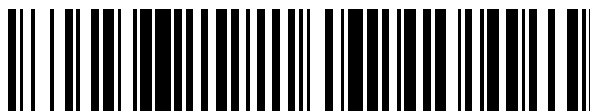


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 643**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2015** **PCT/GB2015/050186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015** **WO15114320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2015** **E 15702834 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 3096738**

54 Título: **Procedimiento asistido de reducción del tamaño de la partícula**

30 Prioridad:

28.01.2014 PT 10743314

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

04.03.2019

73 Titular/es:

HOVIONE HOLDING LIMITED (100.0%)
Aubin House 11th Floor 171-172 Gloucester
Wanchai, HK

72 Inventor/es:

COSTA, EUNICE;
TEMTEM, MÁRCIO;
SOBRAL, LUIS;
CACELA, CONSTANÇA y
VILLAX, PETER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 702 643 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento asistido de reducción del tamaño de la partícula

La presente invención describe un procedimiento para controlar el tamaño de partícula de un producto químico y particularmente de un producto de interés farmacéutico, con un alto grado de precisión. La invención aborda las consecuencias no deseadas del procedimiento de reducción de tamaño, particularmente los cambios en el grado de cristalinidad de la forma polimórfica de interés.

El control del tamaño de partícula con un grado muy alto de precisión se ha convertido en un requisito importante en la industria farmacéutica, especialmente en las formas de dosificación utilizadas en aplicaciones de inhalación respiratoria, pero también en otras formas de dosificación en las que se puede lograr una biodisponibilidad máxima a través de partículas de fármaco del tamaño adecuado. En la administración por inhalación, existen requisitos de tamaño de partícula para los fármacos respiratorios en los que la precisión necesaria para el tamaño de partícula medio es del orden de $\pm 0,1$ micrómetros. Esto significa, por ejemplo, que una especificación de desarrollo para el tamaño de partícula podría establecerse en 2,3 micrómetros, con una tolerancia de 0,1 micrómetros. Dichas especificaciones precisas de partículas permiten la orientación de una región específica del pulmón y la deposición de partículas de fármaco en una región bien definida de interés terapéutico en los bronquios o en los alvéolos. Lograr partículas de tamaño tan exquisito y controlar su distribución de tamaño es un objetivo importante para la industria farmacéutica.

Por lo tanto, recientemente se han desarrollado múltiples tecnologías para controlar el tamaño de partícula así como la forma polimórfica de interés, y estos enfoques pueden caracterizarse como de abajo hacia arriba o de arriba hacia abajo. Normalmente, el enfoque de abajo hacia arriba implica la precipitación, la cristalización o la síntesis química, mientras que el enfoque de arriba hacia abajo utiliza una tecnología de reducción del tamaño de partículas (por ejemplo, molienda por chorro, molienda con bola húmeda, pulido en húmedo) para controlar tanto el tamaño de partícula como la forma polimórfica.

En los enfoques de arriba hacia abajo, la reducción de tamaño generalmente implica el uso de colisión de partícula a partícula de alta energía y/o partícula a equipo, que puede impactar la energía de la superficie y la red de la forma cristalina. Por lo tanto, el material de salida a menudo contiene cantidades significativas de formas amorfas u otras formas polimórficas que influyen tanto en la estabilidad como en el rendimiento de los productos terminados. Se han descrito varios enfoques en la literatura para abordar estos cambios de forma, particularmente en las áreas de productos de interés farmacéutico, tales como ingredientes farmacéuticos activos, productos farmacéuticos intermedios y excipientes.

En la solicitud de patente WO2011131947 se describe un procedimiento para reducir el tamaño de partícula de un ingrediente farmacéutico activo (API) mientras se mantiene su forma polimórfica, que comprende una etapa de procesamiento del API por cavitación a presión elevada. En este ejemplo, la API se procesa en 3 etapas: la API se suspende en un antidisolvente donde es insoluble; entonces es de tamaño reducido; y luego se seca preferiblemente mediante secado por pulverización para obtener el producto como un polvo seco, una técnica conocida como pulido en húmedo (Hovione, Portugal). Esta solicitud de patente solo reivindica la ingeniería de partículas de las API y excluye la producción de productos farmacéuticos intermedios con diferentes formas polimórficas. Por ingeniería de partículas se entiende un procedimiento de reducción del tamaño de partícula que apunta a alcanzar el rango de tamaño de partícula objetivo adecuado para el rendimiento de productos farmacológicos. En este procedimiento, la forma polimórfica y el grado de control de cristalinidad solo fueron alcanzables en condiciones muy específicas, que no todos los productos pueden cumplir. De hecho, a la presión muy alta requerida por el pulido en húmedo, inevitablemente una parte del producto que se estaba procesando podría solubilizarse, ya que no todos los productos tienen un antidisolvente perfecto. Incluso cuando se usa el medio de suspensión más apropiado, aún puede ocurrir una disolución residual, lo que lleva a la disminución del grado de cristalinidad. La selección del antidisolvente también se vio limitada por la idoneidad entre el sistema de API/solvente y el equipo utilizado, lo que provocó problemas de procesamiento (por ejemplo, obstrucción, agregación) y, en ocasiones, incluso a la reducción excesiva del tamaño de partícula. Por reducción excesiva se entiende que el tamaño de partícula de la API se reduce a niveles por debajo de la distribución de tamaño de partícula objetivo. Esto lleva al rechazo por lotes, un problema importante en la industria farmacéutica. Finalmente, durante la fase de secado, la parte solubilizada del producto se volvería amorfa, lo que provocaría cambios en el rendimiento del producto, el perfil de estabilidad y una falla en el cumplimiento de su especificación de calidad.

La presente invención describe un nuevo procedimiento escalable para controlar el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula, que comprende 5 etapas: (i) preparación de suspensión en una mezcla de disolventes en la que el producto de interés es parcialmente soluble en un primer disolvente y como sustancialmente insoluble en un segundo disolvente; (ii) reducción del tamaño de partícula del producto en suspensión que conduce a una reducción del tamaño generalmente por debajo del tamaño deseado; (iii) una etapa de envejecimiento en la que se produce la cristalización del producto parcialmente disuelto mediante el control de la temperatura, lo que lleva al crecimiento de partículas al tamaño deseado; (iv) detener la cristalización por eliminación del solvente; y (v) opcionalmente, una etapa de aislamiento de los ingredientes procesados en forma de polvo.

Un producto de interés en la presente invención puede ser uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) y el término incluye ingredientes activos intermedios y finales, así como API finales que se han procesado como parte de una formulación o procedimiento de preformulación. Una o más API solo, o en combinación con uno o más excipientes pueden estar presentes en la suspensión del procedimiento.

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para controlar el tamaño de partícula, mientras se controla la distribución del tamaño de partícula, de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API), cuyo procedimiento comprende:

- 10 a) suspender partículas de uno o más API en una mezcla de al menos dos disolventes que comprenden al menos un primer disolvente y un segundo disolvente; en el que el primer disolvente disuelve parcialmente al menos uno de los API, y en el que el segundo disolvente es un antidisolvente del API que se disuelve parcialmente en el primer disolvente, en el que el primer disolvente y el segundo disolvente son diferentes;
- b) reducir el tamaño de las partículas en la suspensión producida en la etapa a);
- 15 c) envejecer la suspensión permitiendo que la suspensión repose durante un período de tiempo de al menos una hora para permitir que se produzca el crecimiento del tamaño de partícula a través de la maduración de Ostwald;
- d) detener el envejecimiento eliminando el primer disolvente.

