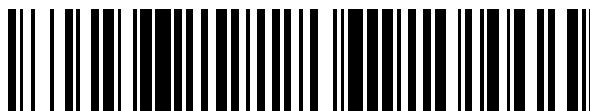


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 728**

51 Int. Cl.:

B01J 2/02 (2006.01)

B01J 2/18 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2008** **PCT/GB2008/050191**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2008** **WO08114052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2008** **E 08719036 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 2134457**

54 Título: **Proceso para preparar cristales**

30 Prioridad:

19.03.2007 GB 0705159

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

25.02.2019

73 Titular/es:

CIRCASSIA LIMITED (100.0%)
Magdalen Centre The Oxford Science Park
Oxford OX4 4GA , GB

72 Inventor/es:

ROBINSON, JAMES y
RUECROFT, GRAHAM

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 701 728 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

Proceso para preparar cristales

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un proceso para preparar pequeños cristales. En particular, la invención se refiere a un proceso para preparar pequeños cristales de un tamaño de hasta aproximadamente 10 μm .

10 Antecedentes de la invención

El control del tamaño de partícula del cristal y del precipitado es muy importante en algunas circunstancias, en particular en las industrias farmacéuticas y agroquímicas en las que la forma de producto final del principio activo de interés está en forma de un polvo fino. La forma en que un principio activo se comporta en un sistema biológico depende de muchos factores, entre otros, del tamaño de la partícula y la forma cristalina. Las partículas pequeñas se pueden fabricar mediante procesos como la molienda, pero dichos procesos pueden tener un efecto perjudicial sobre las propiedades del material y también pueden producir una proporción significativa de partículas que no son adecuadas para el uso deseado, por ejemplo, pueden ser demasiado pequeñas o de una forma inapropiada. Dichas partículas pueden sufrir alteraciones morfológicas, lo que da lugar a una transformación polimorfológica superficial indeseable que a su vez puede dar lugar a la formación de estructuras amorfas. Las partículas pueden volverse altamente cargadas, lo que también puede contribuir a socavar los caudales. Además, las partículas destinadas al uso en aerosoles pueden verse comprometidas en caso de que estén altamente cargadas. Sería deseable la cristalización de cristales en el intervalo de tamaño deseado directamente a partir de la solución.

Durante muchos años, se ha sabido que la cristalización se produce mezclando un solvente que contiene un principio activo que se cristaliza con un antisolvente, de modo que después de mezclar la solución se sobresaturará y se producirá la cristalización. La mezcla puede ocurrir en presencia de irradiación ultrasónica o de una manera diferente en la que no se usa la irradiación ultrasónica, por ejemplo, mezcla de vórtice de fluido. El término "antisolvente" significa un fluido que promueve la precipitación en el solvente del principio activo de interés (o de un precursor del principio activo). El antisolvente puede comprender un gas frío, o un fluido que promueve la precipitación a través de una reacción química, o que disminuye la solubilidad del principio activo de interés en el solvente; puede ser el mismo líquido que el solvente pero a una temperatura diferente, o puede ser un líquido diferente del solvente.

La patente EP 1144065 describe un sistema en el que la mezcla de antisolvente con solvente que comprende un principio activo a cristalizar se consigue utilizando una relación de caudal de antisolvente:solvente de hasta 10:1 en presencia de irradiación ultrasónica en una celda de flujo continuo. Se describe que un solvente caliente se mezcla con un antisolvente miscible en frío, aunque no se describe la temperatura real del antisolvente frío.

La patente EP 1469938 describe un sistema en el que el caudal de mezcla del antisolvente con un solvente que comprende un principio activo a cristalizar supera al del solvente, en una relación de caudal de hasta 10:1, normalmente de 2:1 a 5:1. La mezcla se realiza en presencia de radiación ultrasónica.

La patente EP 1688169 describe un proceso para producir partículas finas de un compuesto orgánico mediante un método de precipitación con solvente de tipo continuo que es capaz de producir partículas finas del compuesto orgánico que tiene un tamaño de partícula promedio en volumen no superior a 1 μm . En el proceso descrito, el antisolvente se mezcla continuamente con la solución que contiene el compuesto orgánico mientras se irradia con ultrasonido.

La patente US 2003/049323 describe un proceso para preparar partículas cristalinas de una sustancia farmacológica que comprende recircular un antisolvente a través de una zona de mezcla, disolver la sustancia farmacéutica en un solvente para formar una solución, añadir la solución a la zona de mezcla para formar una suspensión de partículas en el antisolvente, y recircular al menos una porción de la suspensión de partículas a través de la zona de mezcla.

Los procesos de la técnica anterior permiten la producción de cristales utilizando relaciones de caudal de antisolvente:solvente que generalmente son inferiores a 20:1 (es decir, con una relación de caudal de 10:1 a un nivel tan bajo como 1:1).

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para preparar partículas cristalinas de un principio activo en presencia de irradiación ultrasónica que comprende poner en contacto al menos un soluto en un solvente en una primera corriente que fluye con un antisolvente en una segunda corriente que provoca su mezcla, en la que la relación de caudal del antisolvente:solvente es superior a 20:1, en la que la segunda corriente que fluye es una corriente de antisolvente de recirculación continua que comprende un antisolvente y también puede comprender soluto añadido en el solvente y en el que el soluto comprende al menos un principio activo o un precursor del mismo;

y recoger los cristales que se generan.

La corriente de antisolvente se recircula en una corriente que fluye de forma continua, es decir, en una segunda corriente que fluye como se describe en el presente documento. Por lo tanto, se proporciona un proceso según la invención en el que la segunda corriente que fluye es una corriente de antisolvente de recirculación continua que también puede comprender soluto agregado en el solvente, en la que la relación de caudal de dicha segunda corriente que fluye (es decir, antisolvente):solvente es superior a 20:1.

Mediante la manipulación de la relación de caudal de antisolvente a solvente en el proceso de la presente invención, los inventores ahora han hecho posible proporcionar cristales de principios activos de interés de un tamaño deseado de hasta aproximadamente 10 μm de tamaño. El diámetro medio de las partículas que pueden alcanzarse utilizando el método de la invención se encuentra en el intervalo de 500 nm a 10 μm , preferiblemente de aproximadamente 600 nm a aproximadamente 5 μm y lo más preferiblemente de 650 nm a aproximadamente 2 μm , por ejemplo, 700 nm o 1 μm .

