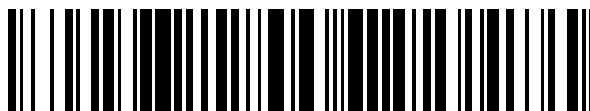


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 625**

51 Int. Cl.:

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2017** **PCT/GB2017/050210**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2017** **WO17129988**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2017** **E 17707096 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 3400017**

54 Título: **Complexación continua de ingredientes farmacéuticos activos**

30 Prioridad:

28.01.2016 PT 2016109117

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2020

73 Titular/es:

HOVIONE SCIENTIA LIMITED (100.0%)
Loughbeg
Ringaskiddy, Co. Cork, IE

72 Inventor/es:

LISBOA, HUGO;
TEMTEM, MÁRCIO;
VINCENTE, JOÃO y
SANTOS, FILIPA

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 785 625 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

Complexación continua de ingredientes farmacéuticos activos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere, en general, a complejos de ingredientes farmacéuticos activos (API), particularmente a aquellos en base a una o más ciclodextrinas, y a procedimientos mejorados para la obtención de tales complejos.

Antecedentes de la invención

Varios ingredientes farmacéuticos activos tienen baja solubilidad acuosa lo que reduce su biodisponibilidad y disolución en los fluidos corporales. Actualmente, se pueden usar varias técnicas para superar este desafío, por ejemplo, dispersiones sólidas amorfas, cocristales, formación de sales o complexación de ciclodextrinas.

- 10 Las ciclodextrinas son compuestos de oligosacáridos cíclicos de 6, 7 u 8 unidades repetitivas con un diámetro creciente de la cavidad hidrofóbica. Estas pueden denominarse por alfa, beta o gamma en función del número de unidades repetitivas. Las ciclodextrinas pueden prepararse, por ejemplo, mediante la conversión enzimática del almidón. Sus grupos externos son hidrofílicos y pueden modificarse químicamente, mientras que su cavidad interna puede ser hidrofóbica, lo que permite la inclusión de moléculas lipofílicas, por ejemplo, ingredientes farmacéuticos activos con
- 15 solubilidad acuosa reducida.

La inclusión de ingredientes farmacéuticos activos con solubilidad acuosa reducida en la cavidad interna de las ciclodextrinas, o la formación de un complejo de ciclodextrina / ingrediente farmacéutico activo conduce a un compuesto de alta solubilidad acuosa y, en consecuencia, de mayor biodisponibilidad en los fluidos corporales.

- 20 Una descripción más detallada de las ventajas y aplicaciones de las ciclodextrinas para superar el desafío actual de solubilidad/biodisponibilidad se puede encontrar en otra parte de la literatura, a saber, en la publicación "Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para mejorar la biodisponibilidad de fármacos", Lima Guedes y otros, 2008. Esta revisión informa, en términos generales, la importancia del uso de las ciclodextrinas como excipientes farmacéuticos a lo largo de los años, describe en detalle los principales derivados químicos de las ciclodextrinas, su mecanismo de complexación, así como también sus implicaciones biofarmacéuticas y toxicológicas.

- 25 El procedimiento más común usado para la formación de complejos de ciclodextrina / ingredientes farmacéuticos activos se caracteriza por un procedimiento donde usualmente la ciclodextrina se disuelve en agua, y luego el ingrediente farmacéutico activo en su forma sólida se añade a la solución previa. Al usar, por ejemplo, agitación y / o calentamiento, el ingrediente farmacéutico activo se disuelve parcialmente en agua y luego forma el complejo con las ciclodextrinas, permitiendo la disolución del ingrediente farmacéutico activo adicional en la solución. Para obtener el
- 30 complejo en forma de polvo, por ejemplo, se requiere una etapa de filtración o precipitación seguido por secado.

- Los procedimientos presentados en la literatura tienen varios problemas y desventajas, es decir, los altos volúmenes de uso de agua, el bajo rendimiento debido a las bajas cantidades de complexación formada y los altos tiempos de procedimiento, que requieren de 24 h a 172 h para alcanzar la concentración máxima del complejo, lo que supera así el tiempo de estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos en la solución. Se considera que estas desventajas hacen que el uso industrial de las ciclodextrinas sea menos atractivo, debido al bajo rendimiento. Además, el escalado de tales procedimientos suele ser un desafío y engorroso. En la patente de EE. UU. 6884885B2, 2005, los autores reivindican resolver el primer problema al aumentar la concentración de la ciclodextrina, pero no se da otra indicación que proporcione una solución para los problemas restantes.
- 35

- 40 En la patente de EE. UU. 5646131y en muchos otros artículos científicos, se usan uno o más polímeros hidrofílicos para aumentar la concentración del complejo formado. Esto hace que el procedimiento sea más costoso y que el polímero libre esté presente en el polvo final, lo que se considera desventajoso.

- En las solicitudes de patentes US2003/0012774A1 y WO2008052410A1, se usan procedimientos de homogeneización y se menciona la introducción de energía por homogenización para aumentar la complexación de la coenzima Q10 en γ -ciclodextrina. En ambas solicitudes de patente, la coenzima Q10 se añade en el estado sólido, lo que requiere solubilización y posterior complexación. La energía usada en la homogeneización sirve para solubilizar la coenzima Q10 en la solución de ciclodextrina, es decir, al disminuir el tamaño de partícula.
- 45

- En la patente WO2015114320 los autores reivindican un nuevo procedimiento escalable para controlar el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula de un API y/o excipiente mediante: preparar una suspensión en una mezcla de solventes donde dicho API y/o excipiente es parcialmente soluble en uno de los dichos solventes; reducir el tamaño de las partículas presentes en dicha suspensión mediante el uso de, por ejemplo, un procedimiento de homogeneización; envejecer la suspensión; y detener el envejecimiento al eliminar la mezcla de solventes. Aunque la etapa de envejecimiento demostró ser clave para controlar la distribución del tamaño de partícula, para la formación de complejos de inclusión de API esta etapa puede ser una desventaja, ya que dichos complejos pueden disociarse rápidamente. En general, la velocidad de formación y disociación de los complejos de ciclodextrina/API es similar, y
- 50

su vida media es de solo unos pocos miles de segundos en solución, lo que significa que dichos complejos se están formando y disociando de forma continua (Lima Guedes y otros, 2008).

En la publicación "Physicochemical Characterizations of Ostholehydroxypropyl- β -cyclodextrin Inclusion Complexes with High-Pressure Homogenization Method", Liu y otros, 2010 informaron la complexación de hidroxipropil- β -ciclodextrina con un ingrediente farmacéutico activo, Osthol, mediante el uso de un sistema de microfluidización. En este caso, un homogeneizador de alta presión seguido por una etapa de filtración y una etapa de secado. Esta metodología es menos eficiente que la presente invención ya que esta comprende más etapas de procedimiento: mezcla antes del homogeneizador a alta presión, 3 ciclos en homogeneización a alta presión y filtración antes del secado.

