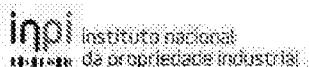


---

(11) Número de Publicação: **PT 108368 B**



(51) Classificação Internacional:

**A61K 9/14** (2006.01) **A61K 9/16** (2006.01)  
**B01F 3/00** (2006.01) **B01F 5/00** (2006.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

---

(22) Data de pedido: **2015.03.31**

(30) Prioridade(s):

(43) Data de publicação do pedido: **2016.09.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2018.10.30**  
**212/2018**

(73) Titular(es):

**HOVIONE FARMACIÊNCIA, S.A.**  
**SETE CASAS 2674-506 LOURES**

**PT**

(72) Inventor(es):

**MARCIO TEMTEM**  
**IRIS DUARTE**  
**TIAGO PORFÍRIO FONSECA**  
**JOÃO VICENTE**

**PT**

**PT**

**PT**

**PT**

(74) Mandatário:

**(54) Epígrafe: PRODUÇÃO CONTÍNUA DE PARTÍCULAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIVULGA UM MÉTODO PARA PRODUZIR, EM MODO CONTÍNUO, MICRO E/OU NANOPARTÍCULAS DE COMPONENTE ÚNICO OU MULTI-COMPONENTE, TAIS COMO PARTÍCULAS DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS OU CO-CRISTAIS. O MÉTODO CONTÍNUO COMPREENDE OS PASSOS DE 1. PREPARAR UMA PRIMEIRA SOLUÇÃO QUE COMPREENDE PELO MENOS UM COMPONENTE E PELO MENOS UM SOLVENTE E UMA SEGUNDA SOLUÇÃO QUE COMPREENDE PELO MENOS UM ANTI-SOLVENTE DE PELO MENOS UM COMPONENTE COMPREENDIDO NA PRIMEIRA SOLUÇÃO, 2. MISTURAR A REFERIDA PRIMEIRA SOLUÇÃO E A REFERIDA SEGUNDA SOLUÇÃO, POR MEIO DE MICROFLUIDIZAÇÃO PARA PRODUZIR UMA SUSPENSÃO POR PRECIPITAÇÃO OU CO-PRECIPITAÇÃO, 3. ALIMENTAR A REFERIDA SUSPENSÃO A UM SISTEMA DE FILTRAÇÃO PARA SE OBTER UMA CORRENTE DE CONCENTRADO, 4. ALIMENTAR A REFERIDA CORRENTE DE CONCENTRADO A UM SECADOR POR ATOMIZAÇÃO; 5. ATOMIZAR A REFERIDA CORRENTE DE CONCENTRADO UTILIZANDO PELO MENOS UM ATOMIZADOR; 6. SECAGEM DA REFERIDA CORRENTE DE CONCENTRADO ATOMIZADA PARA SE OBTEREM PARTÍCULAS, 7. RECOLHER AS REFERIDAS PARTÍCULAS. PARTÍCULAS DE COMPONENTE ÚNICO OU PARTÍCULAS DE MULTI-COMPONENTE, PARTÍCULAS DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS, PARTÍCULAS DE CO-CRISTAIS E AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SÃO TAMBÉM DIVULGADAS.

## Resumo

### Produção contínua de partículas

5 A presente invenção divulga um método para produzir, em modo contínuo, micro e / ou nanopartículas de componente único ou multi-componente, tais como partículas de dispersões sólidas amorfas ou co-cristais. O método contínuo compreende os passos de 1. preparar uma primeira  
10 solução que compreende pelo menos um componente e pelo menos um solvente e uma segunda solução que compreende pelo menos um anti-solvente de pelo menos um componente compreendido na primeira solução, 2. misturar a referida primeira solução e a referida segunda solução, por meio de  
15 microfluidização para produzir uma suspensão por precipitação ou co-precipitação, 3. alimentar a referida suspensão a um sistema de filtração para se obter uma corrente de concentrado, 4. alimentar a referida corrente de concentrado a um secador por atomização; 5. atomizar a  
20 referida corrente de concentrado utilizando pelo menos um atomizador; 6. secagem da referida corrente de concentrado atomizada para se obterem partículas, 7. recolher as referidas partículas. Partículas de componente único ou partículas de multi-componente, partículas de dispersões sólidas amorfas, partículas de co-cristais e as composições farmacêuticas são também divulgadas.  
25