El soluto puede ser un principio activo o un precursor deseado del mismo, como un fármaco o un agente agroquímico de interés que puede formar cristales en el proceso de la invención. Puede haber más de un soluto comprendido en la primera corriente que fluye, por ejemplo, una mezcla de dos o más solutos de interés, como dos o más principios activos de interés, por ejemplo, dos o más fármacos o dos o más agentes agroquímicos, dependiendo del uso final propuesto de dichos solutos. Los solutos adecuados que son capaces de cristalizar en las condiciones del proceso de la invención incluyen principios activos o fármacos que pueden formarse en partículas cristalinas mediante el proceso de la presente invención, como corticosteroides, agonistas β_2 , anticolinérgicos, antagonistas de leucotrienos, proteínas o péptidos inhalables, furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonida; fluticasona; dexametasona; flunisolida; triamcinolona; salbutamol; albuterol; terbutalina; salmeterol; bitolterol; bromuro de ipratropio; bromuro de oxitropio; cromoglicato de sodio; nedocromil sódico; zafirlukast; pranlukast formoterol; eformoterol; bambuterol; fenoterol; clenbuterol; procaterol broxaterol; (22R)-6a,9a-difluoro-11b,21-dihidroxi-16a,17a-propilmetilendioxi-4-pregnen-3,20-diona; TA-2005; tipredane; insulina; interferones; calcitoninas; hormonas paratiroides; y factor estimulante de colonias de granulocitos.

Otras partículas que pueden fabricarse según la invención incluyen cualquier fármaco o principio activo administrado por inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomycin, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o antitusivos de fluticasona, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina; isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-)-4-amino-3,5-dicloro-a [[[6-[2-(2-iridinil) etoxi] hexil] amino] metil] bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, 25 aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. El experto en la materia apreciará que, cuando sea apropiado, se pueden usar fármacos que comprenden principios activos o fármacos en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o aminas o como sales de adición de ácidos) o como ésteres (por ejemplo, ésteres alquílicos) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del fármaco. 5-dicloro-a [[[6-[2-(2-iridinil) etoxi] hexil] amino] metil] bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, 25 aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. El experto en la materia apreciará que, cuando sea apropiado, se pueden usar fármacos que comprenden principios activos o fármacos en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o aminas o como sales de adición de ácidos) o como ésteres (por ejemplo, ésteres alquílicos inferiores) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del fármaco.

Los fármacos particularmente adecuados para la preparación con partículas obtenidas de acuerdo con el proceso de la invención incluyen antialérgicos, broncodilatadores y esteroides antiinflamatorios de uso en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como asma por terapia de inhalación, por ejemplo cromoglicato (por ejemplo, como sal de sodio), salbutamol (por ejemplo, como la base libre o como la sal de sulfato), salmeterol (por ejemplo, como la sal de xinafoato), terbutalina (por ejemplo, como sal de sulfato), reproterol (por ejemplo, como sal de clorhidrato), dipropionato de beclometasona (por ejemplo, como monohidrato), propionato de fluticasona o (-)-4-amino-3,5-dicloro- α -[[[6-[2-(2-piridinil) etoxi] hexil] amino]-metil] bencenometanol y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptable.

El experto en la materia apreciará que las partículas fabricadas mediante el proceso de la invención pueden contener una combinación de dos o más principios activos. Los principios activos pueden seleccionarse de combinaciones adecuadas de los principios activos mencionados anteriormente en este documento. Por lo tanto, las combinaciones adecuadas de agentes broncodilatadores incluyen efedrina y teofilina, fenoterol e ipratropio, e

isoetarina y fenilefrina.

Otras combinaciones adecuadas de partículas de principios activos fabricadas según el proceso de la invención incluyen combinaciones de corticosteroides, como budesonida, dipropionato de beclometasona y propionato de fluticasona, con agonistas β_2 , como salbutamol, terbutalina, salmeterol y fluticasona, salmeterol y formoterol y sus derivados fisiológicamente aceptables, especialmente sales que incluyen sulfatos.

Otros ejemplos de partículas obtenibles por el proceso de la invención pueden incluir una cromona que puede ser cromoglicato de sodio o nedocromil, o puede incluir carbohidrato, por ejemplo, heparina.

El soluto puede ser un principio activo para la terapia de inhalación.

Las partículas producidas por el proceso de la invención pueden comprender un principio activo adecuado para inhalación y pueden ser un agente farmacológicamente activo para uso sistémico. Por ejemplo, dichas partículas activas pueden comprender péptidos o polipéptidos o proteínas tales como Dase, leucotinas o insulina (incluidas las proinsulinas), ciclosporina, interleuquinas, citoquinas, anticitoquinas y receptores de citoquinas, vacunas, hormonas de crecimiento, leuprolida y análogos relacionados, interferones, desmopresina, inmunoglobulinas, eritropoyetina y calcitonina.

Alternativamente, el principio activo preparado por el proceso de la invención puede ser adecuado para administración oral. Un fármaco para administración oral puede ser uno de los fármacos sistémicos mencionados anteriormente. El principio activo puede ser una sustancia que exhibe baja solubilidad en el tracto digestivo, por ejemplo, trisilicato de magnesio, carbonato de calcio y subnitrito de bismuto. Los compuestos orgánicos pueden incluir, por ejemplo, todos los productos de química combinatoria, rosiglitazona y otros fármacos relacionados con glitazona, hidroclorotiazida, griseofulvina, lamivudina y otras nucleasas inhibidores de la transcriptasa inversa, simvastatina y otros fármacos de estatina, benzafibrato y otros fármacos de fibrato y loratidina y otras sales fisiológicamente tolerables y sus derivados.

Los excipientes farmacéuticos adecuados para añadir a partículas fabricados de acuerdo con el proceso de la invención incluyen, por ejemplo, carbohidratos, especialmente monosacáridos tales como fructosa, glucosa y galactosa; disacáridos no reductores tales como sacarosa, lactosa y trehalosa; oligosacáridos no reductores tales como rafinosa y melezitosa; productos polisacáridos derivados de almidón no reductor tales como maltodextrinas, dextranos y ciclodextrinas; y alditos no reductores, tales como manitol y xilitol.

