícula del ingrediente farmacéutico activo, o de los intermedios del producto farmacológico o de los excipientes usados o del propio producto farmacológico. En determinados casos, el efecto beneficioso se logrará aumentando el tamaño de partícula, en otros, disminuyéndolo.

15 En la etapa de desarrollo del producto, es importante que la distribución del tamaño de partícula objetivo, expresada en términos de datos de distribución del tamaño de partícula, tal como la mediana del tamaño de partícula, se obtenga con alta precisión, de modo que su variabilidad pueda estar dentro de los límites de $\pm 5 \mu\text{m}$, o límites más estrechos, tal como $\pm 1 \mu\text{m}$ o $\pm 0,1 \mu\text{m}$ o incluso $\pm 0,01 \mu\text{m}$.

20 En la etapa industrial, es importante que el tamaño de partícula logrado en el desarrollo dirigido a una distribución precisa se reproduzca con baja variabilidad de un lote a otro. En otras palabras, existe la necesidad de una tecnología que pueda colocar la distribución del tamaño de partícula exactamente donde se necesita y hacerlo de manera fiable en entornos de desarrollo e industriales.

25 La técnica actual comprende varias técnicas para modificar, y, particularmente, reducir el tamaño de partícula, tales como micronización en molino de chorro y molienda de bolas, procedimientos que típicamente se realizan usando polvos secos, pero, en el caso de estos últimos, también pueden usarse medios líquidos. En el último caso, las partículas suspendidas y procesadas pueden luego secarse usando un procedimiento conocido para obtener un polvo. Sin embargo, aunque estos procedimientos son en general adecuados para muchos fines, se ha apreciado que se caracterizan por amplias distribuciones del tamaño de partícula, poca precisión y reproducibilidad limitada.

30 Conceptualmente, un procedimiento de procesamiento de partículas que lograría una distribución monodispersa, es decir, partículas que tienen todas la misma dimensión en el atributo deseado (tamaño, forma o masa) cumple los requisitos deseados, pero los procedimientos conocidos son, de hecho, pobres para lograr tal deseado uniformidad, precisión y reproducibilidad.

35 De hecho, las partículas monodispersas o partículas que se aproximan a la monodispersión son extremadamente interesantes para la administración de fármacos. Una de las características más importantes de las partículas monodispersas es que las características físicas y químicas de una sola partícula se pueden extrapolar a la totalidad de la población de partículas [T. Sugimoto, Monodispersed Particles, Elsevier 2001]. Esto facilita la administración física del fármaco al cuerpo humano y la predicción de la biodisponibilidad del fármaco tras la administración de la forma de dosificación. En el caso de las formas de dosificación oral, las partículas monodispersas permiten un perfil de disolución más predecible. En el caso de la administración inyectable i.v., el tamaño de las partículas de fármaco determina su distribución en el tejido diana (si las partículas son demasiado pequeñas, pueden eliminarse demasiado rápido del torrente sanguíneo; si son demasiado grandes, pueden causar embolias o pueden quedar atrapadas y no llegar al sitio de acción previsto). Los polvos de inhalación también pueden beneficiarse de partículas monodispersas, ya que las partículas demasiado grandes pueden quedarse en la orofaringe y no llegar al pulmón profundo, mientras que las partículas que son demasiado pequeñas pueden volver a exhalarse y no retenerse en los bronquios o en los alvéolos.

40 Otra ventaja de las partículas casi monodispersas en el caso de los productos farmacológicos inhalados, es que al elegir un tamaño de partícula muy preciso, con una distribución muy estrecha, se pueden dirigir a regiones pulmonares muy específicas para la deposición. Asimismo, mezclando un producto farmacológico que comprende dos fracciones de tamaño distintas, diferentes áreas del pulmón pueden ser la diana de un mismo producto. Adicionalmente, el mismo razonamiento se puede aplicar a las formulaciones que comprenden dos o más fármacos, que si tienen distribuciones de tamaños diferentes, cada uno puede dirigirse a un área diferente del pulmón. La fabricación muy precisa de partículas de fármaco permitiría la fabricación de fármacos hasta ahora imposibles de fabricar, particularmente en el área de la inhalación pulmonar.

55 Los procedimientos de reducción de tamaño de partícula por molturación en húmedo convencionales incluyen, entre otros, molturación en medios y homogeneización a alta presión. Sin embargo, la técnica anterior no ofrece la

precisión robustez requerida del procedimiento. En la técnica anterior, se han ofrecido muchas de tales descripciones, sin resolver el problema de la alta precisión y reproducibilidad del tamaño de partícula.

5 Keck y col., [C.M. Keck, R.H. Muller, Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenization, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 62 (2006) 3-16] desvelan un procedimiento para la producción de nanocristales mediante homogeneización a alta presión en medios sin agua y mezclas de agua. En tales condiciones, se minimiza la cavitación y se producen nanocristales pequeños y estables. También se desvela un procedimiento para la producción de nanocristales por combinación de precipitación y homogeneización. La homogeneización proporciona una etapa de alta energía que conserva un intervalo de tamaño específico de las partículas después de la precipitación. Hirokawa y col., en el documento EP2143423A1 describen un procedimiento para la producción de partículas pulverizadas de un compuesto orgánico cristalino por molturación en húmedo mezclando con una sal y un poliol. El diámetro promedio de las partículas obtenidas es de 600 nm o menos. Estas partículas pueden aplicarse luego para administración oral, inyectable o por inhalación. Sin embargo, los procedimientos descritos por Keck y col., y Hirokawa y col., no pudieron manipular el tamaño de partícula y su distribución más allá de los límites de la homogeneización a alta presión y, por lo tanto, aún se caracterizan por las limitaciones inherentes de estos procedimientos con respecto a la precisión y la reproducibilidad.