## Descrição

### Produção contínua de partículas

5

#### Domínio da invenção

A presente invenção descreve uma abordagem em modo contínuo para a produção de partículas com ingredientes ativos farmacêuticos (APIs), excipientes ou combinações de 10 APIs e excipientes (por exemplo, co-cristais e dispersões sólidas amorfas). A presente invenção utiliza a precipitação controlada para promover o contacto e /ou a interação molecular entre as correntes de solvente e anti solvente. Além disso, a presente invenção descreve um 15 método contínuo de separação através da combinação de uma unidade de filtração e um secador por atomização. O sistema de filtração foi concebido para aumentar a concentração de sólidos e, por conseguinte, a produtividade do processo, tornando a presente invenção 20 aplicável à produção em grande escala. A presente invenção está no domínio técnico dos métodos para produzir partículas de componente único ou multi-componente (por exemplo, co-cristais e dispersões sólidas amorfas) de forma amorfa ou cristalina, com tamanhos de partícula na 25 micro e / ou nano-escala.

#### Descrição do estado da arte

O atual portfólio de produtos farmacêuticos em desenvolvimento é composto por novas moléculas com 30 propriedades físico-químicas pobres, que normalmente se traduzem em problemas de solubilidade. A fraca solubilidade é uma das principais preocupações na

administração de fármacos pela via oral, principalmente porque limita a biodisponibilidade. É conhecido pelos entendidos na matéria que a taxa de dissolução pode ser melhorada aumentando a área de superfície das partículas s por meio de redução de tamanho de partícula.

A maioria dos métodos de redução de tamanho de partícula depende de uma abordagem descendente (top-down), em que as partículas maiores são mecanicamente processadas. Nestes 10 métodos o tamanho de partícula é reduzido por impacto, pelo que pode apresentar impurezas e limita a flexibilidade de controlar a morfologia das partículas. O estado da arte atual compreende várias técnicas para reduzir o tamanho de partícula, tais como moagem a jacto 15 (jet milling), microfluidização, mistura de alta tensão de corte (high shear mixing) e moagem em moinhos de bolas (ball milling). No caso dos métodos por via húmida, as partículas processadas em suspensão podem ser secas utilizando um método conhecido para se obter um pó.

20

A patente WO 2011/131947 descreve uma abordagem descendente em que do tamanho de partícula desejado é conseguido seguindo uma abordagem de várias etapas. Em primeiro lugar, o API é suspenso num solvente, no qual é 25 insolúvel, seguidamente o tamanho de partículas do API é reduzido por cavitação e, em seguida, preferencialmente, as partículas são secas por secagem por atomização para se obter o produto como um pó seco (este método é referidos pelos seus inventores como "Wet Polishing").

No domínio das tecnologias de abordagem descendente, o estado da técnica inclui alguns exemplos de utilização de membranas seguida por secagem por atomização. A patente WO 2013/144554 descreve um método para a produção de 5 partículas com uma reduzida distribuição de tamanho de partícula. O método descrito compreende submeter uma suspensão de partículas de APIs, produtos intermediários de API, excipientes ou medicamentos a um passo de redução de tamanho de partícula ou a um passo de aumento de 10 tamanho de partícula, e de alimentar as referidas partículas a um sistema de separação por membrana para separar as referidas partículas de acordo com o tamanho. Quaisquer partículas que não cumprem os critérios de 15 dimensão (corrente de permeado) são recicladas para a etapa de redução de tamanho de partícula ou a um passo de aumento de tamanho de partícula. As partículas que satisfazem os critérios de tamanho (corrente de filtrado) pode ser isolado por secagem por atomização.

20 No entanto, a moagem de partículas de API para um tamanho inferior à micro-escala é extremamente difícil com os métodos de abordagem descendente. Estes métodos são muito consumidores de energia e de tempo, e consequentemente propensos a produzir domínios amorfos, o que torna difícil 25 controlar a forma cristalina e a estabilidade do API.

Os métodos alternativos de redução de tamanho de partícula incluem abordagens ascendentes (bottom-up) na qual o controlo de propriedades da partícula (tamanho, densidade, morfologia, forma polimórfica, cristalinidade, etc) é 30 conseguido por começar a nível molecular com os

componentes em solução. Um exemplo é a precipitação por anti-solvente líquido, que utiliza um sistema adequado de solvente / anti-solvente para permitir a formação de partículas por meio de cristalização e / ou precipitação.