En las publicaciones mencionadas anteriormente, el ingrediente farmacéutico activo tenía baja solubilidad en la solución de ciclodextrina, pero aun así los autores intentaron disolver el ingrediente farmacéutico activo en tales condiciones debido a la presencia de la ciclodextrina. Esto se considera que consume mucho tiempo y un desperdicio de energía. Tampoco ninguna de las publicaciones referidas proporcionó un procedimiento continuo que es una característica importante para la economía del procedimiento.

En las patentes US6555139B2, US2002/0086061A1, US2003/0091627A1 los autores usan un sistema de microfluidización para moler un ingrediente farmacéutico activo mediante el uso de un no solvente, agua con una ciclodextrina disuelta. El objetivo de estas publicaciones no es formar complejos del ingrediente farmacéutico activo sino reducir su tamaño de partícula. En estos casos, el ingrediente farmacéutico activo no pierde su forma sólida, mientras que en la presente invención, la reducción espontánea del tamaño de partícula es importante para la complexación del ingrediente farmacéutico activo con la ciclodextrina. En estas publicaciones, las ciclodextrinas solo se usan para conferir al líquido ciertas propiedades y no para formar complejo del API.

En la publicación "Microfluidic Assembly of Cationic- β -Cyclodextrin:Hyaluronic Acid-Adamantane Host:Guest pDNA Nanoparticles", Kulkarni y otros, 2013, los autores usan un reactor microfluídico para mezclar y precipitar todos los componentes produciendo nanopartículas sólidas del complejo mediante el uso de nanoprecipitación instantánea. La presente invención considera que obtener una solución del complejo es ventajoso porque esta puede usarse en estado líquido para sistemas inyectables y opcionalmente también puede secarse para obtener partículas adecuadas para la administración oral.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la complexación entre las ciclodextrinas y los ingredientes farmacéuticos activos sin las desventajas de los procedimientos conocidos y donde es posible obtener los complejos deseados en menos tiempo, con mayor concentración de los complejos, con menores cantidades de solvente, con la posibilidad de aumentar la relación de ingrediente farmacéutico activo / ciclodextrina y donde la entrada de energía ocurre de forma espontánea. Todos estos factores contribuyen a la economía general del procedimiento.

A diferencia del estado actual de la técnica, la presente invención presenta un procedimiento continuo para obtener complejos que consisten en una ciclodextrina e ingredientes farmacéuticos activos disueltos en solventes adecuados mediante el uso de un sistema de microfluidización con altos niveles de mezcla y generación espontánea de calor que sorprendentemente permite la obtención de complejos en menos tiempo con alta eficiencia de complexación y que opcionalmente puede estar seguido por secado por pulverización para obtener un material sólido.

Descripción general de la invención

La presente invención describe un procedimiento continuo o no continuo, en particular para obtener complejos de ciclodextrina/ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) en un tiempo reducido.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un complejo de al menos una ciclodextrina y al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende las etapas de:

- a. Preparar una primera solución (solución A) que comprende al menos una ciclodextrina y al menos un solvente;
- b. Preparar una segunda solución (solución B) que comprende al menos un API disuelto, parcialmente disuelto o suspendido;
- c. Mezclar dicha solución A y solución B por medio de un sistema de microfluidización para producir una solución y/o suspensión de al menos uno de dichos complejos;
- d. Aislar dicha solución y/o suspensión y/u opcionalmente secarla; y
- e. Recoger opcionalmente una forma en polvo del complejo.

La presente invención se refiere por lo tanto a la biodisponibilidad aumentada de ingredientes farmacéuticos activos (API) preferentemente mediante la formación continua de un complejo de ciclodextrina y los ingredientes farmacéuticos activos mediante el uso de un sistema de microfluidización. Alternativamente, el procedimiento también puede combinarse con secado por pulverización para aislar el complejo en forma de polvo. Más específicamente, la presente

invención se relaciona con un procedimiento de complexación continua o discontinua donde una primera solución de ciclodextrina se combina por microfluidización con una segunda solución, solución parcial o suspensión de un ingrediente farmacéutico activo (API) o la forma sólida de un ingrediente farmacéutico activo (API), siendo la primera y segunda soluciones (o solución parcial, suspensión, sólido, etc.) miscible o inmiscible. La presente invención también se refiere a la reducción del tiempo para obtener dicho un complejo y la combinación de una etapa de complexación seguida por una etapa de secado por pulverización que puede hacer que la presente invención sea un procedimiento continuo con alta eficiencia de complexación, donde el polvo obtenido que comprende el complejo tiene una alta carga de fármaco. La presente invención representa por lo tanto un beneficio en términos de reducción de los tiempos del procedimiento.

10 El procedimiento puede ser un procedimiento por lotes o un procedimiento continuo.

La solución A comprende preferentemente al menos una ciclodextrina que comprende cualquier grupo de sustitución y cualquier tamaño de cavidad, y/o un excipiente farmacéutico polimérico. La ciclodextrina puede ser, por ejemplo, una o más de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina, hidropropil-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina y/o maltosil-beta-ciclodextrina. Una ciclodextrina particularmente preferida es la sulfobutiléter - beta -ciclodextrina.

La Solución A comprende preferentemente al menos uno de los siguientes solventes: agua, etanol, metanol, isopropanol, diclorometano acetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano, di-metil sulfóxido, di-metil formaldehído o di-metil acetamida.

La concentración de ciclodextrina en la solución A varía preferentemente de 1 al 50 % (p/p).

20 Si se desea, un excipiente farmacéutico polimérico puede estar presente en la solución A, por ejemplo a una concentración de 1 al 20 % (p/p).

El pH de la solución A generalmente varía de 1 a 14, y un pH preferido es de 6 a 8.

En el procedimiento de la invención, la solución A se prepara preferentemente mediante el uso de un reactor con camisa con agitación, y al añadir al menos un solvente al reactor y al menos una ciclodextrina al mismo reactor y/o al menos un excipiente farmacéutico polimérico al mismo reactor, típicamente seguido por un ajuste de pH. El orden de la adición de los componentes anteriores no está restringido y puede ser de cualquier manera.

La solución B comprende preferentemente al menos un API disuelto en uno o más solventes, parcialmente disuelto en uno o más solventes, o en suspensión en uno o más solventes. Preferentemente, el API o su derivado farmacéuticamente aceptable tiene al menos un grupo funcional seleccionado de: tioéter, alcohol, tiol, aldehído, cetona, tiocetona, éster nitrato, éster fosfato, éster tiofosfato, éster, tioéster, éster sulfato, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido sulfónico, amida, amina primaria, amina secundaria, amoníaco, amina terciaria, imina, tiocianato, cianamida, oxima, nitrilo, diazo, organohaluro, nitro, anillo S-heterocíclico, tiofeno, anillo N-heterocíclico, pirrol, anillo O-heterocíclico, furano, epóxido, peróxido, ácido hidroxámico, imidazol y piridina.