Cuando las partículas de principio o principios activos preparadas por el proceso de la presente invención son agroquímicamente activas, el principio activo puede ser, por ejemplo, un regulador del crecimiento vegetal, herbicida y/o pesticida, por ejemplo un insecticida, fungicida, acaricida, nematocida, miticida, rodenticida, bactericida, molusquicida o repelente de aves.

Los ejemplos de principios activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua elaborados de acuerdo con el proceso de la invención incluyen insecticidas, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en carbamatos, como metomilo, carbarilo, carbofurano o aldicarb; tiofosfatos orgánicos tales como EPN, isofenfos, isoxatión, clorpirifos o clorfenfos; organofosfatos tales como terbufos, monocrotofos o teraclorvinfos; compuestos orgánicos perclorados tales como metoxicloro; piretroides sintéticos tales como fenvalerato; carbamatos nematocidas, tales como herbicidas de oxamilo, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en triazinas tales como metribuzina, hexaxinona o atrazina; sulfonilureas tales como 2-cloro-N-[(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il) aminocarbonil]-bencenosulfonamida; uracilos (pirimidinas) tales como lenacilo, bromacilo o terbacilo; ureas como linuron, diuron, siduron, o neburon; acetanilidas tales como alaclor o metolaclor; tiocarbamatos tales como bentiocarb (SATURN), triallato; oxadiazolonas tales como oxadiazon; ácidos fenoxiacéticos tales como 2,4-D; éteres de difenilo tales como fluazifop-butilo, acifluorfen, bifenox u oxifluorfen; dinitro anilinas tales como trifluralina; fosfonatos de glicina tales como sales y ésteres de glifosato; dihalobenzonitrilos tales como bromoxinilo o ioxinilo; fungicidas, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en oximas de nitrilo tales como cymoxanil (curzate); imidazoles tales como benomil, carbendazim o tiofanato-metilo; triazoles tales como triadimefon; sulfenamidas tales como captan; ditiocarbamatos tales como maneb, mancozeb o thiram; compuestos aromáticos clorados tales como cloroneb; dicloro anilinas tales como iprodiona; aficidas, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en carbamatos, tales como pirimicarb; miticidas, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en sulfitos de propinilo tales como propargita; triazapentadienos tales como amitraz; compuestos aromáticos clorados tales como clorobencilato o tetradifán; y dinitrofenoles tales como binapacril.

Los principios activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua orgánicos pueden estar comprendidos en las partículas producidas según la presente invención como una mezcla de varios ingredientes. Los ingredientes activos agroquímicos orgánicos insolubles en agua especialmente preferidos son atrazina, cimoxanilo, clorotalanilo, ciproconazol y tebuconazol.

La corriente de solvente que comprende el soluto (es decir, la "solución") y la corriente de antisolvente pueden ponerse en contacto o mezclarse entre sí, de modo que las dos corrientes fluyan a lo largo de una única ruta o eje

en la misma dirección, por ejemplo, en el seno de un medio de suministro adecuado y en un receptáculo o cámara adecuada, tal como una celda de flujo continuo ultrasónico. Cada una de dichas corrientes de flujo puede ser bombeada a un caudal predeterminada desde un depósito de fuente inicial a los medios de suministro. Un medio de suministro adecuado puede comprender un medio tubular tal como un conducto recto o curvo, por ejemplo una tubería, y las dos corrientes pueden mezclarse coaxialmente en su interior. Alternativamente, las dos corrientes pueden introducirse en un receptáculo o cámara, como una celda de flujo continuo ultrasónico, por bombeo a través de medios de suministro separados, tal como dos medios tubulares separados, por ejemplo, dos tubos.

La relación del caudal del antisolvente:solvente (en adelante, "relación del caudal") de la invención es superior a 20:1, y puede ser de cualquier relación del caudal dependiendo del diseño y el propósito final de los cristales que se obtienen utilizando el proceso de la invención. La relación del caudal empleada en el proceso de la invención se puede decidir teniendo en cuenta la sustancia de interés, el tamaño deseado de los cristales requeridos para un fin determinado y cómo se administrarán los cristales a un sujeto, tal como a un mamífero (por ejemplo, un ser humano; un caballo; un bóvido; o una oveja) en forma de un fármaco adecuado, o de una planta en forma de un producto agroquímico adecuado, por ejemplo un pesticida, un herbicida, un fungicida, un bactericida, o un virucida. Las relaciones del caudal adecuadas para su uso en el proceso de la invención pueden ser cualquier relación del caudal de la segunda corriente que fluye:primera corriente que fluye, hasta 1000:1, por ejemplo, de 900:1, 800:1, 700:1, 600:1, 500:1, 400:1, 300:1, 200:1, 100:1, 50:1, 40:1, o 30:1 o cualquier relación de caudal entre, tal como 380:1, 330:1, 333:1, 165:1, 80:1 y similares. El caudal, por ejemplo, puede estar en el intervalo de 20:1 a 900:1, por ejemplo, de 20:1 a 500:1 o de 20:1 a 400:1 o de 20:1 a 380:1, por ejemplo, a aproximadamente 333:1. La relación de caudal se registrará por el tamaño de los cristales que se requieren para un fin determinado y el vehículo de suministro propuesto para ellos que se utilizará en un organismo sujeto.

Normalmente, el caudal de la corriente de antisolvente a través de un aparato adecuado para producir partículas cristalinas utilizando el proceso de la invención está en el intervalo de litros por hora (l/h) [por ejemplo, 20 l/h] en lugar de mililitros por hora (ml/h) y puede ser cualquier caudal adecuado para el propósito final en cuestión, siempre que el caudal del antisolvente sea superior al del sistema de solventes (es decir, soluto en solvente) por un factor de al menos 20:1 y superior como se define en el presente documento. Por ejemplo, el caudal para el primer caudal de corriente de la invención puede ser de 20 l/h y el del segundo flujo de corriente de 60 ml/h para un aparato de mesa de trabajo. Cuando el proceso se emplea en un aparato más grande, por ejemplo, un recipiente de 100 litros (100 l), los caudales de rendimiento para la primera corriente pueden ser de 2400 l/h y para la segunda corriente de 120 l/h. Naturalmente, el experto en la materia apreciará que el caudal para cada una de dichas corrientes puede ser cualquier caudal deseado siempre que la relación de caudal de las dos corrientes sea la descrita para la presente invención.