5 Precipitação por anti-solvente líquido tem sido utilizada na produção de partículas de apenas-API, co-cristais ou dispersões sólidas amorfas.

O estado da técnica inclui vários métodos para controlar a precipitação por anti-solvente líquido para os compostos farmacêuticos ou intermediários. Chan et al. (Advanced Drug Delivery Reviews, 2011, 63, 406-416), D'Addio et al. (Advanced Drug Delivery Reviews, 2011, 63, 417-426) e Thorat et al. (Chemical Engineering Journal, 2012, 181-182, 1-34) revelaram a utilização de jatos confinados de líquidos em colisão (confined liquid impinging jets), misturadores de vórtice com multi-entrada, tecnologias de fluidos supercríticos, ultra-sons ou misturadores estáticos para controlar a supersaturação e precipitação.

20 No entanto, algumas destas tecnologias introduzem desafios relevantes no aumento de escala (scale-up) para a produção em grande escala. Vários processos a jusante para remover o solvente utilizado na precipitação por anti-solvente líquido são também discutidos pelos autores destes artigos, processos como secagem por atomização, lyophilização ou filtração. Por exemplo, Thorat et al. relata que a remoção de solventes em grande escala de produção é um desafio. Isto é principalmente devido à grande quantidade de anti solvente necessário.

Zhang et al. (International Journal of Pharmaceutics, 2011, 63, 106-113) descrevem a produção de atorvastatina de cálcio amorfa por processos de precipitação por anti-solvente líquido e secagem por atomização. O método 5 descrito compreende a preparação de uma solução de metanol com atorvastatina de cálcio seguida por filtração a fim de remover impurezas de forma particulada. Hidroxipropilmetylcelulose é dissolvida em água e a solução é utilizada como anti-solvente. Ambas as correntes 10 de solventes e anti-solvente são misturadas, sob agitação, produzindo de uma suspensão, que é alimentada a um secador por atomização laboratorial. Shah et al. (International Journal of Pharmaceutics, 2012, 438, 53-60) também 15 descrevem um método semelhante para a produção de dispersões sólidas amorfas de compostos fracamente solúveis que não podem ser processados por abordagens tradicionais, tais como secagem por atomização e extrusão a quente. O método referido compreende a preparação de uma solução de um API e um polímero iônico, seguido por co- 20 precipitação em meio aquoso. O solvente é removido por lavagem e o co-precipitado é isolado por filtração seguido por secagem num forno de ar forçado ou secador de leito fluidizado. Wang et al. (International Journal of Pharmaceutics, 2013, 450, 311-322) relataram a produção de 25 co-cristais de carbamazepina-sacarina pela adição de anti-solvente de uma solução contendo o API e o coformador, sob agitação contínua. A solução foi filtrada e seca de modo a isolar o produto.

Embora os métodos acima mencionados serem adequados para produzir e isolar partículas de multi-componente na forma amorfa e cristalina, são limitados pela falta de controlo da mistura do solvente e do anti-solvente, e, consequentemente, a falta de controlo do crescimento e do tamanho de partícula. Além disso, é conhecido pelos peritos na matéria que a filtração completa de uma suspensão produz um bolo e promove a aglomeração das partículas e, por conseguinte, a criação de grumos. Assim, os métodos compreendendo a filtração completa de uma suspensão são problemáticos.

A presente invenção proporciona um novo método de produção contínua, que faz uso de uma tecnologia de micro-reação para controlar a precipitação. As vantagens desta tecnologia incluem a capacidade de se conseguir uma mistura homogénea e rápida de dois ou mais fluidos, permitindo assim o controlo de propriedades das partículas (por exemplo, tamanho, densidade, morfologia, forma polimórfica, cristalinidade, etc).

No domínio da tecnologia de micro-reação, o estado da arte inclui vários exemplos relacionados com engenharia de partículas. A patente US 2009/0269250 descreve um aparelho que facilita o contacto e interação molecular dentro de uma câmara de reação definida. Com este método, os inventores foram capazes de produzir uma nano-suspensão de norfloxacina com um tamanho de partícula na gama submicrónica. No aparelho descrito na US 2009/0269250, o solvente e o anti-solvente são alimentados separadamente a

uma bomba intensificadora a um caudal controlado, a fim de alimentar as câmaras de micro-reação e produzir a nano-suspensão. Um dos desafios associados com este método é o facto de, após a precipitação estar completa, a concentração de sólidos é baixa tendo em conta as proporções entre solvente e anti-solvente, o que resulta em processos de isolamento dispendiosos. Além disso, a patente WO 2016/016665 descreve uma abordagem ascendente para produzir nanopartículas amorfas através de precipitação controlada de solventes usando a tecnologia micro reação. Esta abordagem também resulta numa baixa concentração de sólidos após a precipitação.