Los ejemplos de los API preferidos incluyen, pero no se limitan a, compuestos activos poco solubles. Los ejemplos de compuestos poco solubles incluyen, pero no se limitan a: agentes antifúngicos como el itraconazol o un fármaco relacionado, tal como fluconazol, terconazol, ketoconazol y saperconazol; fármacos antiinfecciosos, tales como griseofulvina y compuestos relacionados (por ejemplo, griseoverdina); fármacos contra la malaria (por ejemplo, Atovaquona); inhibidores de proteínas cinasas tales como Afatinib, Axitinib, Bosutinib, Cetuximab, Crizotinib, Dasatinib, Erlotinib, Fostamatinib, Gefitinib, Ibrutinib, Imatinib, Zemurafenib, Lapatinib, Lenvatinib, Mubritinib o Nilotinib; moduladores del sistema inmunitario (por ejemplo, ciclosporina); fármacos cardiovasculares (por ejemplo, digoxina y espironolactona); ibuprofeno; esteroides o esteroides; fármacos del grupo que comprende el danazol, aciclovir, dapsona, indinavir, nifedipina, nitrofurantoina, fenitoína, ritonavir, saquinavir, sulfametoxazol, ácido valproico, trimetoprima, acetazolamida, azatioprina, ácido iopanoico, ácido nalidixico, nevirapina, praziquantel, rifampicina, albendazol, amitriptilina, artemeter, lumefantrina, clorpromazina, ciprofloxacino, clofazimina, efavirenz, iopinavir, ácido fólico, glibenclamida, haloperidol, ivermectina, mebendazol, niclosamida, pirantel, pirimetamina, vitamina retinol, sulfadiazina, triclabendazol y cinarizina.

La Solución B comprende preferentemente al menos uno de los siguientes solventes: agua, etanol, metanol, isopropanol, diclorometano acetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano, di-metil sulfóxido, di-metil formaldehído o di-metil acetamida.

50 En la invención, el uno o más solventes en la solución B pueden ser iguales o diferentes de los solventes en la Solución A, y si son dichos solventes diferentes pueden ser miscibles o inmiscibles entre sí.

La concentración de API en la solución B varía preferentemente de 0,01 al 100 % (p/p).

La solución B se prepara típicamente mediante el uso de un reactor con camisa y agitación, al añadir al menos un solvente y al menos un API al reactor. El orden de adición de los componentes no está restringido y puede ser de cualquier manera.

En un aspecto, si se desea, un API sólido puede ser alimentado de forma continua, por ejemplo, por un equipo de desplazamiento positivo, tal como un sistema de alimentación a base de husillo o un sistema neumático.

En un aspecto preferido, el API sólido se alimenta de forma continua, preferentemente mediante el uso de una tolva.

- 5 La microfluidización ocurre preferentemente en un sistema que comprende al menos una bomba intensificadora que puede mezclar y desplazar un líquido mezclado con otro líquido miscible o inmiscible, o alternativamente un líquido mezclado con un compuesto sólido, en al menos un microcanal o microrreactor. Se pueden usar dos o más microcanales o microrreactores si se desea.

Preferentemente, el microcanal o microrreactor es un reactor de flujo continuo, adecuadamente con una dimensión lateral igual o inferior a 1.000 micrómetros. La dimensión lateral puede ser igual o inferior a 200 micrómetros.

- 10 La presión hidrodinámica del procedimiento varía preferentemente de 1 bar a 1.500 bar, y puede variar adecuadamente de 250 a 1.000 bar.

En un aspecto preferido de la invención, la relación de flujo de alimentación de la solución A la solución B o API sólido varía de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 kg/kg. La relación de flujo de alimentación de la solución A y la cantidad de API añadida puede variar de 0,01 a 10 kg/kg.

- 15 La temperatura del procedimiento puede ser cualquier temperatura adecuada, teniendo en cuenta los componentes involucrados, y varía adecuadamente de 0 °C a 90 °C.

El aislamiento del complejo de la solución y/o la suspensión compleja puede ser por cualquier medio, pero preferentemente comprende una o más técnicas de secado. Una técnica de secado particularmente adecuada comprende el secado por pulverización.

- 20 En el procedimiento de la invención, el aislamiento del complejo de la solución y/o suspensión compleja puede ser un procedimiento por lotes o un procedimiento continuo.

En un aspecto preferido, el complejo se aísla en forma de polvo.

- 25 Se apreciará que los complejos producidos por el procedimiento de la invención pueden usarse en medicina, por ejemplo, como parte de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la invención proporciona este uso, o alternativamente un procedimiento caracterizado porque el complejo obtenido en solución y/o suspensión o en forma de polvo se usa con fines farmacéuticos.

En un aspecto preferido, la invención proporciona un procedimiento para preparar un complejo de al menos una ciclodextrina y al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende las etapas de

- a) Preparación de la Solución A con al menos una ciclodextrina en uno o más solventes;
- 30 b) Preparación de la solución B con al menos un API disuelto o suspendido. El solvente puede ser igual o diferente que la Solución A, y si es diferente puede ser miscible o inmiscible. Alternativamente, el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) se añade(n) en estado sólido por medio de un equipo de desplazamiento positivo, preferentemente una tolva y una alimentación de husillo;
- 35 c) La mezcla continua de las soluciones A y B o API en estado sólido mediante el uso de un sistema de microfluidización que comprende una bomba intensificadora que extrae y mezcla todos los componentes hacia la cámara de alta presión creando la cavitación y luego desplaza la mezcla hacia al menos un microcanal, formando una solución compleja;
- d) Opcionalmente, separar el complejo de la solución de forma continua o no continua mediante cualquier procedimiento de separación, tal como cristalización, filtración o secado; preferentemente secado por pulverización.
- 40

- 45 La presente invención presenta tiempos de complexación más bajos para la formación del complejo entre la ciclodextrina y el al menos un ingrediente farmacéutico activo lo que permite usar la presente invención para la fabricación continua de complejos de ciclodextrina debido a los altos niveles de mezclado y la generación espontánea de calor que sorprendentemente crean un alta concentración de un complejo deseado. Cuando se combina, por ejemplo, con secado por pulverización, es posible obtener un polvo que comprende el mismo complejo.

La presente invención también presenta un procedimiento para obtener el polvo con una concentración más alta del ingrediente farmacéutico activo que forma complejo con la ciclodextrina en menos tiempo que otros procedimientos conocidos.

- 50 Preferentemente, la presente invención permite la producción continua de complejos de ciclodextrina / ingrediente farmacéutico activo y su aislamiento continuo mediante el uso de secado por pulverización.

La presente invención comprende un sistema de microfluidización. El sistema de microfluidización generalmente consiste en una bomba intensificadora que puede mezclar y desplazar un líquido mezclado con otro líquido miscible o inmiscible, o alternatively un líquido mezclado con un compuesto sólido, hacia una combinación de microcanales. Un microcanal es típicamente un reactor de flujo continuo con dimensiones laterales menores de 1.000 μm .