El caudal del antisolvente, en un aparato a pequeña escala, tal como uno que tiene una capacidad de 1 litro, 5 litros o 10 litros de capacidad, puede ser de hasta 50 l/h, generalmente de hasta 40 l/h, 30 l/h, 20 l/h 10 l/h o 5 l/h o de cualquier valor intermedio, como 4 l/h, 8 l/h, 15 l/h, etc. La velocidad del flujo puede ser decidida por el destinatario experto dependiendo del tamaño de las partículas requeridas para una ruta de administración elegida a un sitio de interés para un propósito final particular. En consecuencia, el caudal de la solución de soluto añadida en el solvente será al menos 20 veces menor que el del antisolvente con el que se va a poner en contacto. Un ejemplo de una relación del caudal (333:1) utilizada en la presente invención se encuentra en los ejemplos en los que el antisolvente fluye a 20 l/h y el soluto en solvente a 60 ml/h.

Se apreciará que el antisolvente y el solvente se deben seleccionar como adecuados para un principio activo particular o un precursor activo del mismo. El par antisolvente-solvente puede ser miscible entre sí. Ejemplos de pares miscibles incluyen agua y 2-propanol; y etanol y agua. Alternativamente, el par antisolvente-solvente puede ser el mismo líquido pero a diferentes temperaturas. Normalmente, las temperaturas del líquido pueden estar entre -10 °C y +120 °C, pero con una diferencia sustancial de temperatura entre los dos. Las temperaturas pueden estar separadas por una diferencia de temperatura de 50 °C o más, por ejemplo, donde el solvente es agua caliente (por ejemplo, 80 °C) y el antisolvente es agua fría (por ejemplo, 10 °C) La selección del solvente y antisolvente adecuados se debe realizar según la sustancia a cristalizar.

Una vez dentro del receptáculo, por ejemplo, una celda de flujo ultrasónico continuo, las corrientes combinadas de antisolvente y solvente se someten a irradiación ultrasónica para formar cristales de un tamaño medio deseado. La energía ultrasónica induce la nucleación y la posterior cristalización del soluto en el antisolvente en la zona operativa de la sonda ultrasónica si se usa, o de un transductor de energía ultrasónica, como un transductor de energía ultrasónico envolvente, si se emplea dicha configuración. La energía ultrasónica se puede aplicar de forma continua o discontinua, por ejemplo mediante la aplicación pulsada. Puede usarse cualquier fuente adecuada de irradiación ultrasónica. Una sonda ultrasónica se puede insertar, por ejemplo, en un recipiente de mezcla, como una celda de flujo ultrasónico continuo, un emisor ultrasónico puede estar contenido en el recipiente de mezcla, o el recipiente de mezcla puede alojarse en un baño de ultrasonidos o puede tener un transductor de ultrasonido fijado a las paredes externas del recipiente de mezcla. La amplitud y la frecuencia de las ondas de ultrasonido afectan la velocidad de nucleación y el crecimiento del cristal. La frecuencia de las ondas de ultrasonido puede ser, por ejemplo, de 20 kHz a 1 MHz, preferiblemente de 10 a 500 kHz, más preferiblemente de 10 a 100 kHz, tal como de 10, 20, 40, 60, 80 o 100 kHz o a cualquier frecuencia entre ellas, como 20 kHz o 40 kHz.

La irradiación ultrasónica se emplea a una amplitud que es apropiada para la formación de cristales del tamaño deseado, para una aplicación predeterminada. Para sistemas de sondas de laboratorio con una cara emisora de, por ejemplo, 80 cm², la amplitud seleccionada puede ser de aproximadamente 1 a 30 µm, normalmente de 3 a 20 µm, preferiblemente de 5 a 10 µm, por ejemplo, de 5 µm. Las sondas que tienen un área de superficie de la cara de la sonda de 8 cm² y un requisito de potencia de 5 a 80 W, proporcionan una densidad de potencia de 0,6 a 12,5 W/cm² utilizando una amplitud de 2-15 micrómetros. En sistemas más grandes, que comprenden transductores unidos a la celda de flujo, por ejemplo una celda de flujo de 6 litros, la densidad de potencia para los transductores empleados puede ser de 150 a 600 W/l, preferiblemente de 250 a 600 W/l, y más preferiblemente de 300-600 W/l, por ejemplo, 250 W/l o 450 W/l.

El tiempo de residencia de los componentes mezclados en la celda de flujo ultrasónico puede ser desde 10 ms hasta aproximadamente 10 s. Para los sistemas de recirculación, el tiempo de residencia puede ser mayor dependiendo del diseño. El destinatario experto apreciará que el tiempo de residencia en la celda de flujo ultrasónico para cada volumen de fluido que se coloca en ella será del orden de 10 ms hasta 10 s, según el diseño.

El proceso se puede emplear en reactores empleados en la técnica, como en un reactor alimentado por lotes o en un reactor de flujo continuo, dependiendo del diseño. Los expertos en la materia conocen bien estos tipos de reactores y su funcionamiento. Los cristales generados pueden recogerse o acumularse de la cámara de procesamiento por lotes extrayendo los cristales utilizando medios convencionales en la técnica, tal como mediante el proceso descrito en el documento WO 03/092851.

La invención se describirá ahora con referencia a los ejemplos y figuras adjuntos. Debe entenderse que los ejemplos y las figuras no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance de la invención.

Descripción detallada de la invención

El proceso de la invención se puede llevar a cabo utilizando un equipo convencional como se muestra en las figuras adjuntas, en las que:

La Figura 1 muestra una vista en sección longitudinal de un aparato de cristalización que incorpora dos medios de suministro de corriente de alimentación separados para el solvente y el antisolvente que conducen a una celda de flujo continuo ultrasónico que tiene una sonda ultrasónica colocada en ella;

La Figura 2 muestra una vista en sección longitudinal de un aparato de cristalización que incorpora un único medio de suministro de corriente de alimentación en el que el solvente y el antisolvente se introducen coaxialmente, se mezclan y se conducen en una sola corriente en una celda de flujo continuo ultrasónica que tiene un aparato de transducción ultrasónica unido a ella.

La Figura 3 muestra los resultados para el Ejemplo 1.

La Figura 4 muestra los resultados para el Ejemplo 2.

La Figura 5 muestra los resultados para el Ejemplo 3.