Os métodos típicos de estabilização das partículas em suspensão incluem a adição de agentes tensioativos na suspensão. No entanto, esta abordagem não é sempre eficaz ou recomendada por causa do impacto que os tensioativos podem ter na qualidade do produto. A presente invenção tem como objetivo contornar os inconvenientes associados à adição de agentes tensioativos, utilizando uma nova configuração, minimizando o envelhecimento, visando a produção contínua de partículas, seguido pelo isolamento imediato das partículas. A presente invenção descreve uma abordagem contínua de separação para ultrapassar os desafios com estabilidade intermédia dos materiais amorfos e reduzir a necessidade de grandes quantidades de excipientes a ser utilizado para estabilizar os materiais produzidos.

A presente invenção proporciona uma nova abordagem para resolver os problemas associados com a técnica anterior por:

- i) proporcionar uma nova abordagem para a separação durante o isolamento de materiais produzidos por precipitação ou co-precipitação;
- 5 ii) permitir um melhor controlo das características das partículas;
- iii) redução da utilização de agentes tensioativos em formulações,
- 10 iv) apoiar a produção contínua de partículas de apenas- API, partículas de excipiente ou partículas que compreendem combinações de APIs e excipientes (por exemplo, co-cristais ou dispersões sólido amorfo) com tamanhos de partícula na micro e / ou nano-escala, e
- 15 v) sendo escalável para a produção em grande escala.

#### Sumário da invenção

De acordo com um aspeto da presente invenção, é proporcionado um método para produzir continuamente partículas de componentes único e/ou partículas de multi-componente compreendendo os passos de:

- preparar uma primeira solução que compreende pelo menos um componente e pelo menos um solvente, e uma segunda solução que compreende pelo menos um anti-solvente de pelo menos um componente compreendia na primeira solução;
- misturar a referida primeira solução e a referida segunda solução, por meio de um micro-reactor ou microfluidização para produzir uma suspensão por precipitação ou co-precipitação;

- alimentar a referida suspensão para um sistema de filtração para se obter uma corrente de concentrado;
- alimentar a referida corrente de concentrado para um secador por atomização;
- 5 - atomizar a referida corrente de concentrado usando pelo menos um atomizador;
- secagem da referida corrente de concentrado atomizada para se obter partículas; e
- recolher as referidas partículas.

10

Outros aspectos da invenção referem-se a partículas de componente único, partículas multi-componente, partículas de dispersões sólidas amorfas e partículas de co-cristais que podem ser obtidas pelo método da presente invenção, e  
15 composições farmacêuticas compreendendo as referidas partículas de componente único, partículas multi-componente, partículas de dispersões sólidas amorfas e partículas de co-cristais.

20 Descrição das figuras

A Figura 1 é um diagrama de uma forma de realização do método da presente invenção.

A Figura 2 mostra os difratogramas de XRPD e intensidade  
25 normalizada (I) de A) co-cristais de carbamazepina-sacarina, B) sacarina, C) carbamazepina.

A Figura 3 mostra uma imagem SEM de partículas de co-cristal de carbamazepina-sacarina produzidas de acordo com  
30 uma forma de realização do método da presente invenção.

A Figura 4 é um diagrama de uma forma de realização do método da presente invenção, que compreende uma bomba para alimentar a suspensão produzida para o sistema de filtração.

5

A Figura 5 mostra imagens SEM das partículas de fluticasona propionato produzidas em conformidade com uma forma de realização do método da presente invenção (ContínuoA - A), das partículas de fluticasona propionato produzidos através de um processo descontínuo de co-precipitação seguida de secagem por atomização (DescontínuoB - B) e partículas de fluticasona propionato estabilizadas com um agente tensioativo produzidas por um processo descontínuo de co-precipitação seguida de secagem por atomização (DescontínuoC - C).

A Figura 6 é um diagrama de uma forma de realização do método da presente invenção, que compreende uma bomba para alimentar a suspensão produzida para o sistema de filtração e uma corrente de recirculação.