10 Dalziel y col., en el documento WO2005/053851A1 desvelan un procedimiento para la reducción del tamaño de partícula usando un sistema de molturación de medios de alta presión. El procedimiento comprende también una etapa de recogida/separación del producto para eliminar el disolvente y recuperar totalmente las partículas molidas. Dicha etapa de recogida/separación de producto puede comprender filtración y secado por pulverización (entre otros conocidos en la materia). Sin embargo, el fin del paso de recogida/separación es aislar las partículas del fluido y no clasificarlas, al tiempo que se reciclan aquellas que no cumplen con los criterios de tamaño. Por consiguiente, la distribución del tamaño de partícula del producto final todavía viene dictada y está limitada por la etapa de molturación.

25 Kesisoglou y col., [F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Nanosizing - Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation, Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007) 631-644] desvelan un procedimiento para la reducción del tamaño de partícula de PAF al intervalo submicrónico con molturación en bolas u homogeneización a alta presión. El aislamiento del producto final se puede lograr con el uso de secado por pulverización. De nuevo, el aislamiento del producto final mediante un procedimiento de secado no confiere al procedimiento ninguna otra etapa de clasificación y, por lo tanto, la distribución del tamaño de partícula del material aislado está esencialmente dictada y limitada por la etapa de molturación.

30 Roland W y col., en el documento US 2009/136757 desvelan un procedimiento de fraccionamiento de una dispersión de nanopartículas oxídicas en el que al menos una etapa del procedimiento es una etapa de filtración de flujo cruzado en membrana, provocándose el flujo de la dispersión sobre la membrana por medio de piezas giratorias accionadas. Las nanopartículas oxídicas preferidas son nanopartículas de óxido de titanio, óxido de cerio, óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio, óxido de cinc, óxido de indio estaño, óxido de antimonio estaño, titanato de bario o de óxidos mixtos que contienen estos componentes.

Los inventores han apreciado que, por lo tanto, existe la necesidad de un nuevo procedimiento que logre un alto grado de precisión y reproducibilidad para lograr o aproximar las distribuciones de tamaño de partículas monodispersas.

40 Una medida de la distribución es la amplitud. La amplitud se obtiene midiendo el tamaño de las partículas utilizando un procedimiento conocido, tal como microscopia o difracción láser, y determinando el límite de tamaño superior de las partículas que componen el 90 %, 50 % y 10 % de la muestra de partículas y se denominan D90, D50 y D10. la amplitud es igual a $(D90-D10)/D50$. D50 también se conoce como la mediana del tamaño de partícula.

45 Una distribución monodispersa perfecta tendría una amplitud de cero, ya que D90, D50 y D10 serían iguales. En la actualidad, la mayoría de los procedimientos de molturación dan como resultado ciclos comprendidos entre 1,5 y 3. Algunas técnicas ya son capaces de alcanzar ciclos cercanos a 1, pero aún hay margen de mejora. Ahora, los inventores han desarrollado un procedimiento que permite esta mejora reduciendo significativa y predeciblemente los ciclos de distribución del tamaño de partícula y esto representa un avance considerable en el campo.

50 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de partículas monodispersas o casi monodispersas, que comprende las etapas de molturación y separación en membrana.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir partículas de ingredientes farmacéuticos activos, productos intermedios de productos farmacéuticos, excipientes o productos farmacéuticos que tienen una distribución de tamaño de partícula reducida, en el que el procedimiento comprende las etapas de:

- 55
- a) proporcionar una composición que comprende una suspensión de partículas de ingredientes farmacéuticos activos, productos intermedios de productos farmacéuticos, excipientes o productos farmacéuticos en un disolvente;
 - b) someter a las partículas en dicha composición a una etapa de reducción de tamaño o a una etapa de

crecimiento de tamaño;

c) alimentar dichas partículas a un primer sistema de separación en membrana para separar dichas partículas de acuerdo con el tamaño;

5 d) reciclar aquellas partículas que no cumplen los criterios de tamaño de la etapa a); en el que el procedimiento comprende alimentar las partículas a un primer sistema de separación en membrana en paralelo con la etapa de someter las partículas a una etapa de reducción de tamaño o a una etapa de crecimiento de tamaño.

Opcionalmente, en realizaciones en las que b) comprende someter las partículas a una etapa de reducción de tamaño, el procedimiento comprende además la etapa de:

e) recoger en un tanque de recogida el permeado del primer sistema de separación en membrana.

10 En la etapa d), el reciclado se puede hacer directamente en la etapa b), dependiendo de la disposición.

El procedimiento puede usarse para producir partículas monodispersas o partículas que son esencialmente o casi monodispersas, y composiciones que comprenden tales partículas.

Se puede usar cualquier disolvente adecuado.

15 Preferentemente, el primer sistema de separación en membrana comprende un sistema de filtración en membrana, aunque puede usarse cualquier sistema de separación en membrana adecuado.

En un aspecto preferido de la invención, el tamaño de partícula se reduce. Aunque se puede usar cualquier procedimiento de reducción de tamaño adecuado, se prefiere usar molturación, más preferentemente molturación en húmedo.

20 Si se desea, el procedimiento de la invención puede comprender además, tras la etapa e), la etapa de alimentar un segundo sistema de separación en membrana. Esto puede, por ejemplo, usarse para la eliminación del disolvente y/o la eliminación de partículas por debajo o por encima de un tamaño objetivo seleccionado. Preferentemente, elimina las partículas por debajo de un tamaño diana seleccionado.

25 También se desvela un procedimiento para producir una composición farmacéutica, particularmente una composición que comprende partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula reducida, cuyo procedimiento comprende las etapas:

i. formar una suspensión que comprende un fármaco y un disolvente;

ii. alimentar dicha suspensión a un molino en húmedo (10) para reducir el tamaño de partícula de dicha suspensión;

30 iii. alimentar dicha suspensión a un primer sistema de filtración en membrana (16) para la separación de las partículas;

iv. reciclar de nuevo a la etapa i. aquellas partículas que no cumplen los criterios de tamaño; y, opcionalmente;

v. recoger en un tanque de recogida (18) el permeado del primer sistema de filtración en membrana (16).