5 Preferentemente, la presente invención usa dos configuraciones diferentes:

Configuración A que comprende:

- a) Un reactor para preparar la Solución A;
- b) Un equipo de desplazamiento positivo tal como una tolva y una alimentación de husillo para desplazar un API sólido al reactor a);
- 10 c) Una bomba intensificadora;
- d) Una combinación de al menos un microcanal.

Opcionalmente, un secador por pulverización y un ciclón para recoger el complejo en forma de polvo;

Configuración B

- a) Un reactor para preparar la Solución A;
- 15 b) Un reactor para preparar la Solución B;
- c) Una bomba intensificadora;
- d) Una combinación de al menos un microcanal.

Opcionalmente, un secador por pulverización y un ciclón para recoger el complejo en forma de polvo.

Breve descripción de las figuras

20 La Figura 1 muestra un diagrama de flujo esquemático del procedimiento de la presente invención.

La Figura 2 muestra un dibujo esquemático de la configuración A, donde a) es un reactor de mezcla, b) es un equipo de desplazamiento positivo, c) es una bomba intensificadora, d) una combinación de al menos un microcanal, e) es una cámara de secado y f) es un ciclón.

25 La Figura 3 muestra un dibujo esquemático de la configuración B, donde a) es un reactor de mezcla, b) es un segundo reactor de mezcla, c) es una bomba intensificadora, d) una combinación de al menos un microcanal, e) es una cámara de secado y f) es un ciclón.

La Figura 4 muestra una representación de la concentración del complejo formado frente al tiempo. La línea de puntos representa el procedimiento del ejemplo 1. La línea discontinua representa el procedimiento del ejemplo 2. La línea continua representa el procedimiento del ejemplo 3.

30 Descripción detallada de la invención

La presente invención presenta un procedimiento continuo o no continuo para la complexación de una ciclodextrina y al menos un ingrediente farmacéutico activo opcionalmente seguido por una etapa de secado. La etapa de secado puede ser, por ejemplo, un procedimiento de secado por pulverización, pero se pueden usar otros procedimientos de secado adecuados.

35 Más específicamente, la presente invención presenta un procedimiento continuo o no continuo (es decir, discontinuo) para la complexación de una ciclodextrina y al menos un ingrediente farmacéutico activo al mezclar una solución A que comprende al menos una ciclodextrina disuelta y una solución B que comprende al menos una API disuelta o suspendida o, alternatively, la API sólida alimentada por un equipo de desplazamiento positivo, preferentemente una tolva equipada con una alimentación de husillo, formando la corriente B. Luego, mediante el uso de una bomba intensificadora, extraer la corriente A y la corriente B y mezclar en la cámara de alta presión de la bomba causando cavitación y luego desplazar las corrientes mezcladas hacia al menos un microcanal, que crea una mezcla de alto cizallamiento, moler el API por cavitación, que produce espontáneamente calor debido a la fricción y que sorprendentemente produce una solución compleja que comprende una alta concentración del complejo. Si se combina con una etapa de secado por pulverización, la solución compleja obtenida se seca de forma continua o no continua produciendo el complejo de ciclodextrina y el ingrediente farmacéutico activo en forma de polvo.

40

45

La solución A comprende una solución con uno o más solventes, que se eligen preferentemente de, agua, etanol, metanol, isopropanol, diclorometano, acetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano, di-metil sulfóxido, di-metil formaldehído o di-metil acetamida. La solución A también comprende una o más ciclodextrinas disueltas o

ciclodextrinas sustituidas. Se puede usar cualquier ciclodextrina o ciclodextrina sustituida, y los compuestos preferidos incluyen, por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina, hidropropil-beta-ciclodextrina, metil - beta-ciclodextrina y/o maltosil - beta - ciclodextrina. Cualquier excipiente(s) farmacéutico(s) adecuado(s) también puede añadirse a la solución A con, por ejemplo, una concentración de 1 % (p/p) al 20 % (p/p).
 5 La concentración de una o más ciclodextrinas es preferentemente de 1 % (p/p) al 50 % (p/p). La solución A tiene un valor de pH que varía de 1 a 14, preferentemente de 6 a 8. La solución A se puede preparar, por ejemplo, mediante el uso de un reactor con camisa y agitación, al añadir el solvente al reactor y añadir la(s) ciclodextrina(s) al mismo reactor, seguido por el ajuste del pH. El orden de adición no está restringido y se puede hacer de cualquier manera.

La solución B comprende una solución o suspensión mediante el uso de uno o más solventes, que se eligen preferentemente de, agua, etanol, metanol, isopropanol, diclorometano, acetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano, di-
 10 metil sulfóxido, di-metil formaldehído o di-metil acetamida. La solución B también comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo (API) que puede estar disuelto, parcialmente disuelto o en suspensión en el solvente. El API está presente preferentemente en una concentración que varía de 0,01 % (p/p) a 100 % (p/p). Alternativamente, pueden usarse ingredientes farmacéuticos activos en su forma sólida. La solución B puede, por ejemplo, prepararse mediante
 15 el uso de un reactor con camisa y agitación donde, el solvente o solventes y el al menos un ingrediente farmacéutico activo se añaden al reactor. El orden de adición no está restringido y se puede hacer de cualquier manera.

Alternativamente, la al menos un API en forma sólida se puede añadir directamente a la mezcla. Preferentemente, el API en forma sólida se añade mediante un equipo de desplazamiento positivo, que comprende preferentemente una tolva o una alimentación de husillo o por medios neumáticos.

De acuerdo con la presente invención, existe una relación de flujo de alimentación óptima entre la Solución A y la Solución B. Por lo tanto, por ejemplo, un flujo de alimentación de la Solución A al sistema de microfluidización puede variar de 0,1 a 10 veces el flujo de alimentación de la Solución B al sistema de microfluidización. También se pueden
 20 usar relaciones de 0,5 a 5, o 0,5 a 3, o 1 a 3 (según la definición anterior).

Alternativamente, en la presente invención, existe una relación óptima entre la velocidad de flujo de alimentación de la solución A y la cantidad de API sólido añadido. Por lo tanto, por ejemplo, un flujo de alimentación de la Solución A al equipo microfluidico puede variar de 0,01 a 10 veces la cantidad de ingrediente farmacéutico activo sólido añadido. También se pueden usar relaciones de 0,1 a 10, o 0,1 a 5, o 0,5 a 3, o 1 a 3 (según la definición anterior).