La Figura 6 muestra los resultados para el Ejemplo 4.

Volviendo a la Figura 1, el aparato de cristalización en circuito cerrado 10 comprende un impulsor 5 en una primera cámara de alimentación 4 (rodeada por una camisa térmica 3), con una salida axial 6 a través de la cual fluye un solvente líquido hacia un medio de suministro 7 y se bombea a un primer caudal a través de la bomba 8 a una cámara de celda de flujo ultrasónica 12. Al mismo tiempo, se bombea un soluto líquido en el solvente a través de una bomba 9 a un caudal diferente al del antisolvente de una segunda cámara (no se muestra) a través de los medios de suministro 10 a los medios de suministro 11 y en la cámara de la celda de flujo ultrasónico 12 donde se mezclan los dos líquidos. La sonda ultrasónica 1 irradia la mezcla con energía ultrasónica y la mezcla fluye a través de una salida 2 y en la primera cámara de alimentación 4, completando un circuito de flujo cerrado continuo. El ciclo de flujo se repite hasta que se alcanzan partículas cristalizadas de un tamaño deseado. De este modo, en el uso del aparato 10, la solución saturada se mezcla a fondo y rápidamente con el antisolvente, el volumen de la cámara 4 y los caudales son tales que el tiempo de residencia en la cámara de la celda de flujo ultrasónico 12 es, por ejemplo, de 10 s. La energía ultrasónica de la sonda 1 insona todo el volumen de la cámara 12 con suficiente intensidad para provocar la dispersión y la nucleación, ya que la cavitación localizada que se produce a escala microscópica promueve cambios en la temperatura y presión del fluido que inducen la nucleación (y también promueve la formación del polimorfo estable). Al ajustar la potencia del ultrasonido y el tiempo de residencia en la cámara 12, se puede controlar el grado de nucleación. El ultrasonido tiene el beneficio adicional de que cualquier depósito de cristal dentro de la cámara 12 tiende a eliminarse de las superficies.

El destinatario experto apreciará que el aparato 10 de cristalización en circuito cerrado de la Figura 1 puede configurarse de manera diferente, por ejemplo, reemplazando los medios de suministro 11 con un único medio de

suministro en el que las dos alimentaciones de líquido de los medios de suministro 7 y 10 se pueden poner en contacto coaxialmente en su interior, antes de introducirse en la cámara de la celda de flujo ultrasónico 12 a través de una única entrada.

En referencia a la Figura 2, el aparato de cristalización en circuito cerrado 20 tiene una configuración similar a la de la Figura 1 excepto por que la cámara 22 tiene un transductor ultrasónico envolvente 23 ubicado en la superficie externa de la misma. El transductor envolvente 23 insona todo el volumen de la cámara 22 con suficiente intensidad para provocar la nucleación y, ajustando la potencia del ultrasonido, y el tiempo de residencia en la cámara 22, por lo tanto, se puede controlar el grado de nucleación. El ultrasonido tiene el beneficio adicional de que cualquier depósito de cristal dentro de la cámara 22 tiende a eliminarse de las superficies.

Otra diferencia de la configuración de la Figura 2 respecto a la de la Figura 1 es que las dos alimentaciones de líquido de los medios de suministro 7 y 10 se ponen en contacto coaxialmente dentro de un solo medio de suministro 21 y se introducen en la cámara ultrasónica 22 a través de una única entrada.

El experto en la materia apreciará de nuevo que los medios de suministro a la cámara de flujo ultrasónico 22 también podrían seguir la configuración de la de la Figura 1.

El destinatario experto apreciará que la camisa térmica está diseñada para ayudar a mantener la temperatura del antisolvente a una temperatura deseada, dependiendo del diseño.

Ejemplo 1

Se cargó 2-propanol (0,7 l) en un cristizador agitado de 1 l (200 rpm) equipado con una camisa de termostatación. La temperatura se ajustó a 16 °C. El 2-propanol se bombeó alrededor de un circuito de recirculación usando una bomba de diafragma (operando a 20 l/h) y una celda de flujo ultrasónica de vidrio termostatación de 60 ml equipada con una sonda ultrasónica de 30 mm de diámetro y 20 kHz. La sonda se mantuvo en la posición más alta en la celda de flujo y se selló/sujetó en un punto de vibración cero (punto de nodo). La celda de flujo se reguló térmicamente a 16 °C. Se aplicó ultrasonido continuo a 15 W de potencia, 5 µm de amplitud. Se disolvió L-valina (1,5 g) en agua (35 ml) y luego se bombeó a la celda de flujo ultrasónico utilizando una segunda entrada en la parte inferior de la celda de flujo a un caudal de 60 ml/h. Los resultados se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 2

Se cargó 2-propanol (1 l) en un cristizador agitado de 1 l equipado con camisa de termostatación. La temperatura se ajustó a 16 °C. El 2-propanol se bombeó alrededor de un circuito de recirculación usando una bomba de diafragma (operando a 20 l/h) y una celda de flujo ultrasónica de vidrio termostatación de 60 ml equipada con una sonda ultrasónica de 30 mm de diámetro y 20 kHz. La sonda se mantuvo en la posición más alta en la celda de flujo y se selló/sujetó en un punto de vibración cero (punto de nodo). La celda de flujo se reguló térmicamente a 16 °C. Se aplicó ultrasonido continuo a 15 W de potencia, 5 µm de amplitud. Se disolvió ácido L-glutámico (4,5 g) en agua (100 ml) para formar una solución saturada y luego se bombeó a la celda de flujo ultrasónico utilizando una segunda entrada en la parte inferior de la celda de flujo a un caudal de 60 ml/h. Los resultados se muestran en la Figura 4.

Ejemplo 3

Se cargó heptano (0,75 l) en un cristizador agitado de 1 l (250 rpm) equipado con una camisa de termostatación. La temperatura se ajustó a 5 °C. El heptano se bombeó alrededor de un circuito de recirculación usando una bomba de diafragma (operando a 20 l/h) y una celda de flujo ultrasónica de vidrio termostatación de 60 ml equipada con una sonda ultrasónica de 30 mm de diámetro y 20 kHz. La sonda se mantuvo en la posición más alta en la celda de flujo y se selló/sujetó en un punto de vibración cero (punto de nodo). La celda de flujo se reguló térmicamente a 5 °C. Se aplicó ultrasonido continuo a 15 W de potencia, 5 micrómetros de amplitud. Se disolvió budesonida (1,5 g) en metanol (100 ml) y luego se bombeó a la celda de flujo ultrasónica utilizando una segunda entrada en la parte inferior de la celda de flujo a un caudal de 20 ml/h. Una vez completada la adición de la solución de budesonida, la mezcla se mantuvo bajo recirculación durante 30 minutos más. El producto microcristalino se aisló mediante secado asistido por dióxido de carbono supercrítico (para eliminar solventes no polares), microfiltración o secado por pulverización.