Preferiblemente, el procedimiento es para reducir el tamaño de partícula, mientras se controla la distribución del tamaño de partícula, de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API).

20 El término "antidisolvente" como se usa en el presente documento con referencia a una sustancia particular se usa para describir un solvente en el que dicha sustancia es sustancialmente insoluble. Cuando una sustancia se mezcla con su antidisolvente, la sustancia se suspende dentro del antidisolvente en lugar de disolverse dentro. Preferiblemente, el término se usa para referirse a un disolvente en el que dicha sustancia es completamente insoluble. Lo que se considera un antidisolvente para una sustancia en particular sería conocido por el experto.

25 Preferiblemente, el primer disolvente está presente en proporciones de primer disolvente/segundo disolvente de 2:1 a 0,01:1 p/p, y opcionalmente de 1:4 a 0,1:1 p/p. La etapa d) de eliminar el primer disolvente puede comprender cualquier etapa adecuada conocida por el experto para eliminar dicho disolvente. Preferiblemente, la etapa d) de eliminar el primer disolvente comprende destilación, secado, filtración o cualquier combinación de los mismos.

30 La etapa de reducción de tamaño de partícula llevado a cabo en la etapa b) puede ser cualquier etapa de reducción de tamaño de partícula adecuado. Tales métodos son conocidos por los expertos. Preferiblemente, la reducción del tamaño de partícula de la etapa b) se realiza mediante homogeneización a alta presión, microfluidización, molienda de bolas, mezclado de alto cizallamiento o cualquier combinación de los mismos. La etapa de cristalización de la porción disuelta mediante el envejecimiento en la etapa c) comprende preferiblemente permitir que la suspensión repose y envejezca durante un período de tiempo. La etapa de envejecimiento en la etapa c) se lleva a cabo preferiblemente durante un período de tiempo suficientemente largo para que se produzca el crecimiento del tamaño de partícula. Preferiblemente, este crecimiento del tamaño de partícula se produce a través de la maduración de Ostwald.

35 La etapa de cristalización a través del envejecimiento con control de temperatura apropiado en la etapa c) comprende permitir que la suspensión repose durante al menos 1 hora. Las partículas de una o más API o una o más API con uno o más excipientes pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada. Preferiblemente, las partículas de uno o más API o uno o más API con uno o más excipientes están presentes en la suspensión en una cantidad de 30% p/p o menos, preferiblemente 15% p/p o menos, y más preferiblemente 10% p/p o menos.

En un aspecto adicional de la presente invención, la parte solubilizada del producto de interés cristaliza sobre la superficie de las partículas no disueltas, eliminando la formación de una parte amorfa y manteniendo así el grado de cristalinidad de la forma polimórfica de interés y dando como resultado un producto más estable.

45 La presente divulgación describe el uso de ingredientes farmacéuticos activos, o API con excipientes, cuando se preparan de acuerdo con el procedimiento de la invención para la preparación de medicamentos terapéuticamente útiles.

50 La presente divulgación describe una partícula que comprende una o más API, o una partícula que comprende una o más API y uno o más excipientes, en el que la partícula se puede obtener mediante el procedimiento de la presente invención.

La presente divulgación describe una partícula que comprende una o más API o una mezcla de una o más API y uno o más excipientes caracterizados por un intervalo de distribución de tamaño de partícula menor de 2,5. Preferiblemente, el uno o más API o una mezcla de uno o más API y uno o más excipientes tienen un intervalo de

distribución de tamaño de partícula menor de 1,8, y más preferiblemente menor de 1,5. La presente invención aborda las limitaciones generales descritas anteriormente para la patente WO2011131947, a saber:

i) Además del procesamiento de API (s) que permite la ingeniería de partículas de sustancias farmacológicas, también permite el procesamiento de mezclas de API(s) con excipientes conocidos por una persona experta en la técnica para producir producto(s) intermedio(s) de medicamentos;

ii) Además de mantener la forma polimórfica API, este procedimiento también se puede aplicar de manera controlada para generar nuevas formas polimórficas, tales como co-cristales;

iii) Este procedimiento elimina el requisito de seleccionar el antidisolvente perfecto (que puede no existir) ya que comprende el uso de una mezcla de disolventes en la que al menos uno de ellos disuelve parcialmente el API y/o los excipientes; en otras palabras, la presente invención utiliza para aprovechar la limitación existente en el documento WO2011131947, ya que se promueve la solubilización parcial, de modo que posteriormente se puede controlar de forma beneficiosa;

iv) Además, el uso de mezclas de solventes con las características descritas en (iii) presenta la ventaja de permitir el ajuste fino de la afinidad/polaridad entre el solvente, el API/excipientes y el equipo de micronización. Por ejemplo, cuando se procesa bromuro de tiotropio de acuerdo con el documento WO2011131947, se observó una adherencia severa del producto a las paredes del equipo y la aglomeración del producto, haciendo que el procedimiento sea inviable. Este fenómeno fue superado con el procedimiento de la presente invención.

v) Comprende una etapa de envejecimiento que conduce al crecimiento de partículas, que permite superar el tamaño de partícula sobre la reducción que conduce a la falla del lote. Esta es una limitación importante de todos los procedimientos de micronización, como la homogeneización a alta presión, la microfluidización, el molino de bolas, el mezclado de alto cizallamiento u otras tecnologías de molienda húmeda conocidas por los expertos en la técnica.

vi) Permite obtener distribuciones estrechas de tamaño de partícula y un mejor control del tamaño de partícula como consecuencia de la etapa de envejecimiento/cristalización. El enfoque más común para expresar los resultados del tamaño de partícula es informar los valores de Dv10, Dv50 y Dv90 según una distribución de volumen. El cálculo del intervalo $[(Dv90-Dv10)/Dv50]$ es el formato más común para expresar el ancho de distribución. Dicho esto, la presente invención también proporciona una nueva estrategia para controlar independientemente estos parámetros, dando como resultado un material de mayor rendimiento adecuado, por ejemplo, para materiales de grado de inhalación.

El procedimiento de la presente invención proporciona así productos con control de tamaño de partícula mejorado y control de distribución de tamaño de partícula mejorado, y en particular, un intervalo de distribución de tamaño de partícula más pequeño.

Los términos Dv10, Dv50 y Dv90 como se discuten en este documento son conocidos por los expertos en la técnica. Dv50 se refiere al diámetro máximo de partícula por debajo del cual existe el 50% del volumen de la muestra. Dv90 se refiere al diámetro máximo de partícula por debajo del cual existe el 90% del volumen de la muestra. Dv10 se refiere al diámetro máximo de partícula por debajo del cual existe el 10% del volumen de la muestra. El término intervalo de distribución del tamaño de partícula se refiere al resultado del cálculo $[(Dv90-Dv10)/Dv50]$.