De acuerdo con la presente invención, la mezcla de todos los compuestos y la complexación se realiza en un sistema de microfluidización. "Microfluidización" es un término que entienden los expertos en este campo. El término
 30 "microrreacción" se refiere a una tecnología que involucra reacciones físicas y/o químicas dentro de microrreactores, micromezcladores, microcanales o cualquier otro componente comprendido dentro del campo microfluidico. El término "microfluidización" abarca el procesamiento continuo de fluidos a través de estos microcanales, que implican un alto cizallamiento, cavitación y mezcla uniforme en el intervalo de meso y micromezclado. El sistema de microfluidización comprende, por ejemplo, una bomba intensificadora que extrae la corriente A y la solución B o el al menos un API en
 35 forma sólida, de forma continua o no (es decir, de forma discontinua), en la cámara de la bomba y luego empuja la mezcla de las corrientes a través del al menos un microcanal, lo que produce alta presión, generación espontánea de calor, fricción, cavitación, mezcla de alto cizallamiento a altos números de Reynolds y molido si el API está en estado sólido. Hemos encontrado que, sorprendentemente, se obtiene una alta concentración del complejo al final de la vía presurizada. La formación del complejo comprende la disolución del al menos un API y, en consecuencia, la inclusión en la cavidad del al menos una ciclodextrina. El número de microcanales no está limitado y puede ser al menos uno, pero preferentemente varía entre 1 y 10. Las dimensiones laterales de los microcanales son inferiores a
 40 aproximadamente 1.000 μm , y son preferentemente iguales o inferiores a aproximadamente 200 μm . La bomba crea presiones que van de 1 a 1.500 bar (¿podemos dar algunos sub-intervalos preferidos?), y la temperatura del líquido mezclado aumenta espontáneamente, lo que representa un aumento en la eficiencia ya que se gasta menos energía secando el líquido mezclado. Al final del procedimiento, se obtiene una solución con una alta concentración del complejo ciclodextrina / ingrediente farmacéutico activo en mucho menos tiempo que el informado anteriormente.

La solución obtenida puede, si se desea, alimentarse de forma continua o no continua a un secador por pulverización. Por ejemplo, el secador por pulverización puede estar equipado con una boquilla que atomiza la solución compleja en
 50 gotitas y un gas de secado que pasa con una velocidad de flujo de 1 a 2.000 Kg/h, y usar temperaturas que varían de 0 a 200 °C, para secar las gotas de la solución compleja en partículas sólidas que se recogen en un ciclón. Al final de la operación de secado por pulverización, se obtiene un polvo con un alto contenido del complejo de ciclodextrina / ingrediente farmacéutico activo.

La presente invención puede ser un procedimiento continuo o un procedimiento no continuo. Por ejemplo, en una realización no continua, la configuración A, la solución A y la solución B o el API sólido pueden premezclarse en un
 55 reactor, microfluidizarse y luego reciclarse de nuevo al mismo reactor que produce la solución compleja. Opcionalmente, la dicha solución compleja de esta realización se seca, por ejemplo mediante el uso de secado por pulverización o liofilización.

En una realización continua, por ejemplo, la configuración B, la presente invención divulga un procedimiento donde la solución A y la solución B o API sólida se microfluidizan produciendo la solución compleja. Opcionalmente, la dicha solución compleja se alimenta de forma continua a un secador continuo, por ejemplo, un secador por pulverización.

La presente invención tiene un alto rendimiento debido a la mayor cantidad de complejo sólido obtenido por tiempo de procedimiento. Esto se logra debido a la combinación de tres efectos principales: tiempos de disolución reducidos de los componentes en la solución A y la solución B; tiempos de complexación reducidos debido a los niveles aumentados de mezclado, molienda y temperatura espontánea que aumentan la concentración del complejo en la solución compleja; y, finalmente, opcionalmente la alimentación de forma continua de dicha solución compleja al secado por pulverización para obtener el complejo sólido.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Se añadieron 60 gramos de agua a un reactor con agitación. A este reactor se añadieron 40 gramos de sulfobutiléter-p- Ciclodextrina. La suspensión se agitó de forma continua hasta que se formó una solución transparente. Luego se añadió 1 gramo de un ingrediente farmacéutico activo (en este caso, se usó Itraconazol como fármaco modelo) a la dicha solución y se ajustó inmediatamente un temporizador. La suspensión formada se agitó de forma continua a 25 °C. Cada día, se filtraron 2 g de dicha suspensión y se analizaron por HPLC para determinar la concentración del complejo. Los resultados se muestran en la Figura 4 (línea de puntos).

Ejemplo 2:

Se añadieron 60 gramos de agua a un reactor con agitación. A este reactor se añadieron 40 gramos de sulfobutiléter-p- Ciclodextrina. La suspensión se agitó de forma continua hasta que se formó una solución transparente. Mediante el uso de la configuración A, se añadieron 10 gramos de un ingrediente farmacéutico activo (itraconazol) a la dicha solución y se ajustó inmediatamente un temporizador. La suspensión formada se alimentó a una bomba intensificadora a una presión de 550 bar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada 10 minutos, se filtró una muestra de 2 g de la suspensión y se analizó por HPLC para determinar la concentración del complejo. Después de 1h, la solución se secó por pulverización para producir un material en polvo. Los resultados se muestran en la Figura 4 (línea discontinua).

Ejemplo 3:

Se añadieron 60 gramos de agua a un reactor con agitación. A este reactor se añadieron 400 gramos de sulfobutiléter-p- Ciclodextrina. La suspensión se agitó de forma continua hasta que se formó una solución transparente. Mediante el uso de la configuración A, se añadieron 10 gramos de un ingrediente farmacéutico activo (itraconazol) a la dicha solución y se ajustó inmediatamente un temporizador. La suspensión formada se alimentó a una bomba intensificadora a una presión de 550 bar y a temperatura ambiente durante 3 horas. Cada 10 minutos, se filtró una muestra de 2 g de la suspensión y se analizó por HPLC para determinar la concentración del complejo. Después de 3h, la solución se secó por pulverización para producir un material en polvo. Los resultados se muestran en la Figura 4 (línea continua).

Ejemplo 4:

Se añadieron 60 gramos de agua a un reactor con agitación. A este reactor se añadieron 40 gramos de sulfobutiléter-p- Ciclodextrina. En otro reactor se añadieron 90 gramos de diclorometano. A este reactor se añadieron 10 gramos de un ingrediente farmacéutico activo (itraconazol). Ambas soluciones se agitaron de forma continua hasta que se formó una solución transparente. Mediante el uso de la configuración B, ambas soluciones se alimentaron a una bomba intensificadora con una relación de flujo de alimentación de 10 kg/kg de solución A por solución B, y se produjo una presión de 1.000 bar a una temperatura de 50 °C. La solución obtenida se muestreó para determinar la concentración del complejo. La solución se secó luego por pulverización para formar un material en polvo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un complejo de al menos una ciclodextrina y al menos un ingrediente farmacéutico activo que comprende las etapas de:
 - a. Preparar una primera solución (solución A) que comprende al menos una ciclodextrina y al menos un solvente;
 - 5 b. Preparar una segunda solución (solución B) que comprende al menos un API disuelto, parcialmente disuelto o suspendido;
 - c. Mezclar dicha solución A y solución B por medio de un sistema de microfluidización para producir una solución y/o suspensión de al menos uno de dichos complejos;
 - d. Aislar dicha solución y/o suspensión y/u opcionalmente secarla; y
 - 10 e. Recoger opcionalmente una forma en polvo del complejo.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento es un procedimiento por lotes o un procedimiento continuo.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la solución A comprende al menos una ciclodextrina que comprende cualquier grupo de sustitución y cualquier tamaño de cavidad, y/o un excipiente farmacéutico polimérico.
- 15 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la ciclodextrina es una o más de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, sulfobutiléter-beta-ciclodextrina, hidropropil-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina y/o maltosil - beta - ciclodextrinor
 en el que la ciclodextrina es sulfobutiléter - beta-ciclodextrina.
- 20 5. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende una o más de las siguientes características:
 - (i) en el que la solución A comprende al menos uno de los siguientes solventes: agua, etanol, metanol, isopropanol, diclorometano acetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano, di-metil sulfóxido, di-metil formaldehído o di-metil acetamida;
 - 25 (ii) en el que la concentración de ciclodextrina en la solución A varía de 1 al 50 % (p/p);
 - (iii) en el que un excipiente farmacéutico polimérico está presente en la solución A a una concentración de 1 al 20 % (p/p);
 - (iv) en el que el pH de la solución A varía de 1 a 14, opcionalmente
 en el que el pH es de 6 a 8.
- 30 6. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la solución A es preparado mediante el uso de un reactor con camisa y agitación, al añadir al menos un solvente al reactor y al menos una ciclodextrina al mismo reactor y/o al menos un excipiente farmacéutico polimérico al mismo reactor, seguido por el ajuste de pH, opcionalmente en el que el orden de adición de los componentes no está restringido y puede ser de cualquier manera.
- 35 7. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la solución B comprende al menos un API disuelto en uno o más solventes, parcialmente disuelto en uno o más solventes, o en suspensión en uno o más solventes, opcionalmente
 en el que el API o su derivado farmacéuticamente aceptable tiene al menos un grupo funcional seleccionado de: tioéter, alcohol, tiol, aldehído, cetona, tiocetona, éster nitrato, Ester fosfato, este tiofosfato, éster, tioéster, éster sulfato, ácido carboxílico, ácido fosfónico, ácido sulfónico, amida, amina primaria, amina secundaria, amoníaco, amina terciaria, imina, tiocianato, cianamida, oxima, nitrilo, diazo, organohaluro, nitro, anillo S-heterocíclico, tiofeno, anillo N-heterocíclico, pirrol, anillo O-heterocíclico, furano, epóxido, peróxido, ácido hidroxámico, imidazol y piridina.
- 40 8. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende una o más de las siguientes características:
 - (i) en el que la solución B comprende al menos uno de los siguientes solventes: agua, etanol, metanol, isopropanol, diclorometano, acetona, metil etil cetona, tetrahidrofurano, di-metil sulfóxido, di-metil formaldehído o di-metil acetamida;
 - 45 (ii) en el que el uno o más solventes en la solución B pueden ser iguales o diferentes de los solventes en la Solución A, y dichos diferentes solventes pueden ser miscibles o inmiscibles entre sí.

9. (iii) en el que la concentración de API en la solución B varía de 0,01 a 100 % (p/p).
10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la solución B es preparada mediante el uso de un reactor con camisa y agitación, al añadir al menos un solvente al reactor y al menos un API, que comprende opcionalmente una o más de las siguientes características:
- 5 (i) en el que el orden de adición de los componentes no está restringido y puede ser de cualquier manera; .
- (ii) en el que un API sólido es alimentado de forma continua por un equipo de desplazamiento positivo, tal como un sistema de alimentación a base de husillo o un sistema neumático, opcionalmente
- en el que el API sólido es alimentado de forma continua mediante el uso de preferentemente una tolva.
11. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la microfluidización ocurre en un sistema que comprende al menos una bomba intensificadora que puede mezclar y desplazar un líquido mezclado con otro líquido miscible o inmiscible, o alternativamente un líquido mezclado con un compuesto sólido, en al menos uno microcanal o microrreactor; opcionalmente que comprende una o más de las siguientes características:
- 10 (i) en el que el microcanal o microrreactor es un reactor de flujo continuo con una dimensión lateral igual o inferior a 1.000 micrómetros, opcionalmente
- 15 en el que la dimensión lateral es igual o inferior a 200 micrómetros;
- (ii) en el que la presión hidrodinámica del procedimiento varía de 1 bar a 1.500 bar, opcionalmente
- en el que la presión hidrodinámica del procedimiento varía de 250 a 1.000 bar.
12. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que comprende una o más de las siguientes características:
- 20 (i) en el que la relación de flujo de alimentación de la solución A a la solución B varía de 0,1 a 10 kg/kg;
- (ii) en el que la velocidad de flujo de alimentación de la solución A y la cantidad de API sólido añadido puede variar de 0,01 a 10 kg/kg;
- (iii) en el que la temperatura del procedimiento varía de 0 °C a 90 °C;
- 25 (iv) en el que el aislamiento del complejo de la solución y/o suspensión compleja comprende una o más técnicas de secado, opcionalmente
- en el que la técnica de secado comprende secado por pulverización.
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el aislamiento del complejo de la solución y/o suspensión compleja es un procedimiento por lotes o procedimiento continuo.
14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, en el que el complejo es aislado en forma de polvo.
- 30 15. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** el complejo obtenido en solución y/o suspensión o en forma de polvo es usado con fines farmacéuticos.