Los resultados se muestran en la Figura 5.

Ejemplo 4

Se cargó agua (0,7 l) en un cristizador agitado de 1 l (200 rpm) equipado con una camisa de termostatación. La temperatura se ajustó a 16 °C. El agua se bombeó alrededor de un circuito de recirculación utilizando una bomba de diafragma (que funciona a 20 l/h) y una celda de flujo ultrasónica de vidrio termostatación de 60 ml equipada con

una sonda ultrasónica de 20 mm de diámetro y 20 kHz. La sonda se mantuvo en la posición más alta en la celda de flujo y se selló/sujetó en un punto de vibración cero (punto de nodo). La celda de flujo se reguló térmicamente a 16 °C. Se aplicó ultrasonido continuo a 15 W de potencia, 5 micrómetros de amplitud. Se disolvió olmesartán (2,1 g) en butanona (70 ml) y luego se bombeó en la celda de flujo ultrasónico utilizando una segunda entrada en la parte inferior de la celda de flujo a un caudal de 20 ml/h.

Los resultados se muestran en la Figura 6.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar partículas cristalinas de un principio activo en presencia de irradiación ultrasónica que comprende poner en contacto una solución de al menos un soluto en un solvente en una primera corriente que fluye con un antisolvente en una segunda corriente que provoca su mezcla, en el que la relación de caudal del antisolvente:solvente es superior a 20:1, en el que la segunda corriente que fluye es una corriente de antisolvente que se recircula continuamente que comprende antisolvente y también puede comprender soluto agregado en solvente; y en el que el soluto comprende al menos un principio activo o un precursor del mismo; y recoger los cristales que se generan.
2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el soluto comprende al menos un principio activo.
3. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el soluto comprende una mezcla de dos principios activos.
4. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el principio activo, o según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el al menos un principio activo se selecciona entre codeína; dihidromorfina; ergotamina; fentanilo; morfina; diltiazem; cromoglicato; ketotifeno; nedocromil; cefalosporinas; penicilinas; estreptomicina; sulfonamidas; tetraciclinas; pentamidina; metapirileno; beclometasona; flunisolida; budesonida; tipredane; acetónido de triamcinolona; fluticasona; noscapina; efedrina; adrenalina; fenoterol; formoterol; isoprenalina; metaproterenol; fenilefrina; fenilpropanolamina; pirbuterol; reproterol; rimiterol; salbutamol; salmeterol; terbutalina; isoetarina; tulobuterol; orciprenalina; (-)-4-amino-3,5-dicloro-a [[6-[2-(2-iridinil) etoxi] hexil] amino] metil] bencenometanol; amilorida; ipratropio; atropina; oxitropio; cortisona; hidrocortisona; prednisolona; 25 aminofilina; teofilinato de colina; teofilinato de lisina; teofilina; insulina; y glucagón.
5. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el principio activo, o según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en el que el al menos un principio activo se selecciona entre corticosteroides; b2-agonistas; anticolinérgicos; antagonistas de leucotrienos; proteínas o péptidos inhalables; furoato de mometasona; dipropionato de beclometasona; budesonida; dexametasona; triamcinolona; albuterol; bitolterol; bromuro de ipratropio; bromuro de oxitropio; cromoglicato de sodio; nedocromil sódico; zafirlukast; pranlukast; eformoterol; bambuterol; clenbuterol; procaterol; broxaterol; (22R)-6a,9a-difluoro-11b,21-dihidroxi-16a, 17a-propilmetilendioxi-4-pregnen-3,20-diona; carmoterol; tipredane; interferones; calcitoninas; hormonas paratiroides; y factor estimulante de colonias de granulocitos.
6. Un proceso según la reivindicación 2, en el que el principio activo es furoato de mometasona.
7. Un proceso según la reivindicación 2, en el que el principio activo es propionato de fluticasona.
8. Un proceso según la reivindicación 2, en el que el principio activo es salbutamol.
9. Un proceso según la reivindicación 3, en el que los dos principios activos se seleccionan entre
 - (i) efedrina y teofilina; o
 - (ii) fenoterol e ipratropio; o
 - (iii) isoetarina y fenilefrina.
10. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el antisolvente líquido es miscible con el solvente líquido.
11. Un proceso según la reivindicación 10, en el que el antisolvente líquido y el solvente son iguales y el antisolvente se mantiene a una temperatura diferente a la del solvente.
12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la temperatura del antisolvente líquido y el solvente se encuentra entre -10 °C y + 120 °C y la temperatura del solvente y el antisolvente están separadas por una diferencia de temperatura de al menos 50 °C.
13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el soluto es un principio activo adecuado para terapia de inhalación.
14. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la relación de caudal de antisolvente:solvente es de hasta 1000:1.
15. Un proceso según la reivindicación 14, en el que la relación de caudal se encuentra en el intervalo de 20:1 a 500:1.
16. Un proceso según la reivindicación 15, en el que la relación de caudal se encuentra en el intervalo de 20:1 a 380:1.

17. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que además comprende añadir un excipiente farmacéutico a las partículas cristalinas recogidas.

Fig.1.