En el procedimiento de la presente invención, la etapa de envejecimiento es impulsada por la solubilidad parcial del API (o excipientes) en la mezcla de disolventes, seguida de precipitación y cristalización controlada por maduración de Ostwald. La maduración de Ostwald es un fenómeno conocido en el que las partículas más pequeñas en solución se disuelven y recrystalizan en la superficie de las partículas más grandes para alcanzar un estado más termodinámicamente estable, en donde la relación de superficie a área se minimiza, lo que lleva al crecimiento global del cristal. Se han desarrollado múltiples enfoques para evitar este fenómeno en las suspensiones, y los surfactantes se usan comúnmente para eliminar o reducir esta ocurrencia. La solicitud de patente PT106738 se refiere a un procedimiento para eliminar o reducir este fenómeno no deseado sin la necesidad de agentes estabilizantes, en el que se utiliza homogeneización a alta presión en condiciones de energía moderada para estabilizar la suspensión mientras se aísla mediante secado por pulverización. El presente procedimiento se aprovecha inesperadamente del fenómeno de maduración de Ostwald no deseado con una etapa de envejecimiento controlado para lograr el tamaño de partícula objetivo y la distribución del tamaño de partícula. Para controlar este fenómeno, la suspensión se deja reposar durante un período de tiempo de inducción mínimo, durante el cual la tasa de crecimiento se controla por el tamaño de partícula después de la micronización, por la proporción de disolvente/antidisolvente y por temperatura.

Por lo tanto, a diferencia de la técnica anterior, los procedimientos de ingeniería de tamaño de partícula descendente que han intentado minimizar la maduración de Ostwald para obtener un mayor control del tamaño de partícula, los inventores de la presente invención han emprendido un nuevo enfoque mediante el cual el fenómeno de maduración de Ostwald se utiliza realmente para exhibir control del tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.

El documento US6379459B1 analiza la maduración de Ostwald, por lo que se puede usar una solución supersaturada (con respecto a los cristales) para promover la maduración de Ostwald con el objetivo final de obtener calcita u otros minerales de tamaño uniforme. El procedimiento se refiere a un crecimiento controlado por el suministro terminado por una etapa de envenenamiento por reacción, pero no se dan detalles sobre cómo se logra este efecto. Además, el procedimiento se aplica a materiales inorgánicos, mientras que la presente invención se aplica a sustancias farmacéuticas orgánicas. Otra característica distintiva de la presente invención es que el crecimiento de partículas se termina eliminando el disolvente que disuelve parcialmente uno de los ingredientes por medio de una destilación, secado o filtración.

Liu et. al. (Physical Review Letters, 19 de enero de 2007) describe un enfoque de precipitación ascendente para preparar formulaciones de nanopartículas de β -caroteno. Las nanopartículas se generaron a partir de soluciones supersaturadas de β -caroteno con un copolímero de bloque en mezclas de tetrahidrofurano (THF) y agua en diferentes proporciones, en las que THF es el solvente y el agua es el antidisolvente. El tamaño de partícula inicial y el crecimiento del tamaño de partícula se controlan mediante la relación de disolvente/disolvente. De acuerdo con Liu et. Al., el copolímero de bloque es necesario para la estabilización de las nanopartículas, evitando el crecimiento de partículas por aglomeración. De este modo, la maduración de Ostwald se minimiza mediante el uso de un copolímero de bloque, que actúa como surfactante.

La presente invención se diferencia de Liu et. al. en las siguientes etapas:

i) No se requiere copolímero para estabilizar la suspensión.

ii) La suspensión se prepara utilizando un enfoque de arriba hacia abajo, mientras que Liu et al. informa de una precipitación (de abajo hacia arriba) de soluciones sobresaturadas. En la presente invención, la sobresaturación, y en consecuencia la maduración de Ostwald, se origina combinando la mejora de la solubilidad de la API, en la mezcla de solventes, con la capacidad de promover oscilaciones de sobresaturación en la etapa de reducción del tamaño de partícula. Las oscilaciones de sobresaturación son impulsadas por la reducción del tamaño de partículas, las oscilaciones de temperatura, la tensión de corte del material, entre otros factores.

iii) Liu et al. se refiere a la preparación de nanopartículas, mientras que la presente invención informa sobre la producción de micropartículas. El experto en la materia entendería el término nanopartícula tal como se usa en el presente documento, en un sentido más amplio, para referirse a partículas con un diámetro mayor de aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 1 micrómetro. Preferiblemente, sin embargo, la persona experta entendería que el término nanopartículas se refiere a partículas con un diámetro mayor de aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 100 nm. El experto en la materia entendería el término micropartícula, como se usa en el presente documento, en el sentido más amplio, para referirse a una partícula con un diámetro mayor de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 micrómetros. Preferiblemente, el experto en la materia entendería el término micropartícula para referirse a partículas con un diámetro mayor de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 100 micrómetros.

iv) La presente invención aprovecha el fenómeno de maduración de Ostwald para controlar el tamaño de partícula, mientras que Liu et al. pretende desarrollar formulaciones de nanopartículas y proporciona un método para evaluar la estabilidad de las formulaciones.

En lo que respecta a otros enfoques de abajo hacia arriba para la ingeniería de partículas, las estrategias de cristalización controlada han considerado (i) una gran cantidad de semillas para promover un crecimiento uniforme del cristal, (ii) proporcionar una micromezcla rápida para evitar la sobresaturación local alta y (iii) suministrar suficiente energía de entrada Para evitar la aglomeración. El procedimiento de usar semillas para controlar la cristalización de las API se conoce y describe en la patente US2009/0087492 donde las semillas se producen por micronización en suspensión, formando una suspensión que se introduce en el procedimiento de cristalización. Dicho procedimiento es capaz de producir partículas con un tamaño de partícula promedio menor de 100 micrómetros; sin embargo, para garantizar una distribución estrecha del tamaño de partícula, la homogeneidad de las semillas es un requisito, pero en general este enfoque tiende a producir amplias distribuciones.

También se han propuesto otras tecnologías para la preparación de partículas distribuidas uniformemente, como se describe en la solicitud de patente WO2013144554, principalmente a través de la reducción del tamaño de partícula de la suspensión de acoplamiento con la filtración por membrana. Aunque la tecnología permite distribuciones de tamaño de partícula estrechas, se debe incluir una etapa de filtración de membrana, lo que agrega complejidad al procedimiento general.

Por lo tanto, la técnica actual carece de soluciones donde existe la necesidad de reducir el tamaño de partícula de un API y/o excipientes en un medio líquido, mientras se logra un alto grado de control del tamaño de partícula, reproducibilidad y control polimórfico, sin ingeniería compleja y costosa.

La presente invención se puede aplicar para lograr un control preciso del tamaño de partícula que incluye, pero no se limita a formas amorfas, cristalinas, hidratadas o solvatadas de ingredientes farmacéuticos activos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos propensas a la transformación polimórfica cuando se usan tecnologías

tradicionales de reducción de tamaño de partícula, tales como La mayoría de los corticosteroides y otros ingredientes farmacéuticos activos.

Se prevé que el procedimiento de la presente invención se puede usar para procesar una gran variedad de diferentes ingredientes farmacéuticos activos. Preferiblemente, las API que se procesan en el procedimiento de la presente invención comprenden corticosteroides y antibióticos. Ejemplos de tales API son: mometasona y sus ésteres (por ejemplo, Mometasona furoato, mometasona furoato monohidrato), fluticasona y sus ésteres (por ejemplo, Propionato de fluticasona, furoato de fluticasona), tiotropio (por ejemplo, Bromuro de tiotropio, monohidrato de bromuro de tiotropio), ciclesonida, budesónida, formoterol, salmeterol, salbutamol, dipropionato de beclometasona y ésteres de los mismos (por ejemplo, dipropionato de beclometasona), betametasona y sus ésteres (por ejemplo, acetato de betametasona), ipratropio, terbutalina, hidrocortisona y ésteres de los mismos (por ejemplo, hidrocortisona 17-propionato 21-acetato) fosfomicina, tobramicina, doxiciclina, minociclina, ciprofloxacina, vancomicina, rifampicina, gentamicina, anfotericina, azitromicina o combinaciones de dos o más de estos ingredientes farmacéuticos activos.