En la etapa iv., el reciclado se puede hacer directamente de vuelta a la etapa ii), dependiendo de la disposición. La invención también proporciona un aparato que es adecuado para llevar a cabo el procedimiento de la invención.

35 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un aparato adecuado para producir partículas de ingredientes farmacéuticos activos, productos intermedios de productos farmacéuticos, excipientes o productos farmacéuticos que tienen una distribución de tamaño de partícula reducida, en el que el aparato comprende:

a) medio para proporcionar una composición que comprende una suspensión de partículas en un disolvente;

40 b) medio para someter las partículas en dicha composición a una etapa de reducción de tamaño o a una etapa de crecimiento de tamaño;

c) medio que comprende un primer sistema de separación en membrana para separar dichas partículas de acuerdo con el tamaño;

d) medio para reciclar las partículas que no cumplen los criterios de tamaño de vuelta a la etapa a); y

45 e) medio para alimentar la composición que comprende una suspensión de partículas en un disolvente al medio que comprende un primer sistema de separación en membrana en paralelo al medio para someter las partículas en la composición a una etapa de reducción de tamaño o a una etapa de crecimiento de tamaño.

Opcionalmente, el aparato comprende además:

f) medio para recoger el permeado del primer sistema de separación en membrana.

50 Preferentemente, la etapa (iv) recicla las partículas a un tanque de alimentación (12) que alimenta dicho molino húmedo (10).

El procedimiento desvelado anteriormente puede comprender, tras la etapa v., la etapa de alimentar un segundo sistema de filtración en membrana (22) para la eliminación del disolvente y/o la eliminación de partículas por debajo

o por encima de un tamaño diana seleccionado.

También se desvelan partículas que se obtienen, o pueden obtenerse, de acuerdo con el procedimiento de la invención. Tales partículas se caracterizan por tener una distribución de tamaño de partículas monodispersas, o casi monodispersas. Preferentemente, la partícula es un fármaco (es decir, PFA) o un compuesto intermedio DEL mismo.

5 Las partículas con una distribución de tamaño de partícula monodispersa son adecuadamente aquellas que tienen un valor de amplitud igual a, o menor que, aproximadamente 2. Por consiguiente, las partículas caracterizadas por tener una distribución de tamaño de partícula con una amplitud de menos de 2 o 2,0, son particularmente preferentes.

10 Esta divulgación también proporciona partículas caracterizadas por tener una distribución de tamaño de partícula con una amplitud de igual a, o menor que aproximadamente 1,5; o igual a, o menor que, 1 o 1,0. También son particularmente preferidas las partículas de PFA, que tienen una distribución de tamaño de partícula con una amplitud de menos de 1,0.

15 Esta divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas que se obtienen de acuerdo con el procedimiento de la invención. La composición puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, serán evidentes para el experto. Se prefieren formulaciones inyectables, de inhalación u orales, y también se pueden usar formulaciones adecuadas para otras vías de administración tópica, según lo desee el experto en la materia de acuerdo con las necesidades.

20 Por lo tanto, esta divulgación también proporciona el uso de partículas obtenidas mediante un procedimiento de acuerdo con la invención para la fabricación de formulaciones inyectables, para inhalación u orales o para formulaciones adecuadas para otras vías de administración tópicos.

Esta divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende partículas según la invención, para su uso como un medicamento.

25 Preferentemente, la etapa de molienda comprende homogeneización a alta presión de las partículas del producto en suspensión, u otro procedimiento adecuado. El procedimiento de separación en membranas funciona en paralelo al procedimiento de molturación, lo que permite la separación de partículas más pequeñas que un tamaño predefinido del tanque de alimentación del molino. Las partículas más pequeñas que un tamaño predefinido separado dentro del procedimiento de separación en membrana se recogen en un tanque de permeado. Las partículas más grandes vuelven a circular en la etapa de molturación del procedimiento, de modo que solo se obtienen las partículas deseadas. Las partículas que se recogen en el tanque de permeado se caracterizan por tener una distribución de tamaño de partícula que es más estrecha que el material de partida, pero también que la del material molido, es decir, las partículas en el permeado tienen una amplitud menor. Esta amplitud más pequeña se logra mediante la recirculación del material molido y sus características de tamaño están dictadas por el tamaño de poro de la membrana seleccionada.

30

35 Cabe señalar que si bien este procedimiento se dirige esencialmente a la reducción precisa del tamaño de partículas, también se puede utilizar para el crecimiento de partículas de tamaño preciso, mediante el uso de un procedimiento de inicio que, en lugar de reducir partículas, las hace crecer a través de cristalización o algún otro procedimiento. La etapa clave es la recirculación de las partículas procesadas a través de un mecanismo de separación que las recoge solo cuando están comprendidas dentro de los límites físicos deseados. El incumplimiento de estos límites redirige las partículas de nuevo a la etapa de reducción de tamaño o de crecimiento de tamaño.

40

En el caso de la reducción de tamaño, se construirá un aparato homogeneizador de alta presión u otro sistema basado en líquido con un sistema de clasificación basado en membrana, y tal construcción es nueva.

45 De este modo, la invención también proporciona un sistema para producir partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula reducido, cuyo sistema comprende un aparato homogeneizador de alta presión y un sistema de separación basado en membrana. El sistema de separación basado en membrana es, preferentemente, un sistema de filtración basado en membrana.