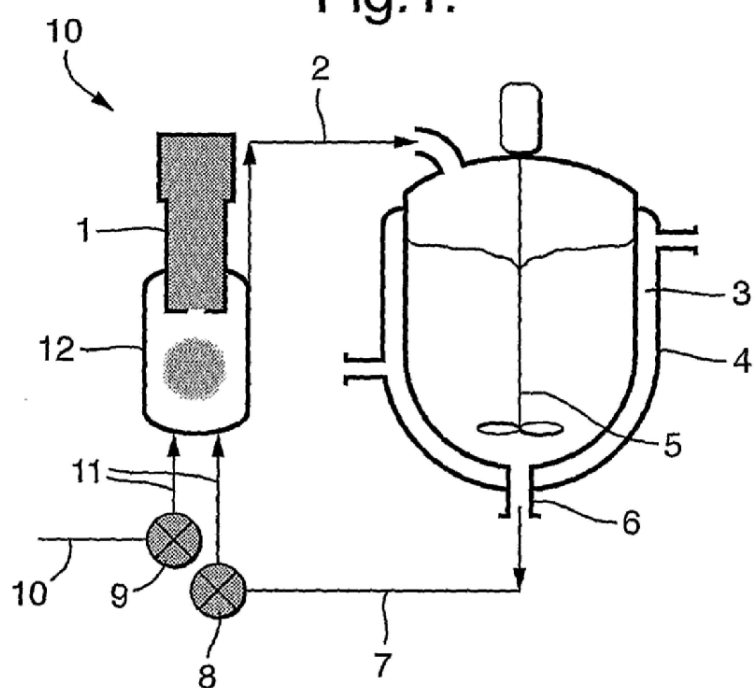
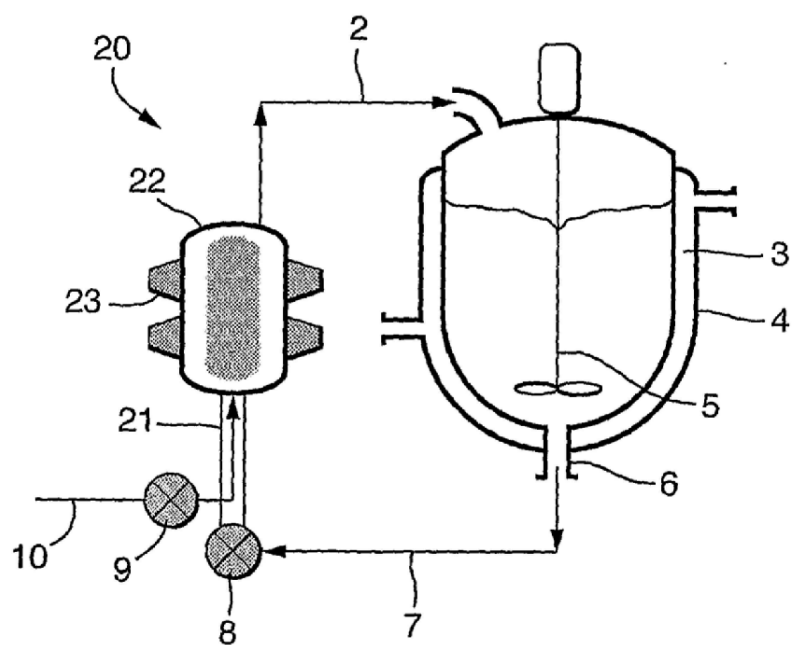


Fig.2.



El análisis del tamaño de partícula por difracción láser Malvern (Mastersizer 2000) fue el siguiente:
D10 3,07 micrómetros
D50 5,46
D90 9,93

Fig.3.

Nombre de la partícula: Quality Audit Standard	Nombre del accesorio: Hydro 20603xt(A)	Modelo de análisis: Propósito general	Sensibilidad: Normal
Partícula RJ: 1,550	Absorción: 0	Intervalo de tamaño: 0,020 a 2000,000 μ R	Oscurecimiento: 12,85 %
Nombre del Dispersante: Propan-2-ol	Dispersante RJ: 1,990	Residual ponderado: 1,114 %	Emulación de resultados: Apagado
Concentración: 0,0076 %Vol	Lapso: 1,257	Uniformidad: 0,392	Unidades de resultado: Volumen
Superficie específica: 0,453 m^2/g	Media ponderada en superficie D[3,2]: 4,985 μm	Vol. Media ponderada D[4,3]: 6,053 μm	
d(0,1): 3,068 μm	d(0,5): 5,155 μm	d(0,9): 9,026 μm	
Distribución de tamaño de partícula			

Fig.4.

El análisis del tamaño de partícula por difracción láser Malvern (Mastersizer 2000) fue el siguiente:
D10 3,32
D50 5,34
D90 8,73