Finalmente, se observará que la presente invención también se puede usar para producir partículas que comprenden dos o más compuestos (API o excipientes), conocidos como productos farmacológicos intermedios, donde al menos uno permanecerá parcialmente suspendido durante el procedimiento y actuará como un sustrato y el otro se disolverá y luego volverá a cristalizar en la superficie del sustrato, por medio del procedimiento descrito.

Los excipientes adecuados usados en la presente invención con el fin de preparar productos farmacéuticos intermedios serían conocidos por el experto. Se prevé que se pueda usar una variedad de diferentes excipientes en el procedimiento de la presente invención junto con una variedad de diferentes API para producir una variedad de diferentes productos farmacéuticos intermedios. Preferiblemente, los excipientes se seleccionan del grupo que comprende surfactantes, aminoácidos, ceras lipídicas, ácidos grasos, azúcares, agentes aromatizantes, polímeros o combinaciones de los mismos. Los excipientes pueden variar dependiendo de las formulaciones y aplicaciones deseadas. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, la microencapsulación o el recubrimiento de API para proteger de la oxidación o degradación de la luz o para mejorar la disolución, cohesión/adhesión, fluidez, energía de la superficie y/o área de superficie, etc. La selección de excipientes adecuados y la cantidad a usar se encuentran dentro de la experiencia de una persona experta en la técnica que utiliza la prueba y experimentación rutinarias.

También se observará que la presente invención es aplicable a cualquier compuesto donde exista la necesidad de reducir el tamaño de las partículas o alterar las características de las partículas (como el área de superficie, la energía de la superficie, la rugosidad de la superficie, la morfología, la forma, la tasa de decaimiento de la carga, la adhesión, cohesión y equilibrio de adhesión/cohesión) y lograr intervalos estrechos.

Los co-cristales son un ejemplo de productos farmacológicos intermedios que pueden diseñarse de acuerdo con la presente invención. Los co-cristales son cristales de múltiples componentes sintetizados a través de la cristalización controlada de al menos dos moléculas (por ejemplo, una API y un co-formador) para lograr un complejo molecular estable. El cocrystal resultante tiene propiedades físicas diferentes de la API cristalina. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, biodisponibilidad, rendimiento, compresibilidad, estabilidad, higroscopicidad, etc.

Fernández-Ronco et al. (Cryst. Crecimiento Des. 2013, 13, 2013-2024) informan sobre la preparación de un co-cristal farmacéutico modelo mediante homogeneización simultánea a alta presión de API sólida y co-formador en presencia de un surfactante. El surfactante es obligatorio para la formación de co-cristales y para evitar la aglomeración de partículas durante el procedimiento de homogeneización a alta presión. La presente invención describe un procedimiento que puede aplicarse a la producción de co-cristales por ingeniería de partículas de mezclas de API con excipientes adecuados como se da en el ejemplo 3.

Como quedará claro para la persona experta, los API o productos farmacéuticos intermedios fabricados de acuerdo con el procedimiento de la presente invención pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas terapéuticamente útiles que incluyen excipientes apropiados cuando sea necesario. Por ejemplo, las formulaciones en polvo se pueden producir mezclando partículas de un polvo API producido por la invención con un excipiente en partículas adecuado, como la lactosa, o cualquier otro excipiente apropiado (manitol, glucosa, trehalosa, etc.) para el suministro al pulmón o la nariz. Las partículas de la invención también pueden formularse como una suspensión para uso en un dispositivo de administración tal como un recipiente presurizado con un mecanismo de medición de dosis basado en válvula o para uso como un nebulizador o un inhalador de polvo seco para suministro pulmonar. Además, los productos farmacológicos intermedios pueden formularse adicionalmente como formas de dosificación oral sólidas.

La presente invención proporciona un procedimiento para adaptar tanto el tamaño de partícula como la forma polimórfica de un ingrediente farmacéutico activo o un producto intermedio de producto farmacéutico que comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos y uno o más excipientes. El procedimiento comprende preferiblemente cinco etapas:

- (i) Suspensión de uno o más ingredientes en una mezcla de al menos dos solventes donde al menos un disolvente (referido más adelante como el primer disolvente) disuelve parcialmente uno de los ingredientes.

Preferiblemente, el disolvente que no disuelve el uno o más ingredientes (denominado más adelante como el segundo disolvente) es un antidisolvente del ingrediente que se disuelve al menos parcialmente en el primer disolvente. Preferiblemente, la proporción del primer disolvente/segundo disolvente es de 2:1 a 0,01:1 p/p, más preferiblemente de 1:4 a 0,1:1 p/p. La concentración de API y/o excipientes en suspensión es preferiblemente inferior al 30% p/p, más preferiblemente inferior al 15% p/p, y lo más preferiblemente inferior al 10% p/p. El término solubilidad parcial, en un sentido más amplio, significa que el ingrediente activo y/o los excipientes se disuelven en el solvente en proporciones de 5,000 volúmenes o más de solvente/g de soluto. Preferiblemente, este término significa que el ingrediente activo y/o los excipientes se disuelven en el solvente en proporciones de 10,000 volúmenes o más de solvente/g de soluto, y lo más preferiblemente, 15,000 volúmenes o más de solvente/g de soluto.

(ii) Control del tamaño de partícula de la suspensión preparada en (i), preferiblemente por medio de homogeneización a alta presión, microfluidización, molienda de bolas, mezclado de alto cizallamiento u otras tecnologías de molienda húmeda conocidas por los expertos en la técnica. La suspensión se procesa utilizando el número requerido de etapas para lograr el tamaño de partícula objetivo en la etapa de reducción de tamaño. Preferiblemente, el control de tamaño de partícula comprende reducción de tamaño de partícula.

(iii) Una etapa de cristalización a través del envejecimiento. Preferiblemente, esta etapa comprende permitir que la suspensión repose durante un período de tiempo. Preferiblemente, este período de tiempo es suficiente para que se produzca el crecimiento del tamaño de partícula. El crecimiento del tamaño de partícula ocurre preferiblemente a través del procedimiento de maduración de Ostwald. Preferiblemente, la suspensión se deja reposar durante un período de al menos una hora. Este período de tiempo promueve el crecimiento del cristal y el control adicional del tamaño de partícula. El período de tiempo que la suspensión es envejecida es a veces de 3 a 4 días. El envejecimiento se realiza preferiblemente a una temperatura inferior a 60°C, a presión atmosférica. El tamaño de las partículas y la distribución del tamaño de partículas durante la etapa de reducción de tamaño de partículas y la etapa de envejecimiento se monitorean. Las técnicas adecuadas para controlar el tamaño de partícula y la distribución son conocidas por los expertos.

(iv) una etapa donde se detiene la cristalización a través del envejecimiento al eliminar el solvente que disuelve parcialmente uno de los ingredientes. Preferiblemente, esta etapa comprende destilación, secado o filtración hasta que el contenido residual del disolvente sea preferiblemente inferior al 5% p/p, preferiblemente inferior al 1% p/p.

(v) Opcionalmente, una etapa de aislamiento de los ingredientes procesados en forma de polvo en donde la etapa de aislamiento comprende preferiblemente la filtración y/o una etapa de secado, preferiblemente secado por pulverización.