50 La combinación de molturación y filtración en membrana permite el ajuste del tamaño de partícula y la clasificación de acuerdo con el tamaño de partícula. Sin embargo, la presente invención, que también incluye el reciclado de partículas más grandes a la etapa de molturación, permite un nivel sorprendente de control sobre el tamaño de partícula diana y la distribución del tamaño de partícula. Esto no se puede lograr mediante ninguno de los procedimientos aislados ni por su combinación, sin una etapa de reciclado.

55 Por tanto, el presente procedimiento se puede usar para producir una composición farmacéutica que comprende las etapas de formar una suspensión que comprende un fármaco y un disolvente, en el que el disolvente puede ser un antisolvente tal que el fármaco o excipiente se suspende; y alimentar dicha suspensión a un molino húmedo para la reducción del tamaño de partícula de las partículas suspendidas; y alimentar dicha suspensión a un primer sistema de filtración en membrana para la separación de las partículas con el tamaño requerido; reciclar de nuevo al

tanque de alimentación las partículas que no cumplen los criterios de tamaño y, opcionalmente, recoger en el tanque de recogida el permeado de la filtración de la membrana para la eliminación del disolvente y/o la eliminación de partículas por debajo de un tamaño dado.

5 El procedimiento de la invención comprende alimentar las partículas o la suspensión que comprende dichas partículas al sistema de separación en membrana en paralelo con la etapa de someter las partículas a dicha etapa de reducción de tamaño o a dicha etapa de crecimiento de tamaño.

Procedimientos alternativos no conforme a la presente invención pueden comprender alimentar las partículas o la suspensión que comprende dichas partículas al sistema de separación en membrana en serie con la etapa de someter las partículas a dicha etapa de reducción de tamaño o a dicha etapa de crecimiento de tamaño.

10 Por ejemplo, en los procedimientos de la invención, la alimentación de la composición o suspensión de, por ejemplo, el tanque de alimentación a la primera filtración de membrana se realiza en paralelo a la molturación en húmedo. Asimismo, la alimentación de la suspensión al molino húmedo y, por lo tanto, a la primera filtración en membrana puede realizarse de forma secuencial o simultánea.

15 El procedimiento de la invención puede comprender además las etapas de reciclar la fracción retenida del primer sistema de membrana al tanque de alimentación y reciclar la suspensión molida desde el molino húmedo al tanque de alimentación.

El procedimiento de la invención puede comprender además la etapa de alimentar la suspensión molida del molino húmedo al primer sistema de membrana y reciclar la fracción retenida del sistema de membrana al tanque de alimentación.

20 El procedimiento de la invención puede comprender además la etapa de alimentar la suspensión desde el primer sistema de membrana al molino húmedo y reciclar la suspensión molida desde el molino húmedo al tanque de alimentación.

25 El procedimiento de la invención puede comprender además la alimentación de la suspensión permeada del primer sistema de membrana a un segundo sistema de membrana, reciclar la fracción retenida del segundo sistema de membrana a un tanque de recogida, y reciclar el permeado del segundo sistema de membrana al tanque de alimentación.

El procedimiento de la invención puede comprender además la alimentación del disolvente de relleno al tanque de alimentación.

30 El procedimiento de la invención puede comprender además el aislamiento de las partículas sólidas de la suspensión procesada obtenida en el permeado del primer sistema de membrana.

El procedimiento de la invención puede comprender además una etapa de aislamiento que comprende secado por pulverización, filtración o centrifugación.

En el procedimiento de la invención, el molino húmedo puede ser de cualquier tipo adecuado; por ejemplo, del tipo de molturación en medio o del tipo de homogeneización a alta presión.

35 En el procedimiento de la invención, la composición o suspensión puede estar compuesta por un disolvente, o una mezcla de disolventes que incluye agua y/o un disolvente o disolventes orgánicos.

En el procedimiento de la invención, la mezcla de alimentación puede comprender, además de la sustancia farmacológica, tensioactivos, polímeros u otros componentes conocidos en la materia, ya sea disueltos, emulsionados o suspendidos, con el objetivo de ayudar al procedimiento o mejorar la formulación.

40 En el presente procedimiento, el módulo de membrana en ambos sistemas de filtración de membrana puede ser del tipo de hoja plana, tubular, espiral o fibra hueca.

En el presente procedimiento, la membrana en ambos sistemas de filtración en membrana puede ser de tipo microtamiz inorgánico o grabada con surcos en polímeros.

45 En el presente procedimiento, las partículas recogidas en el permeado del primer sistema de membrana se caracterizan, preferentemente, por tener una distribución de tamaño de partícula más estrecha que las partículas molidas y la amplitud de la distribución del tamaño de partícula puede ser menor que 2 o 2,0, 1,5 o 1 o 1,0.

En el presente procedimiento, el tamaño de poro de la membrana en ambos sistemas de membrana puede oscilar entre 1 nm y 100 μ m.

50 Las partículas obtenidas a través de la presente invención tienen, adecuadamente, una distribución que se aproxima a una distribución de tamaño monodispersa y su amplitud obtenida mediante este procedimiento puede ser inferior a 2,0 o 1,5 o 1,0.

Las partículas obtenidas mediante el procedimiento anterior pueden usarse para fabricar formulaciones inyectables, tópicas, para inhalación u orales.

Tales procedimientos son novedosos.

Preferentemente, el aparato de la invención es tal que:

- 5 a) el medio para proporcionar una composición que comprende partículas comprende un tanque de alimentación (12);
b) el medio para someter las partículas en dicha composición a una etapa de reducción de tamaño o a una etapa de crecimiento de tamaño, comprenden un molino húmedo (10);
10 c) el primer sistema de separación en membrana para separar dichas partículas según el tamaño comprende un primer sistema de filtración en membrana (16);
y en el que
e) el medio para recoger el permeado del primer sistema de separación en membrana comprende un tanque de recogida (18).