A Figura 7 é uma imagem SEM de partículas propionato de fluticasona produzidas em conformidade com uma forma de realização do método da presente invenção.

25 Descrição detalhada da invenção

Embora os métodos descritos no estado da técnica para a produção de partículas com tamanhos de partícula na micro e / ou nano-escala já tenha combinado a precipitação por anti-solvente líquido e secagem por atomização (ver Zhang et al., supra discutido), estes dois passos de processo

foram operados em modo descontínuo. A combinação de precipitação por anti-solvente líquido e secagem por atomização sob a forma de um processo contínuo é complexo por causa das diferenças nos caudais para a mesma escala.

5 Por exemplo, à escala laboratorial, um micro-reator a ser utilizado para a precipitação por anti-solvente líquido pode ter um caudal de 20 - 30 kg / h e um secador de atomização pode ter caudal de 1 kg / h.

10 Além disso, o funcionamento de um secador por atomização diretamente a partir de precipitação por anti-solvente líquido diminui a eficiência do ciclone e consequentemente, o rendimento do processo, devido à baixa carga sólida à entrada do ciclone resultante do baixo teor

15 de sólidos na suspensão resultante de precipitação por anti-solvente líquido. Os inventores da presente invenção superaram este problema ao alimentar da suspensão a um sistema de filtração para se obter uma corrente de concentrado antes de alimentar a corrente de concentrado a

20 um secador por atomização. No entanto, a adição de um passo adicional para um método para a produção de partículas com tamanhos de partícula na micro e / ou nano-escala é contra-intuitivo uma vez que a adição de uma etapa adicional aumenta o tempo de residência, o que seria

25 esperado para aumentar o tamanho de partícula.

Por conseguinte, os inventores da presente invenção tinham para ultrapassar os desafios técnicos para estabelecer o método contínuo da presente invenção.

Comparado com os métodos do estado da técnica, as vantagens da presente invenção incluem:

- + As condições (por exemplo, energia de mistura, rácio de solvente / anti-solvente) podem ser manipuladas para 5 atingir as propriedades de partícula desejadas (por exemplo, tamanho de partícula, densidade, morfologia, forma polimórfica, cristalinidade, etc). Em particular, as condições do passo de precipitação ajudam a determinar o produto formado e as propriedades das partículas 10 recolhidas.
- + As partículas suspensas obtidas estão consistentemente num estado sólido cristalino, por exemplo, no caso de uma partícula de apenas-API ou um co-cristal ou de forma consistente num estado sólido amorfo, 15 por exemplo, no caso de uma dispersão sólida amorfa.
- + O tamanho das partículas obtidas está dentro da micro e / ou nano-escala, evitando o processamento sequencial que pode levar a mudanças de estado sólido (por exemplo, moagem).
- 20 + O método inclui um passo de concentração para aumentar a percentagem de sólidos, diminuindo os custos e as exigências de energia durante o isolamento.
- + O isolamento das partículas é realizado por secagem por atomização, contribuindo assim para evitar alterações 25 nas propriedades das partículas.
- + A forma e a morfologia das partículas podem ser ainda controladas por meio dos parâmetros do processo de secagem, tal como o perfil de temperatura utilizado.

- + O controlo do tamanho de partícula na micro e / ou nano-escala pode ser conseguido sem a utilização ou com utilização limitada de agentes tensioativos ou polímeros.
- O método é adequado para se obter o produto na forma de partículas.
- + O método é realizado de forma contínua.
- + O método é facilmente escalável.

10 O termo "dispersão sólida amorfa" é definido como a dispersão de, pelo menos, um API em uma matriz, no estado amorfo. A matriz pode compreender polímeros amorfos ou cristalinos, agentes tensioativos ou uma mistura de ambos. O termo "apenas-API" é definido como partículas que compreendem pelo menos um API na ausência de excipientes. 15 As partículas de apenas-API podem estar na forma cristalina ou amorfa.

20 O termo "co-cristal" é definido como um cristal multicomponente de, pelo menos, duas moléculas combinadas numa proporção estequiométrica, em que uma é o API e o outro o coformador, com as duas moléculas a serem ligadas por meio de ligações de hidrogénio, interações de van der Waals ou interações n-n. O coformador pode ser outro API ou um excipiente, vitaminas ou aminoácidos farmacêuticos.