El experto en la materia tendrá conocimiento de qué sistemas de disolventes son adecuados para una API particular, un excipiente o una combinación de los mismos. Los sistemas solventes típicos son, por ejemplo, mezclas de agua y acetona, para procesar corticosteroides como el propionato de fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, acetato de betametasona, dipropionato de beclometasona e hidrocortisona 17-propionato 21-acetato. En estos casos, el disolvente en el que el API es parcialmente soluble es la acetona. Otros disolventes incluyen dimetilformamida, dimetilacetamida, etanol, metanol y otros alcoholes.

Para el procesamiento de tropanos, como bromuro de tiotropio, bromuro de aclidinio, bromuro de umeclidinio o bromuro de ipatropio, los sistemas disolventes típicos incluyen mezclas de alcanos, tales como n-heptano, con ésteres, tales como acetato de etilo.

Para el procesamiento de benceno sustituido, la clase de compuestos como el formoterol, el salmeterol y el salbutamol son sistemas de disolventes típicos que son mezclas de agua y alcoholes como el isopropanol.

Para procesar derivados de quinolina como el indacaterol, los sistemas solventes típicos incluyen mezclas de ésteres, tales como acetato de etilo con alcoholes, como el metanol.

Para el tratamiento de antibióticos como la tobramicina, los sistemas de disolventes típicos incluyen mezclas de ésteres, como acetato de etilo con alcoholes, como el metanol.

En la Fig. 1 se muestra una representación esquemática de este procedimiento. Durante este procedimiento, se prepara una suspensión de un ingrediente farmacéutico activo y/o excipientes con un tamaño de partícula inicial (punto A) en una mezcla de solventes; luego el material se microniza (por debajo de los valores objetivo, punto B) y después de un período de envejecimiento, debido a la maduración de Ostwald, los cristales crecen (punto C) hasta el tamaño de partícula objetivo (S). En este punto, el envejecimiento se detiene mediante tecnologías de destilación, secado o filtración conocidas por un experto en la materia.

Durante la etapa de envejecimiento, como se representa en la Fig. 2, la variación del tamaño de partícula es más pronunciada en el Dv10 en comparación con Dv50 y Dv90, lo que da como resultado una distribución de tamaño de partícula más estrecha (tramo más pequeño) y un producto de rendimiento superior. Además, también es parte del

alcance de la presente invención un procedimiento para detener el crecimiento del cristal como se describió anteriormente.

Ejemplo 1

- Se suspendió bromuro de tiotropio (40 g) en una mezcla de n-heptano (304 g) y acetato de etilo (456 g) y se agitó hasta obtener una suspensión uniforme y se alimentó a un procesador de microfluidizadores a escala de laboratorio, donde la suspensión se sometió a presiones de 400 bar por 50 ciclos. Se obtuvieron los siguientes resultados de tamaño de partícula: $Dv_{10} = 0,67 \mu m$; $Dv_{50} = 2,98 \mu m$; $Dv_{90} = 7,09 \mu m$; intervalo = 2,2. Después de esta etapa de reducción del tamaño de partícula, la suspensión se transfirió a un recipiente de retención donde se dejó envejecer durante 20 horas, durante las cuales aumentó el tamaño de partícula ($Dv_{10} = 0,78 \mu m$; $Dv_{50} = 3,33 \mu m$; $Dv_{90} = 7,45 \mu m$; intervalo = 2,0) sin agitar a temperatura ambiente. Después de este período, la proporción de acetato de etilo y heptano se cambió a aproximadamente 100% de heptano por medio de una destilación para reducir la cantidad de material disuelto en suspensión. La suspensión se alimentó a un secador de pulverización a escala de laboratorio mientras se agitaba, con una velocidad de alimentación de 6 ml/min y una temperatura de secado de 100°C. El producto se recogió en un matraz de vidrio produciendo 30 g.
- El producto aislado presentó una XRPD idéntica a la del material de partida y una distribución de tamaño de partícula con $Dv_{10} = 0,83 \mu m$; $Dv_{50} = 3,02 \mu m$; $Dv_{90} = 7,05 \mu m$; intervalo = 2,1, que es una distribución de tamaño adecuada para la formulación en un compuesto inhalable y una deposición apropiada en el pulmón después del suministro por inhalación.

Ejemplo 2

- El propionato de fluticasona (15 g) se suspendió en una mezcla de agua (256,5 g) y acetona (28,5 g) y se agitó hasta que se obtuvo una suspensión uniforme y se alimentó a un procesador de microfluidizador a escala de laboratorio en el que la suspensión se sometió a presiones de 750 bar. Durante 45 ciclos. Se obtuvieron los siguientes resultados de tamaño de partícula: $Dv_{10} = 0,92 \mu m$; $Dv_{50} = 1,81 \mu m$; $Dv_{90} = 3,39 \mu m$; intervalo = 1,4. Después de esta etapa de reducción del tamaño de partícula, la suspensión se transfirió a un recipiente de retención donde se dejó envejecer durante 22 horas, lo que resultó en un tamaño de partícula más grande y un lapso más estrecho ($Dv_{10} = 1,42 \mu m$; $Dv_{50} = 2,53 \mu m$; $Dv_{90} = 4,43 \mu m$; intervalo = 1,2). Después de este período, la suspensión se alimentó a un secador de pulverización a escala de laboratorio mientras se agitaba, con una velocidad de alimentación de 6 ml/min y una temperatura de secado de 45°C. El producto se recogió en un matraz de vidrio con un rendimiento de 12 g.
- El producto aislado presentó una XRPD idéntica a la del material de partida y una distribución de tamaño de partícula con $Dv_{10} = 1,38 \mu m$; $Dv_{50} = 2,42 \mu m$; $Dv_{90} = 4,18 \mu m$; intervalo = 1,2, que es una distribución de tamaño adecuada para la formulación en un compuesto inhalable y una deposición apropiada en el pulmón después del suministro por inhalación.

- La figura 3 presenta las estrechas curvas de distribución del tamaño de partícula del propionato de fluticasona obtenidas después de las tres etapas principales de la presente invención (reducción del tamaño de partícula, envejecimiento y aislamiento).

- Para comparación, el procedimiento descrito en la patente WO2011131947 se aplicó al procesamiento de propionato de fluticasona. Se suspendió propionato de fluticasona (30 g) en el agua con disolvente (270 g) y se agitó hasta que se obtuvo una suspensión uniforme y se alimentó a un procesador de microfluidizador a escala de laboratorio en el que la suspensión se sometió a presiones de 750 bar durante 45 ciclos. Se obtuvieron los siguientes resultados de tamaño de partícula: $Dv_{10} = 1,28 \mu m$; $Dv_{50} = 2,44 \mu m$; $Dv_{90} = 4,45 \mu m$; intervalo = 1,3. Después de esta etapa de reducción de tamaño, la suspensión se alimentó a un secador de pulverización a escala de laboratorio mientras se agitaba, con una velocidad de alimentación de 6 ml/min y una temperatura de secado de 45°C. El producto se recogió en un matraz de vidrio con 19 g.

- El producto aislado presentó un XRPD idéntico al obtenido por la presente invención (Figura 4) y una distribución de tamaño de partícula con $Dv_{10} = 0,99 \mu m$; $Dv_{50} = 1,94 \mu m$; $Dv_{90} = 3,60 \mu m$; intervalo = 1,4.