15 El medio d) para reciclar las partículas que no cumplen con los criterios de tamaño de vuelta a la etapa a) (o directamente a la etapa b) si se desea) puede ser cualquier medio adecuado, tal como un conducto o tubo adecuado (equipado si es necesario con una bomba), como estará claro para el experto, con la condición de que funcione devolviendo la composición o suspensión reciclada a la parte deseada del aparato.

20 El aparato de la invención puede comprender además un segundo sistema de separación en membrana para la eliminación de disolvente y/o la eliminación de partículas por debajo o por encima de un tamaño diana seleccionado, después de la recogida de dicho permeado.

Preferentemente, en el aparato, el medio para reciclar las partículas recicla las partículas a un tanque de alimentación (12) que alimenta dicho molino húmedo (10).

25 El aparato de la presente invención está configurado de manera que la alimentación de la composición o suspensión desde el tanque de alimentación (12) al sistema de filtración en membrana (16) se realiza en paralelo al molino húmedo (10).

En configuraciones alternativas, no conforme a la presente invención, la alimentación de la composición desde el tanque de alimentación (12) al sistema de filtración en membrana (16) se realiza en serie al molino húmedo (10).

30 En un aspecto adicional, el aparato puede configurarse de manera que alimente dicha composición a dicho molino húmedo (10) para la reducción del tamaño de partícula de dicha suspensión; y alimentar dicha composición a dicho primer sistema de filtración en membrana (16) para la separación de las partículas; se producen de forma secuencial o simultánea.

El aparato puede configurarse de manera que la fracción retenida del primer sistema de filtración en membrana (16) se recicle a un tanque de alimentación (12) y de tal manera que la suspensión molida del molino húmedo 10 se recicle a un tanque de alimentación (12).

35 En el aparato, se usa, preferentemente, un molino húmedo (10), y este es, preferentemente, del tipo de molienda de medio o del tipo de homogeneización de alta presión.

En el aparato, preferentemente, el módulo de membrana en uno o ambos sistemas de separación de membrana primero y segundo es del tipo de lámina plana, tubular, espiral o fibra hueca.

40 En el aparato, preferentemente, la membrana en uno o ambos de los sistemas de separación en membrana primero y segundo es un tipo de microtamiz inorgánico o está grabada en surcos por polímeros.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra el procedimiento de la presente invención con un molino húmedo y un sistema de membrana que funcionan en paralelo. La figura 2 ilustra un procedimiento alternativo en el que el molino húmedo y el sistema de membrana operan en serie.

45 Con referencia ahora a la invención con mayor detalle, en la figura 1 se muestra un molino húmedo 10 que es alimentado por una suspensión desde el tanque 12 y la suspensión molida se recicla luego al tanque 12. El tanque 12 también alimenta una bomba 14 que transporta la suspensión a través de un primer sistema de filtración en membrana 16 y la recicla al tanque 12. La suspensión de permeado del primer sistema de filtración en membrana 16 se recoge en un tanque 18. La suspensión del tanque 18 alimenta una bomba 20 que transporta la suspensión a través de un segundo sistema de filtración en membrana 22 y lo recicla al tanque 18. La corriente de permeado del segundo sistema de filtración en membrana 22 se recicla al tanque 12. Un tanque adicional 24 puede alimentar disolvente de relleno si es necesario al tanque 12 a través de una bomba 26.

50

Con más detalle, todavía en referencia a la invención de la figura 1, la velocidad de reducción del tamaño de partícula en el molino húmedo 10 se puede ajustar dependiendo de las condiciones de operación seleccionadas. La presión en ambos compartimentos, de la fracción retenida y el permeado, del sistema de filtración en membrana 16 y 22 se puede ajustar para cumplir con la eficacia de separación deseada. El caudal y la presión en el sistema de filtración en membrana 16 pueden ajustarse dependiendo de la velocidad de reducción del tamaño de partícula en el molino húmedo 10. Con un conjunto adecuado de condiciones de operación del procedimiento combinado, la suspensión en el tanque 12 se agotará continuamente de las partículas que son más pequeñas que un tamaño predefinido, que a su vez se recogerán continuamente en el tanque 18. Por lo tanto, la suspensión recogida en el tanque 18 tendrá una distribución de tamaño de partícula que se aproximará a una distribución monodispersa y tendrá un tamaño de partícula dictado por el tamaño de poro de la membrana seleccionada.

Con mayor detalle, todavía en referencia a la invención de la figura 1, el molino húmedo 10 puede, por ejemplo, ser del tipo de molidura de medios o del tipo de homogeneización de alta presión. La suspensión en el tanque 12 puede estar compuesta por un disolvente o una mezcla de disolventes. El disolvente en la suspensión en el tanque 12 puede ser, por ejemplo, agua y/o uno o más disolventes orgánicos. Dentro de la mezcla de alimentación puede haber, además de la sustancia farmacológica, otros componentes, ya sea disueltos, emulsionados o suspendidos, con el objetivo de ayudar al procedimiento o mejorar la formulación. El módulo de membrana en los sistemas de filtración en membrana 16 y 22 puede ser del tipo de hoja plana, tubular, espiral o fibra hueca. La membrana en el sistema de filtración de membrana 16 se selecciona basándose en el tamaño de partícula diana que se alcanzará para la suspensión final casi monodispersa en el tanque 18. Por lo tanto, la membrana seleccionada en 16 debería permitir la penetración de partículas que tienen un tamaño predefinido deseado. El tipo de membrana que debe seleccionarse en 16 y 22 es, preferentemente, un microtamiz inorgánico, una grabada en surcos con polímeros u otra membrana adecuada que se caracteriza por una distribución de tamaño de poro estrecho. La membrana en el sistema de filtración de membrana 22 se selecciona para permitir la penetración de partículas en el tanque 18 de un tamaño diana y, adicionalmente, para permitir que el disolvente permee y se recicle de vuelta al tanque 12.