25

O termo "pureza de co-cristal" é definido como uma medida da percentagem de conversão, de tal modo que uma percentagem de conversão de menos de 100% significa que outros reagentes (por exemplo, API e / ou excipientes) ou 30 outras formas (por exemplo, formas amorfas) estão

presentes no produto final, como impurezas. Por exemplo, uma pureza de co-cristal de 75% significa que 75% das partículas multi-componente formadas compreendem o cristal multi-componente desejado descrito no parágrafo acima e 5 25% das partículas multi-componente formados compreendem impurezas sob a forma de APIs, excipientes ou formas amorfas.

Numa forma de realização preferencial, o solvente e o 10 anti-solvente são selecionados de acordo com a solubilidade do componente, e.g. API, e se aplicável, excipiente ou excipientes de interesse.

O termo "solvente", de acordo com a presente invenção é um 15 solvente ou mistura de solventes em que o componente, e.g. API, e se for o caso, o excipiente ou excipientes de interesse são solúveis.

O termo "anti-solvente", de acordo com a presente invenção 20 é um solvente ou uma mistura de solventes em que o componente, por exemplo API, e se for o caso, o excipiente ou excipientes de interesse, mostram uma solubilidade substancialmente inferior quando comparada com o "solvente". De um modo preferido, o API e, se for o caso, 25 o excipiente ou excipientes de interesse, são substancialmente insolúveis ou insolúveis no "anti-solvente". Também pode ser desejável adicionar um agente de ajuste de pH à solução de "anti-solvente", tal como hidróxido de sódio, ácido clorídrico, tampão tris ou 30 citrato, acetato, lactato, meglumina ou semelhantes.

Também pode ser desejável ajustar a temperatura da mistura de anti-solvente.

No contexto de solventes e anti-solventes, o termo "solúvel" significa que de 10 a 30 partes de solvente é necessário para dissolver 1 parte de soluto, o termo "substancialmente menor solubilidade" significa, que 100 a 1000 partes de solvente é necessário para dissolver 1 parte soluto, o termo "substancialmente insolúvel" significa que de 1000 a 10.000 partes de solvente é necessário para dissolver 1 parte de soluto, e o termo "insolúvel" significa que mais de 10.000 partes de solvente é necessário para dissolver 1 parte de soluto.

Além disso, nestas definições, os termos "partes de solvente" e "parte de soluto" referem-se ao volume apropriado de solvente em mililitros por grama de soluto.

No caso de partículas multi-componente, o termo "excipiente" pode ser qualquer composto farmacêutico, tais como polímeros, agentes tensioativos, modificadores de superfície, açúcares, aminoácidos.

A primeira solução usada no método da presente invenção pode compreender, pelo menos, um API, ou pode compreender zero, um ou mais de um excipientes, ou, o mesmo pode compreender, pelo menos, um API e zero, um ou mais de um excipientes.

A segunda solução usada no método da presente invenção pode compreender, pelo menos, um API, ou pode compreender zero, um ou mais de um excipientes, ou, o mesmo pode

compreender, pelo menos, um API e zero, um ou mais de um excipientes.

De preferência, a concentração de sólidos na primeira e 5 segunda soluções é na gama de, mas não limitado a, de 1 a 30% (peso / peso).

O termo "micro-reação" refere-se a uma tecnologia que envolve as reações físicas e / ou químicas dentro de 10 micro-reatores, micro-misturadores, micro-canais ou qualquer outro componente compreendido dentro do domínio dos micro-fluídos. O termo "microfluidização" engloba o processamento contínuo de fluido através desses micro-canais, envolvendo elevada tensão de corte, cavitação e a 15 mistura uniforme na escala de meso- e micro-mistura.

De preferência, no caso de partículas multi-componente, a proporção de, pelo menos, um API para um ou mais de um excipiente varia desde 95 a 5% (peso / peso) para 5 a 95% 20 (peso / peso).

A primeira e segunda solução podem compreender agentes tensioativos aniónicos, agentes tensioativos catiónicos e agentes tensioativos não iónicos. De um modo preferido, o 25 termo "tensioativo" é utilizado para descrever um composto químico que diminui a tensão de superfície (ou tensão interfacial) entre dois líquidos, ou entre um líquido e um sólido, por conseguinte, agentes tensioativos também são conhecidos como modificadores de superfície. Os agentes 30 tensioativos podem atuar como detergentes, agentes

molhantes, emulsionantes, agentes formadores de espuma, e / ou dispersantes.