Como se observa en la fig. 5, la curva de distribución de tamaño de partícula de polvo final obtenida usando la invención descrita en este documento fue más estrecha (intervalo ~1,2) que la curva de distribución obtenida con el procedimiento descrito en la patente WO2011131947 (intervalo ~ 1,4).

Ejemplo 3

- Como ejemplo del procesamiento de API y excipientes, se suspendieron teofilina (4,03 g) y sacarina (4,09 g) en una mezcla de agua (367,8 g) y etanol (32,2 g). La agitación procedió hasta que se obtuvo una suspensión uniforme. Finalmente, la suspensión se procesó en un procesador de microfluidizador a escala de laboratorio sometido a presiones de 755 bar durante 25 ciclos. Después de esta etapa de reducción del tamaño de partícula, la suspensión se transfirió a un recipiente de retención donde se dejó envejecer durante 48 horas sin agitar a temperatura

ambiente. Después de este período, la suspensión se alimentó a un secador de pulverización a escala de laboratorio mientras se agitaba, con una velocidad de alimentación de 10 ml/min y una temperatura de secado de 65°C.

5 El producto aislado presentó la forma cristalina diana de co-cristal de teofilina-sacarina como se describe por Enxian et al. (CrystEngComm, 2008, 10, 665-668). La figura 6 presenta la XRPD del producto (antes y después del secado) y las materias primas correspondientes.

El tamaño de partícula del producto tuvo una distribución con $Dv_{10} = 2,03 \mu\text{m}$; $Dv_{50} = 4,60 \mu\text{m}$; $Dv_{90} = 8,76 \mu\text{m}$; intervalo = 1,5.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para controlar el tamaño de partícula, mientras se controla la distribución del tamaño de partícula, de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API), cuyo procedimiento comprende:
 - a) suspender partículas de uno o más API en una mezcla de al menos dos disolventes que comprenden al menos un primer disolvente y un segundo disolvente; en el que el primer disolvente disuelve parcialmente al menos uno de los API, y en donde el segundo disolvente es un antidisolvente del API que se disuelve parcialmente en el primer disolvente, en donde el primer disolvente y el segundo disolvente son diferentes;
 - b) reducir el tamaño de las partículas en la suspensión producida en el paso a);
 - c) envejecer la suspensión permitiendo que la suspensión repose durante un período de tiempo de al menos una hora para permitir que se produzca el crecimiento del tamaño de partícula a través de la maduración de Ostwald;
 - d) detener el envejecimiento eliminando el primer disolvente.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento es para reducir el tamaño de partícula, mientras se controla la distribución del tamaño de partícula, de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API).
3. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que el primer disolvente está presente en proporciones del primer disolvente/segundo disolvente de 2:1 a 0,01:1 p/p, opcionalmente en proporciones del primer disolvente/segundo disolvente de 1:4 a 0,1:1 p/p.
4. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la etapa d) de la reivindicación 1 de eliminar el primer disolvente comprende destilación, secado, filtración o cualquier combinación de los mismos.
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que la reducción del tamaño de partícula de la etapa b) de la reivindicación 1 se realiza mediante homogeneización a alta presión, microfluidización, molienda de bolas, mezclado de alto cizallamiento o cualquier combinación de los mismos.
6. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en el que la suspensión se procesa utilizando el número requerido de pasos para alcanzar el tamaño de partícula objetivo.
7. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la etapa d) de la reivindicación 1 comprende la destilación realizada hasta que se elimina el primer disolvente, y/o la etapa d) de la reivindicación 1 comprende una filtración con membrana hasta que se elimina el primer disolvente.
8. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende la etapa de aislar los ingredientes procesados en forma de polvo en la que la etapa de aislamiento comprende una etapa de filtración y/o secado, y/o la etapa de aislamiento comprende secado por pulverización.
9. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que los productos del procedimiento tienen una distribución de tamaño de partícula con un intervalo menor de 2,5, preferiblemente por debajo de 1,8 y más preferiblemente por debajo de 1,5.
10. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el procedimiento es un procedimiento de producción de arriba hacia abajo.
11. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que las partículas producidas por el procedimiento comprenden micropartículas.
12. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el uno o más API comprenden uno o más corticosteroides, y/o el uno o más API comprenden uno o más antibióticos.
13. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que uno o más API comprenden mometasona, fluticasona, tiotropio, ciclesonida, budesonida, formoterol, salmeterol, salmutamol, beclometasona, betametasona, betametasona, ipratropio, terbutalina, hidrocortisona, fosfomicina, tobramicina, minociclina, doxiciclina, ciprofloxacina, vancomicina, rifampicina, gentamicina, anfotericina, azitromicina o cualquier combinación de las mismas.
14. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la concentración de API y excipientes en la suspensión es 30% p/p o menor, 15% p/p o menor, o 10% p/p o menor.

15. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el uno o más API comprenden bromuro de tiotropio, y los disolventes comprenden i) un éster formado a partir de la reacción de un alcohol de C1 a C5 y un ácido carboxílico de C1 a C5, y ii) un alcano C1 a C9, opcionalmente acetato de etilo y heptano.

5 16. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el uno o más API comprenden propionato de fluticasona, y los disolventes comprenden i) agua, y ii) una cetona de C1 a C6, opcionalmente agua y acetona.

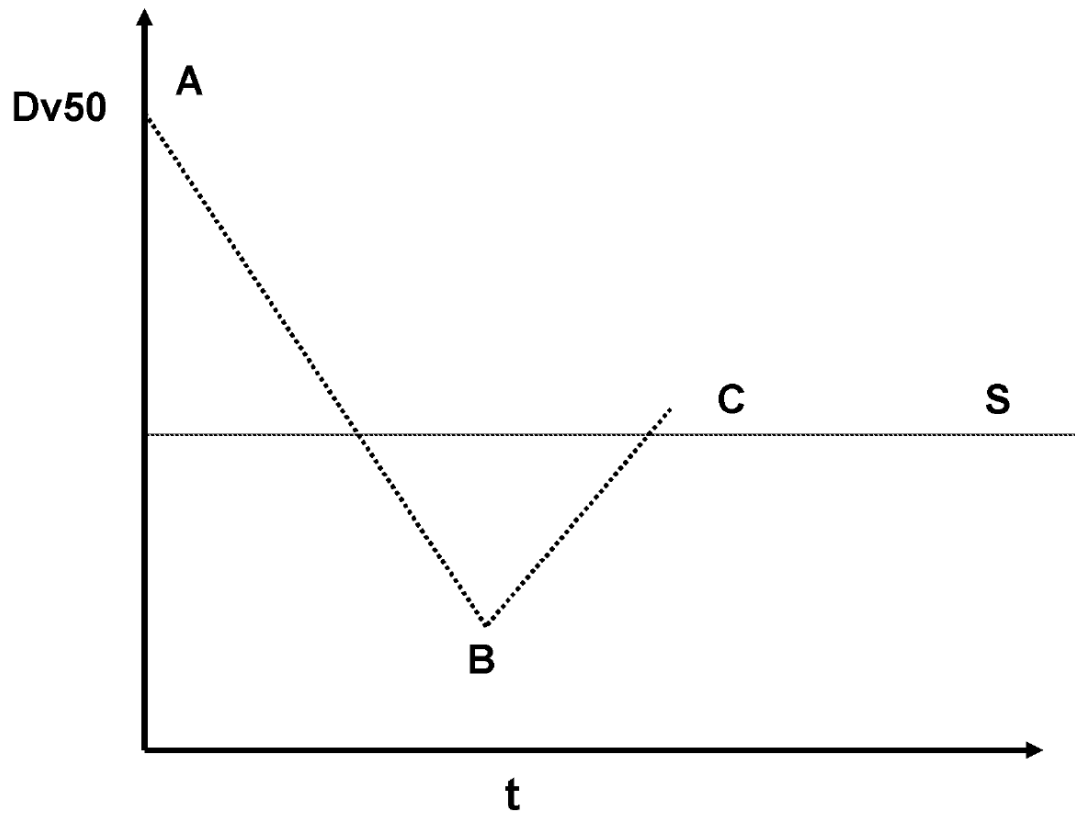


Figura 1: Representación esquemática del tamaño de partícula después de : A) etapa de preparación de suspensión; B) etapa de reducción de tamaño de partícula; C) Etapa de cristalización por envejecimiento durante el transcurso del tiempo (t) hasta que se obtiene el tamaño de partícula objetivo (S)