La figura 2 (no conforme a la presente invención) muestra el mismo sistema que en la figura 1, en el que la alimentación al sistema de filtración de membrana 16 se realiza en serie con el molino húmedo 10.

Las ventajas de la presente invención incluyen, sin limitación, que permite la producción de partículas casi monodispersas a partir de suspensiones de fármacos de partida que tienen un valor de amplitud grande. Dichas partículas casi monodispersas pueden procesarse posteriormente en función de la plataforma de administración prevista. En el caso de la administración de medicamentos inyectables, la suspensión casi monodispersa puede usarse sin procesamiento adicional, siempre que se cumplan los criterios de operación en esterilidad requeridos. Para la administración de fármacos por vía oral e inhalación, la suspensión casi monodispersa se puede aislar mediante un procedimiento adecuado, tal como secado por pulverización, filtración o centrifugación.

Aunque la descripción escrita anterior de la invención permite a un experto en la materia hacer y usar lo que actualmente se considera el mejor modo de la misma, los expertos en la materia entenderán y apreciarán la existencia de variaciones, combinaciones y equivalentes de la realización, procedimiento y ejemplos específicos del presente documento. Por lo tanto, la invención no debería estar limitada por la realización, procedimiento y ejemplos descritos anteriormente, sino por todas las formas de realización y procedimientos dentro del ámbito de la invención tal como se reivindica.

Ejemplos

(no conforme a la presente invención) Ejemplo 1

Se procesó una suspensión al 5 % (p/p) del fármaco A en agua en un sistema de microfiltración de flujo cruzado. Se usó una membrana de policarbonato grabada con una hoja plana hidrófila, con un tamaño de poro de 30 μm . El flujo crítico se determinó realizando experimentos con diferentes valores de presión. A continuación, los experimentos se llevaron a cabo por debajo de las condiciones de flujo crítico para minimizar la acumulación de torta en la superficie de la membrana y mejorar la selectividad del procedimiento. El tamaño de partícula se analizó por microscopía. La suspensión de alimentación tenía una amplitud de 1,1 (D10 = 30 μm , D50 = 85 μm y D90 = 125 μm). Después del procesamiento, el permeado tenía una amplitud de 0,7 (D10 = 17 μm , D50 = 34 μm y D90 = 42 μm), es decir, una reducción en la mediana del tamaño de partícula del 60 % y en la amplitud del 34 %. Además, los resultados muestran que la membrana seleccionada era capaz de clasificar eficientemente la suspensión de alimentación a tamaños de partículas que dependen del tamaño de poro de la membrana seleccionada.

Ejemplo 2

Se molió una suspensión al 10 % (p/p) del fármaco A en agua usando un homogeneizador de alta presión. La suspensión molida se analizó mediante microscopía, con una amplitud de 1,0 (D10 = 2,8 μm , D50 = 4,8 μm y D90 = 7,5 μm). La suspensión molida se procesó después mediante filtración en membrana utilizando membranas grabadas en surcos en dos pruebas diferentes. En la primera prueba, se usó una membrana de 1 μm de tamaño de poro. La suspensión del permeado de la primera prueba mostró partículas con una amplitud de 0,7 (D10 = 1,5 μm , D50 = 2,1 μm y D90 = 2,9 μm), es decir, una reducción en la mediana del tamaño de partícula del 56 % y en la

5 amplitud del 32%. En la segunda prueba, En la segunda prueba, la misma suspensión molida se procesó usando una membrana con un tamaño de poro de 3 µm. En este caso, la suspensión del permeado mostró partículas con una amplitud de 0,7 (D10 = 1,8 µm, D50 = 2,6 µm y D90 = 3,7 µm), es decir, una reducción en la mediana del tamaño de partícula del 46 % (por tanto, no tan pronunciado debido al mayor tamaño de poro) y en la amplitud del 25 %.

Además, los resultados muestran que las membranas seleccionadas eran capaces de clasificar eficientemente la suspensión de alimentación a tamaños de partículas que dependen del tamaño de poro de la membrana seleccionada. La única diferencia en las dos pruebas fue el uso de membranas de diferentes tamaños de poro, lo que demuestra claramente el papel que desempeña el sistema de clasificación.

Ejemplo 3

10 Se procesó una suspensión al 5 % (p/p) del fármaco A en agua (700 ml) secuencialmente en un homogeneizador a alta presión y un sistema de microfiltración de flujo cruzado, realizándose la etapa de separación de membrana entre cada ciclo del procedimiento de homogeneización. Se usó una membrana de policarbonato grabada con una hoja plana hidrófila, con un tamaño de poro de 30 µm. El permeado del primer sistema de filtración en membrana se procesó adicionalmente mediante una membrana de policarbonato grabada con una hoja de 3 µm para concentrar las partículas y eliminar el disolvente. Se añadió agua continuamente al tanque de alimentación para mantener constante el volumen de alimentación. El homogeneizador se hizo accionar a una presión de 500 bares utilizando una cámara de 200 µm para los primeros 6 ciclos, y cámaras de 200 y 100 µm en serie para los ciclos posteriores. El tamaño de partícula de la suspensión de alimentación se analizó por difracción láser. El tamaño de partícula de las muestras de permeado se analizó mediante microscopia dada la muy baja concentración de partículas suspendidas (bajo índice de oscurecimiento por difracción láser). La suspensión de alimentación tenía un D50 inicial de 32 µm y una amplitud de 1,9 (D10 = 5,6 µm, D50 = 32,0 µm y D90 = 67,2 µm). El D50 en el tanque de alimentación evolucionó de la siguiente manera con el número de ciclos: ciclo 1-10,4 µm; ciclo 2-10,1 µm; ciclo 3-6,9 µm; y ciclo 83,8 µm. Después de 8 ciclos, La suspensión de alimentación tenía una amplitud de 1,6 (D10 = 1,7 µm, D50 = 3,8 µm y D90 = 7,9 µm). El análisis por microscopia de la suspensión de permeado después de 8 ciclos mostró partículas con una amplitud de 0,9 (D10 = 4,2 µm, D50 = 6,5 µm y D90 = 10,0 µm). La clase inferior, D10, no mostró una reducción marcada, pero la mediana del tamaño de partícula se redujo cinco veces y D90, más de seis veces. La amplitud se redujo en más de la mitad, en un 54 %. El ejemplo muestra que el procedimiento también se puede usar para dirigir, preferentemente, ciertas partes de la curva de distribución, mientras que otras permanecen sin cambios. En este caso, la curva de distribución cuando se representa en un gráfico se desplazó significativamente hacia la izquierda, pero su parte más a la izquierda no se modificó sustancialmente.