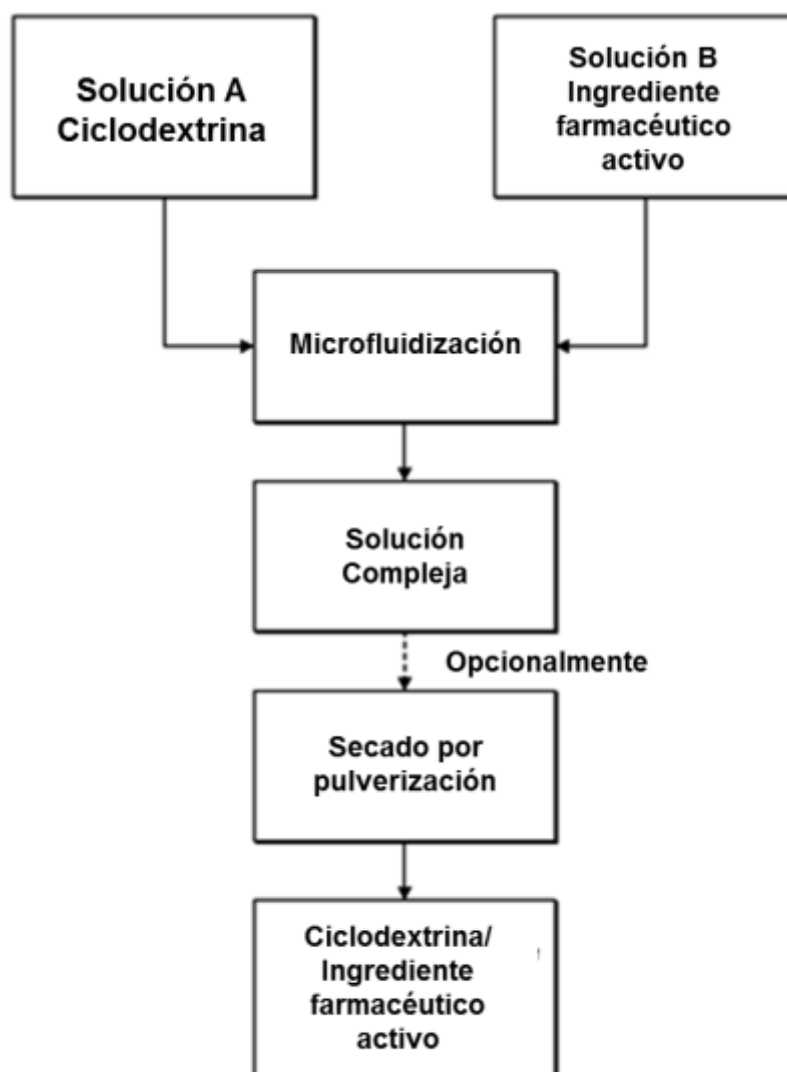


FIGURA 1

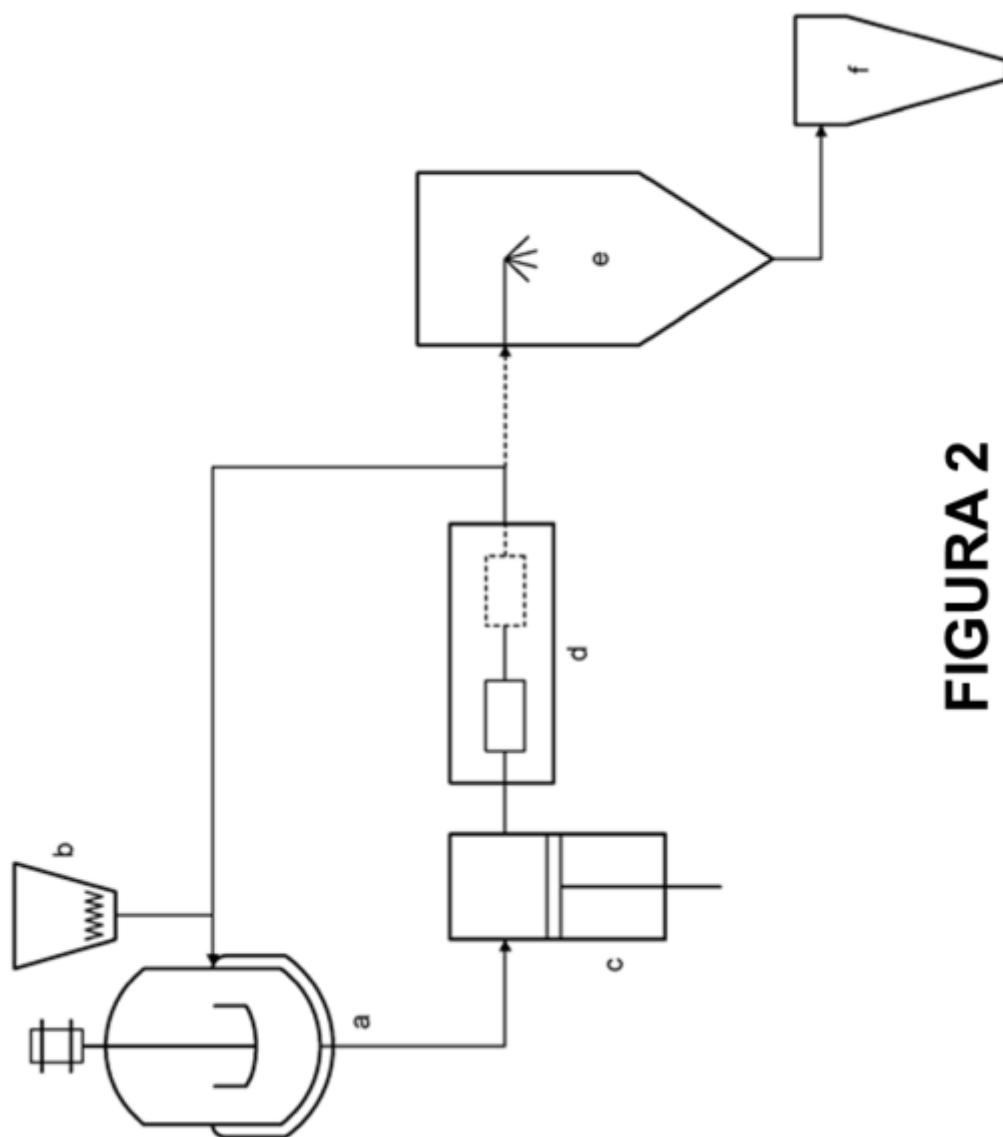


FIGURA 2

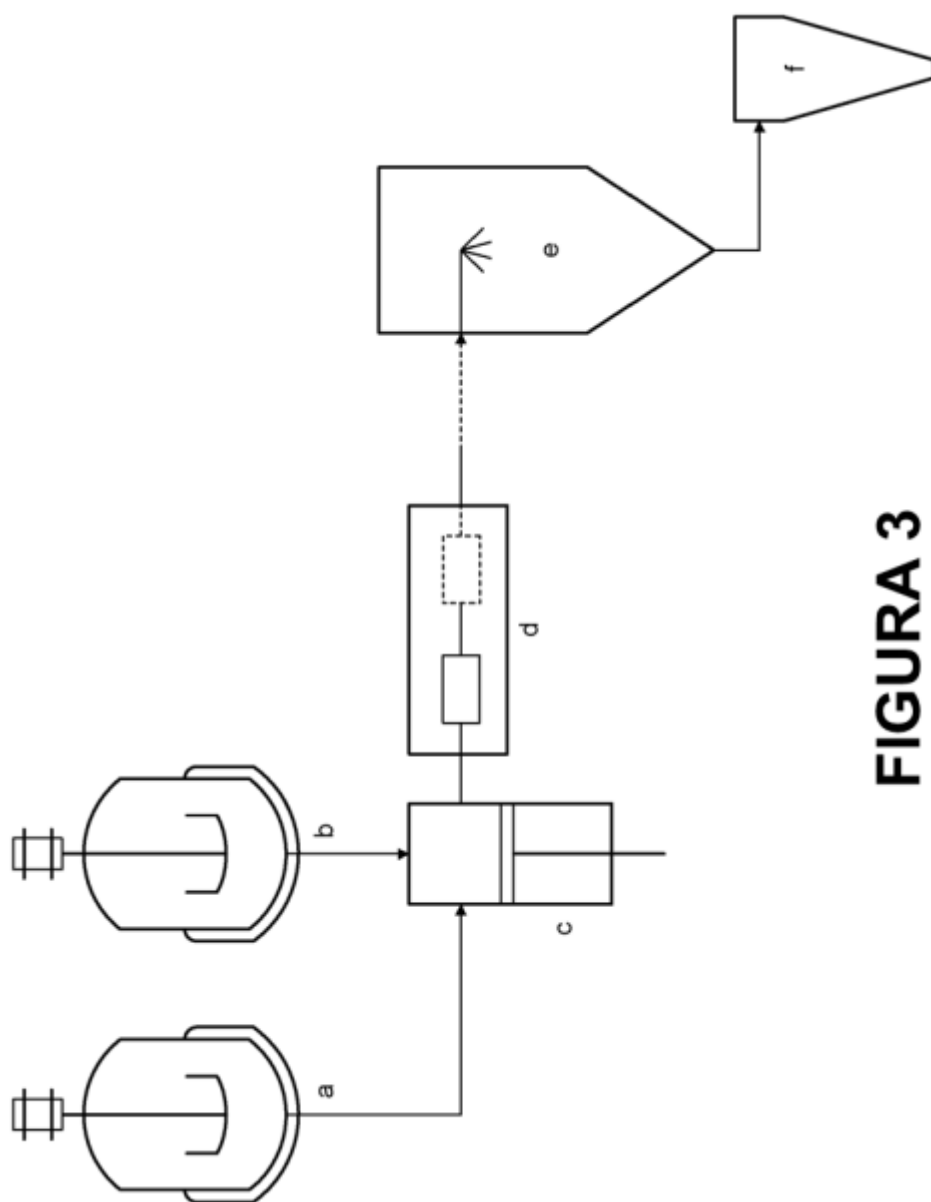