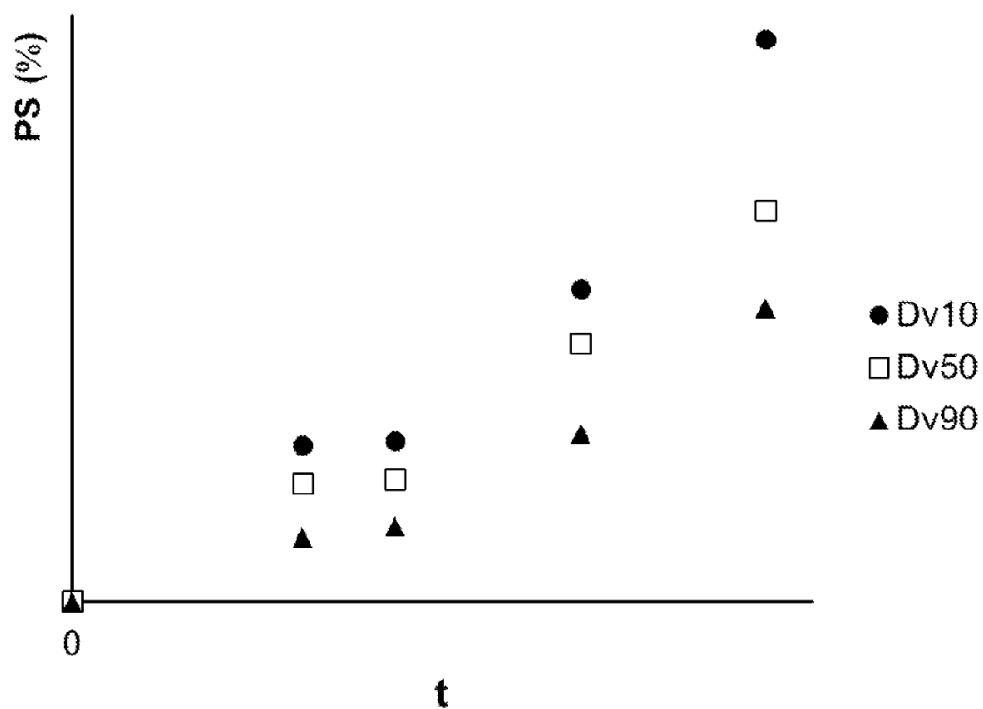


Figura 2: Crecimiento de tamaño de partículas (PS) de bromuro de tiotropio normalizado durante la cristalización por etapa de envejecimiento durante el transcurso del tiempo (t).

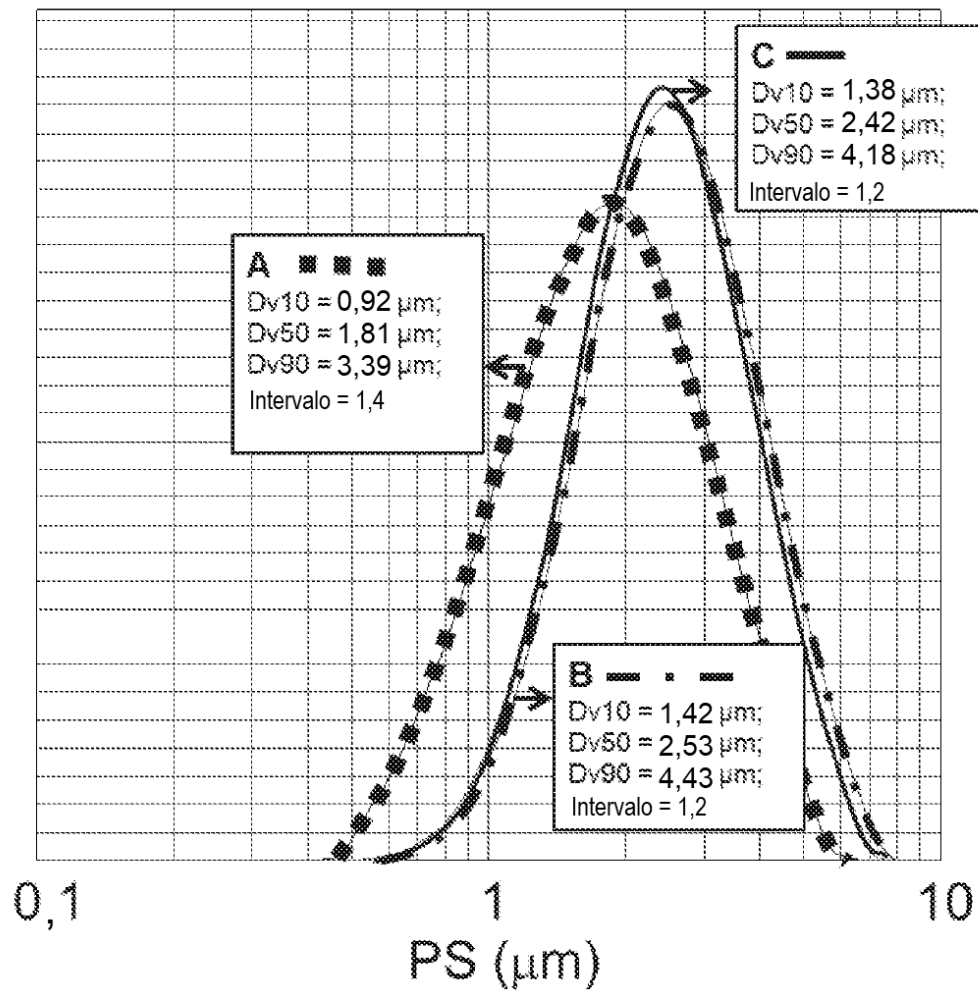


Figura 3: Curvas de distribución de tamaño de partículas (PS) de Propionato de Fluticasona obtenidas de acuerdo con la invención. A) Después de reducción de tamaño de partículas, B) Después de la etapa de envejecimiento y C) Después de aislamiento por secado por pulverización.