En resumen,

| Ejemplo | D10 (µm) | D50 (µm) | D90 (µm) | Amplitud |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Ejemplo 1 alimentación | 30,0 | 85,0 | 125,0 | 1,1 |
| Ejemplo 1 final | 17,0 | 34,0 | 42,0 | 0,7 |
| Ejemplo 2a alimentación | 2,8 | 4,8 | 7,5 | 1,0 |
| Ejemplo 2a final | 1,5 | 2,1 | 2,9 | 0,7 |
| Ejemplo 2b alimentación | 2,8 | 4,8 | 7,5 | 1,0 |
| Ejemplo 2b final | 1,8 | 2,6 | 3,7 | 0,7 |
| Ejemplo 3 alimentación | 5,6 | 32,0 | 67,2 | 1,9 |
| Ejemplo 3 final | 4,2 | 6,5 | 10,0 | 0,9 |

35 Estos cuatro experimentos también demuestran que la amplitud final es independiente de la dimensión del tamaño de partícula; mientras que las amplitudes finales de las muestras en la clase fina (ejemplos 1 y 2, D50 de 2,1 a 6,5 µm) es de aproximadamente 0,7, la amplitud final de la muestra de producto más grueso (ejemplo 3), 0,9, es del mismo orden de magnitud.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de partículas de principios farmacéuticos activos, productos intermedios de productos farmacéuticos, excipientes o productos farmacéuticos que tienen una distribución de tamaño de partícula reducida, en el que el procedimiento comprende las etapas de:
- 5 a) proporcionar una composición que comprende una suspensión de partículas de principios farmacéuticos activos (PFA), productos intermedios de productos farmacéuticos, excipientes o productos farmacéuticos en un disolvente;
- b) someter a las partículas en dicha composición a una etapa de reducción de tamaño o a una etapa de crecimiento de tamaño;
- 10 c) alimentar dichas partículas a un primer sistema de separación en membrana para separar dichas partículas de acuerdo con el tamaño; y
- d) reciclar aquellas partículas que no cumplen los criterios de tamaño de nuevo a la etapa a);
- en el que el procedimiento comprende alimentar las partículas a un primer sistema de separación en membrana en paralelo con la etapa de someter las partículas a una etapa de reducción de tamaño o a una etapa de crecimiento de tamaño.
- 15 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que b) comprende someter las partículas a una etapa de reducción de tamaño y el procedimiento comprende además la etapa de:
- e) recoger en un tanque de recogida el permeado del primer sistema de separación en membrana.
- 20 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el tamaño de partícula se reduce mediante molturación.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, que además comprende, tras la etapa e), la etapa de alimentar un segundo sistema de separación en membrana para la eliminación del disolvente y/o la eliminación de partículas por debajo o por encima de un tamaño diana seleccionado.
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para producir una composición farmacéutica que comprende las etapas:
- 25 i. formar una suspensión que comprende un fármaco y un disolvente en un tanque de alimentación (12);
- ii. alimentar dicha suspensión a un molino húmedo (10) para reducir el tamaño de partícula de dicha suspensión;
- iii. alimentar dicha suspensión a un primer sistema de filtración en membrana (16) para la separación de las partículas; y
- 30 iv. reciclar de nuevo a la etapa i. aquellas partículas que no cumplen los criterios de tamaño;
- en el que la alimentación de la suspensión desde el tanque de alimentación (12) al sistema de filtración en membrana (16) se realiza en paralelo al molino húmedo (10).
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el procedimiento comprende además la etapa de:
- v. recoger en un tanque de recogida (18) el permeado del primer sistema de filtración en membrana (16).
- 35 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, que además comprende, tras la etapa v., la etapa de alimentar un segundo sistema de filtración en membrana (22) para la eliminación del disolvente y/o la eliminación de partículas por debajo de un tamaño diana seleccionado.
8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además alimentar las partículas de permeado o suspensión que comprende dichas partículas a un segundo sistema de separación en membrana (22), reciclar la fracción retenida del segundo sistema de separación en membrana (22) a un tanque de recogida (18) y reciclar el permeado del segundo sistema de separación en membrana (22) a un tanque de alimentación (12).
- 40 9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la alimentación del disolvente de reposición a un tanque de alimentación (12).
- 45 10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente el aislamiento de las partículas sólidas de la composición o suspensión procesada, opcionalmente en el que la etapa de aislamiento comprende secado por pulverización, filtración o centrifugación.
11. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se usa un molino húmedo (10) y es de tipo de molturación de medios o del tipo de homogeneización a presión alta.
- 50 12. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se usa una suspensión de partículas y la suspensión comprende un disolvente, o una mezcla de disolventes, opcionalmente en

el que el disolvente comprende agua, y/o un disolvente orgánico.