FIGURA 3

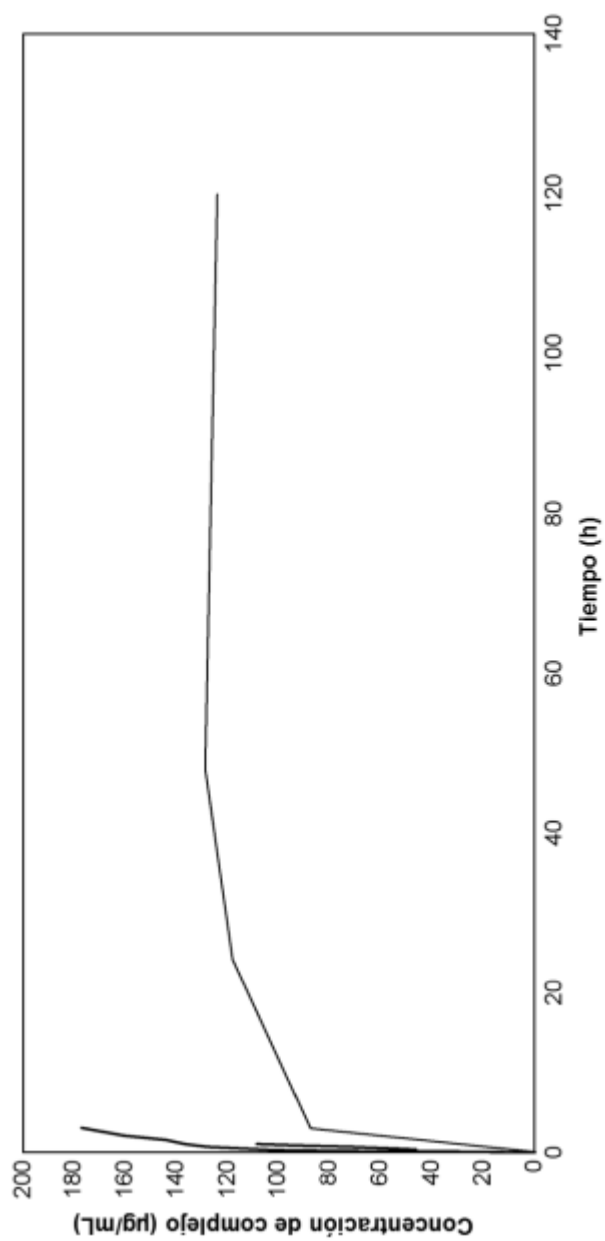


FIGURA 4

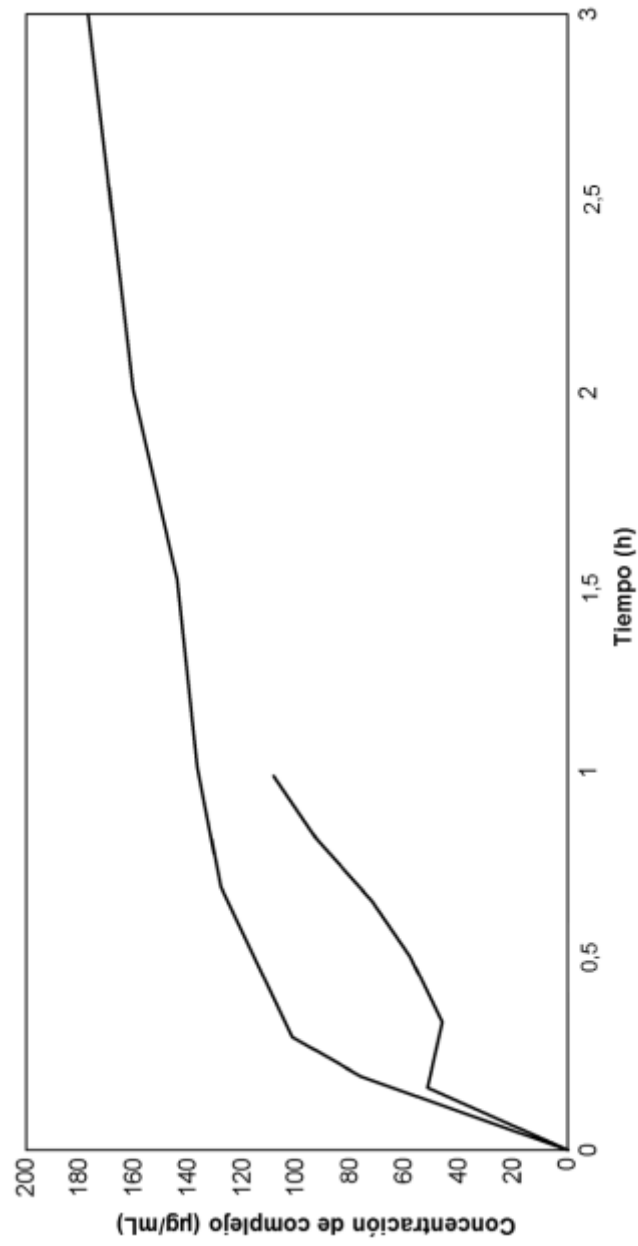


FIGURA 5