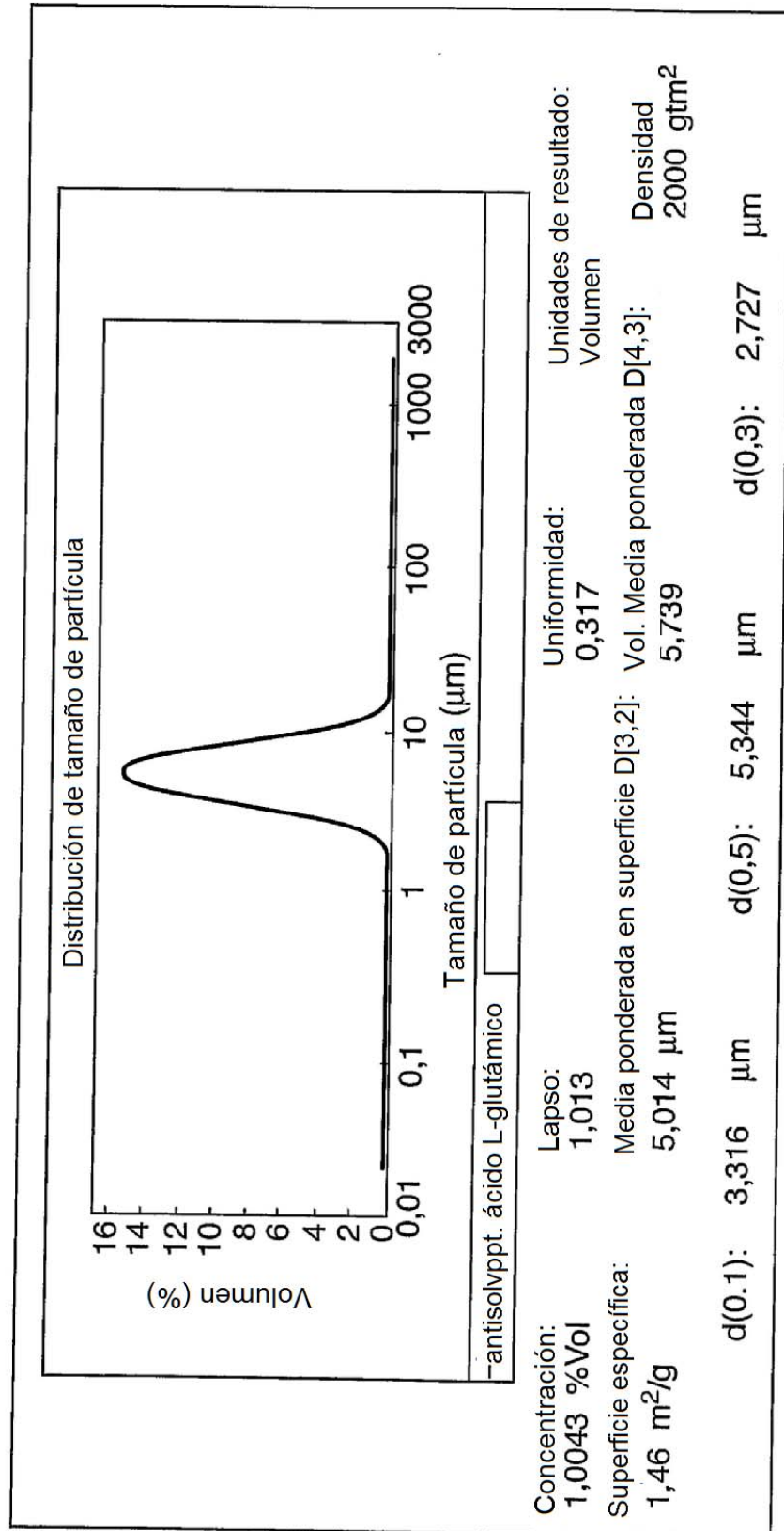


Fig.5.

El análisis del tamaño de partícula por difracción láser Malvern (Mastersizer 2000) fue el siguiente:

D10	2,42	micron
D50	7,60	micron
D90	13,99	micron

DATOS DE MALVERN

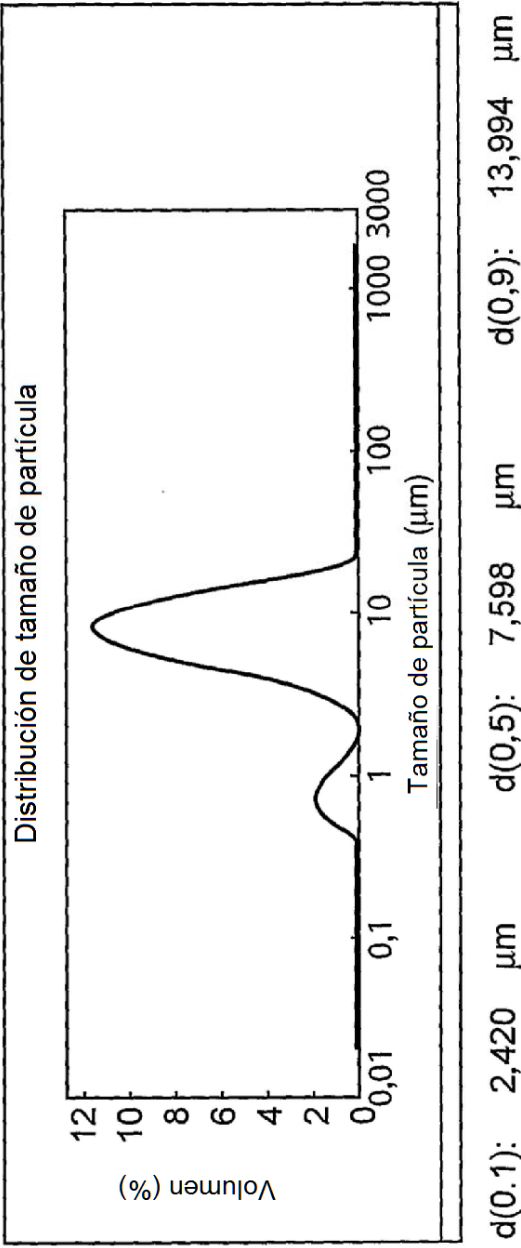
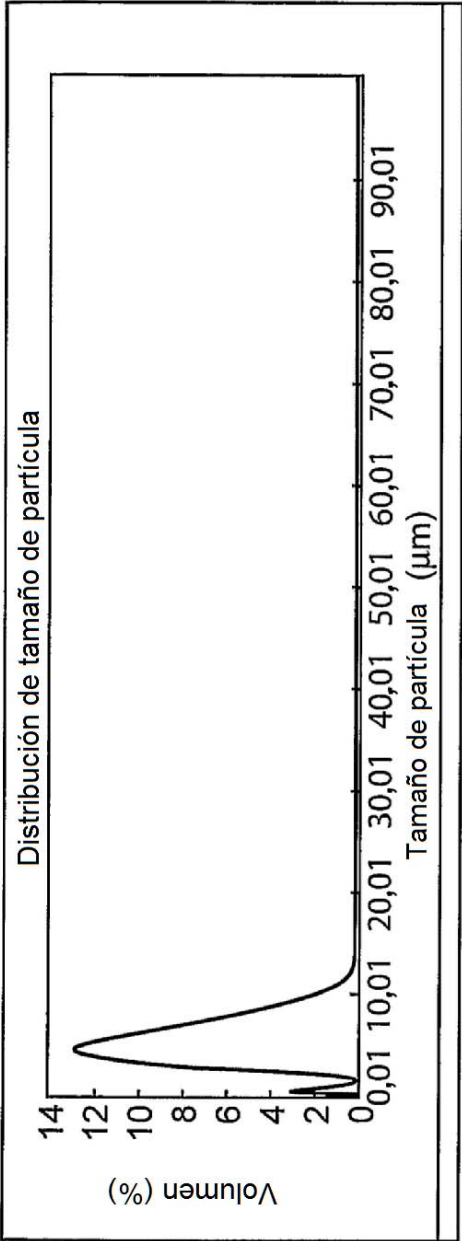


Fig.6.

El análisis del tamaño de partícula por difracción láser Malvern (Mastersizer 2000) fue el siguiente:

- D10 0,62 micron
- D50 4,25 micron
- D90 7,40 micron

DATOS DE MALVERN



d(0,1): 0,623 µm d(0,5): 4,249 µm d(0,9): 7,399 µm