- 5 13. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la mezcla de alimentación comprende, además de una sustancia farmacológica, tensioactivos; polímeros; u otros componentes adecuados; ya sea disueltos, emulsionados o suspendidos en dicha mezcla, con la función de ayudar al procedimiento o mejorar la formulación.
14. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el módulo de membrana en uno o ambos primero y segundo sistemas de separación en membrana es del tipo de hoja plana, tubular, espiral o fibra hueca.
- 10 15. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la membrana en uno o ambos primero y segundo sistemas de separación en membrana es un tipo de microtamiz inorgánico o grabada en surcos con polímero.
16. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tamaño de poro de la membrana de uno o ambos primero y segundo sistemas de separación en membrana varía de 1 nm a 100 micrómetros.
- 15 17. Aparato adecuado para producir partículas de principios farmacéuticos activos, productos intermedios de productos farmacéuticos, excipientes o productos farmacéuticos que tienen una distribución de tamaño de partícula reducida, aparato que comprende:
- 20 a) medios para proporcionar una composición que comprende una suspensión de partículas en un disolvente;
 b) medios para someter las partículas en dicha composición a una etapa de reducción de tamaño o a una etapa de crecimiento de tamaño;
 c) medios que comprenden un primer sistema de separación en membrana para separar dichas partículas de acuerdo con el tamaño; y
 d) medios para reciclar las partículas que no cumplen los criterios de tamaño de nuevo a la etapa a); y
 25 e) medios para alimentar la composición que comprende una suspensión de partículas en un disolvente a los medios que comprenden un primer sistema de separación en membrana en paralelo a los medios para someter las partículas en la composición a una etapa de reducción de tamaño o a una etapa de crecimiento de tamaño.
18. Aparato de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el aparato comprende además:
- f) medios para recoger el permeado del primer sistema de separación en membrana.
19. Aparato de acuerdo con la reivindicación 17 o 18 para producir una composición farmacéutica, en el que:
- 30 a) el medio para proporcionar una composición que comprende partículas comprende un tanque de alimentación (12);
 b) el aparato comprende medios para someter las partículas en dicha composición a una etapa de reducción de tamaño y dichos medios comprenden un molino húmedo (10); y
 35 c) el primer sistema de separación en membrana para separar dichas partículas según el tamaño comprende un primer sistema de filtración en membrana (16).
20. Aparato de acuerdo con la reivindicación 17, 18 o 19, en el que:
- f) el medio para recoger el permeado del primer sistema de separación en membrana comprende un tanque de recogida (18).
- 40 21. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, que además comprende un segundo sistema de separación en membrana para la eliminación del disolvente y/o la eliminación de partículas por debajo o por encima de un tamaño diana seleccionado, después de la recogida de dicho permeado.
22. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que el medio para reciclar las partículas recicla las partículas a un tanque de alimentación (12) que alimenta dicho molino húmedo (10).
- 45 23. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que el molino húmedo (10) es del tipo de molturación de medios o del tipo de homogeneización a presión alta.
24. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que el módulo de membrana en uno o ambos primero y segundo sistemas de separación en membrana es del tipo de hoja plana, tubular, espiral o fibra hueca.
- 50 25. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que la membrana en uno o ambos primero y segundo sistemas de separación en membrana es un tipo de microtamiz inorgánico o grabada en surcos con polímero.

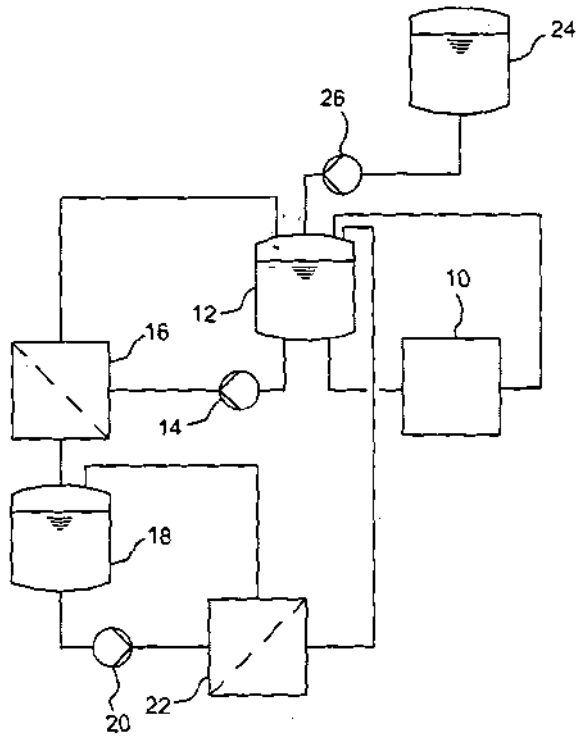


Fig. 1

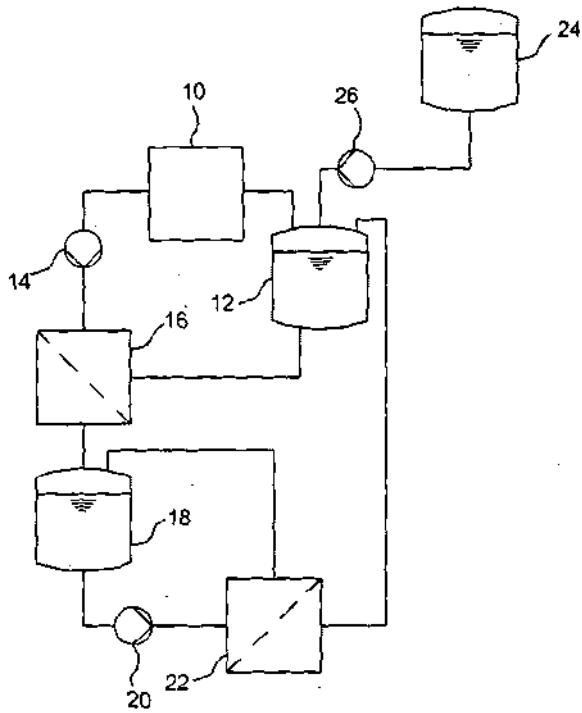


Fig. 2