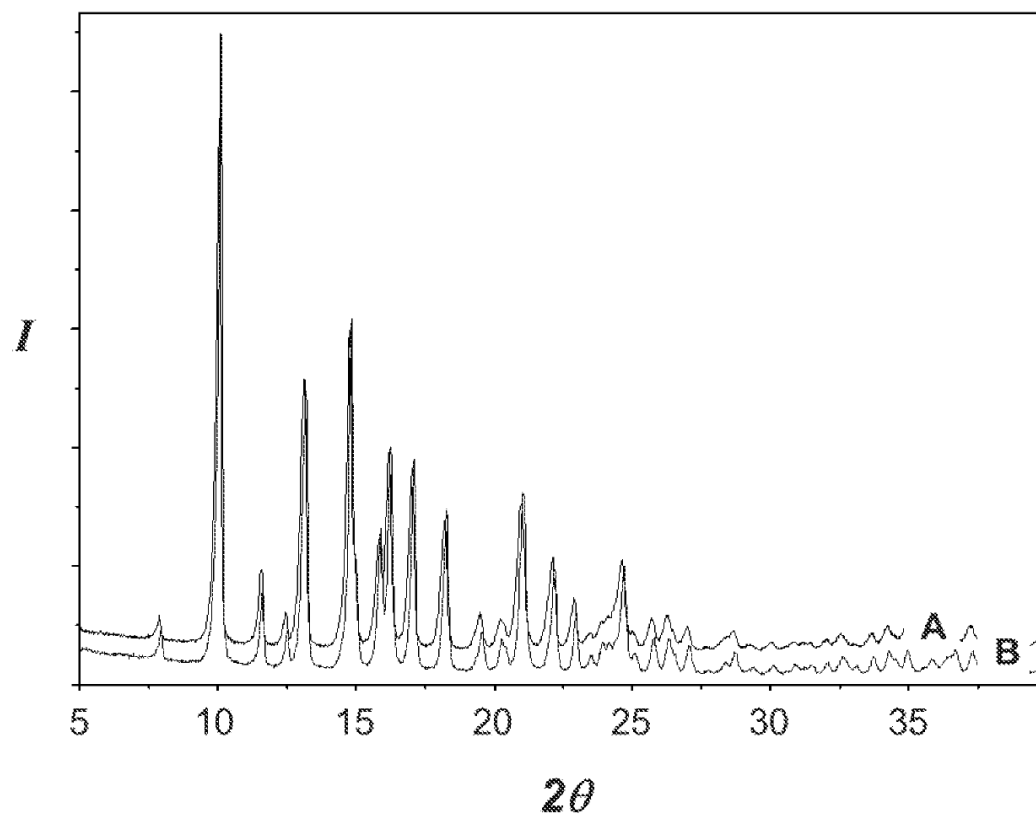


Figura 4: Patrones de XRPD e intensidad normalizada (*I*) de Propionato de Fluticasona después de aislamiento mediante la etapa de secado por pulverización de acuerdo con la solicitud de patente WO2011131947 (A) y de acuerdo con la invención (B).

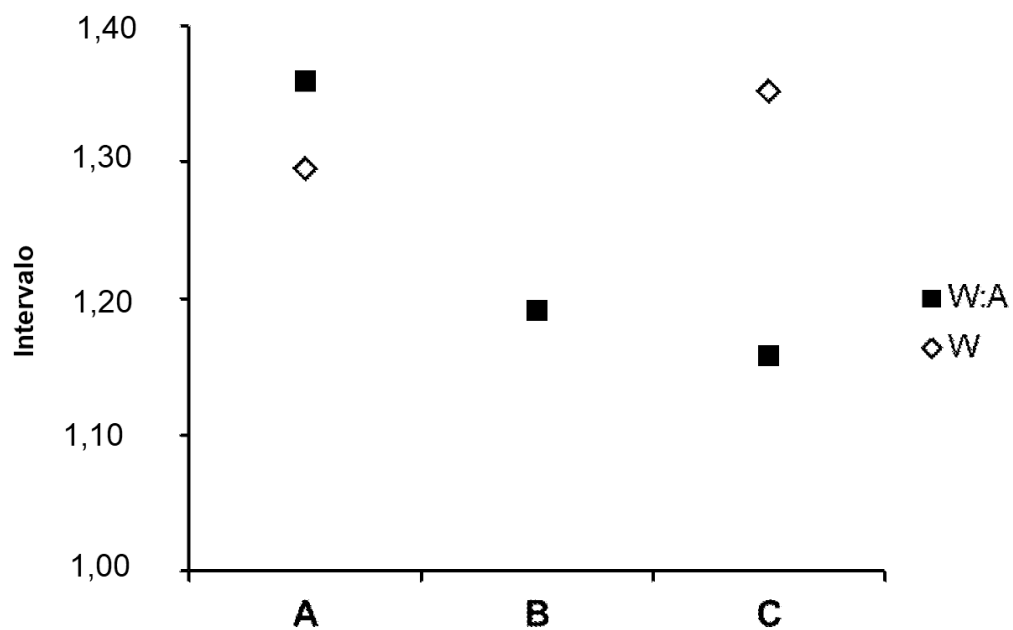


Figura 5: Intervalo de distribución de tamaño de partícula de Propionato de Fluticasona obtenido de acuerdo con la invención, en una suspensión de agua:acetona (W:A), y en comparación con la solicitud de patente WO2011131947, en suspensión de agua (W), después de: A) etapa de reducción de tamaño de partícula, B) cristalización mediante la etapa de envejecimiento y C) aislamiento a través de etapa de secado por pulverización.

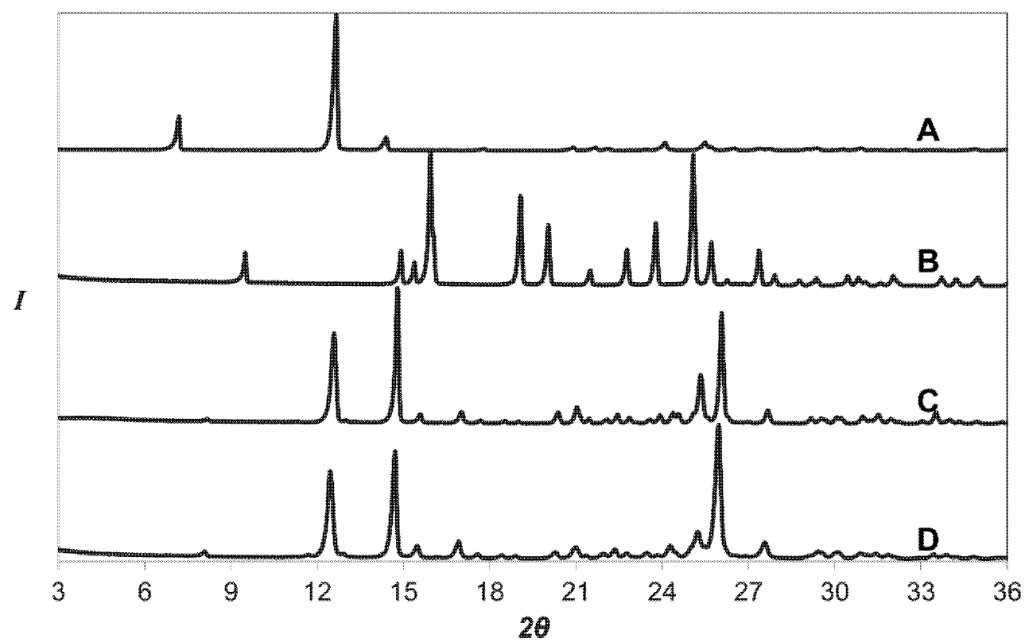


Figura 6: Patrones de XRPD e intensidad normalizada (*I*) de A) Teofilina, B) Sacarina, C) Cocristales de Teofilina-sacarina después de secado y D) Teofilina-sacarina después de secado.