Um diagrama do método da presente invenção é representado 5 na Figura 1.

Numa forma de realização preferida do passo de mistura / precipitação, a mistura ocorre sob condições controladas utilizando um micro-reator (21) para produzir uma 10 suspensão. O micro-reator facilita altamente o contacto / interação molecular dentro de uma câmara de reação definida ou micro-canais para formar uma suspensão (12) por precipitação ou co-precipitação das substâncias nas duas soluções.

15

As soluções podem ser continuamente bombeadas para dentro da câmara de reação, onde são misturadas e permitindo-se a reação.

20 De preferência, a câmara de reação comprehende um ou mais canais de diâmetro e tamanho bem definidos. De preferência, o diâmetro dos canais está na gama de 10 micrómetros a 400 micrómetros. Mais preferencialmente, o diâmetro está na gama de 50 micrómetros a 200 micrómetros. 25 Em formas de realização que utilizam mais do que um micro-reator, os micro-reatores podem estar dispostos em série ou em paralelo.

As soluções são bombeadas continuamente para a câmara de 30 reação, onde são misturadas permitindo-se a reação (reação

de fluxo contínuo). O micro-reactor (21) pode ser um reator de fluxo contínuo.

A primeira solução (11) e uma segunda solução (10) são alimentadas a uma ou mais bombas intensificadores (20) a velocidades individualmente controladas. A interação entre os componentes presentes na primeira e segunda soluções é substancialmente impedida antes da pressurização com as bombas intensificadoras, controlando, por exemplo, razões de mistura, e a pressão do processo.

A razão de anti-solvente para solvente é dependente das características dos solventes e dos componentes presentes na primeira e segunda soluções, tais como a capacidade de sobressaturação dos solventes e a velocidade de precipitação dos componentes. A razão deve ser otimizada para controlar as características de partícula (por exemplo, tamanho de partícula, densidade, morfologia, forma polimórfica, cristalinidade, etc). Numa forma de realização preferida, a razão de anti-solvente para solvente pode variar de entre 1:1 a 40:1, opcionalmente entre 1:1 a 1:25.

Seguidamente, a primeira solução (11) e a segunda solução (10) são pressurizadas numa corrente combinada com uma ou mais bombas intensificadoras (20) para o micro-reactor (21), fazendo com que os componentes presentes na primeira e segunda soluções interajam dentro do micro-reactor a um nível de escala nano. A seleção da razão de mistura, a

pressão do processo e concentração de sólidos deve ser otimizada para alcançar o tamanho de partícula desejado.

A primeira solução pode ser combinada com a segunda solução, a uma pressão suficiente para provocar a interação de pelo menos um componente, pelo menos um solvente, pelo menos um anti-solvente e quaisquer reagentes adicionais presentes nas soluções; e alimentada a um ou mais canais num micro-reactor de tal modo que o pelo menos um componente, pelo menos um solvente, pelo menos um anti-solvente e quaisquer reagentes adicionais presentes nas soluções reagam para formar uma suspensão de partículas por precipitação ou co- precipitação.

A pressão pode estar na gama de desde 1 bar a 3500 bar, opcionalmente desde 20 a 3500 bar, a partir de 100 a 3000 bar, ou desde 300 bar a 2500 bar.

No passo seguinte, a suspensão (12) é alimentada a um sistema de filtração (22) para aumentar a concentração de sólidos e se obter uma corrente de concentrado (14). Uma bomba pode ser utilizada para transportar a suspensão a partir do pelo menos um micro-reactor para o sistema de filtração. De preferência, o sistema de filtração (22) compreende um sistema de filtração de fluxo tangencial, um sistema de filtração de fluxo cruzado (cross-flow) ou qualquer outro sistema semelhante conhecido pelos peritos na matéria que permite a concentração contínua de uma suspensão por filtração, microfiltração, ultrafiltração, diafiltração ou nanofiltração. Nas formas

de realização em que o sistema de filtração compreende pelo menos um sistema de membrana de fluxo cruzado, o tamanho de poro das gamas de membrana pode variar de 1 nanómetros a 100 micrómetros, de preferência, de 10 5 nanómetros a 1 micrómetros. Na forma de realização em que o sistema de filtração compreende pelo menos um sistema de membrana de fluxo cruzado este pode compreender uma membrana de folha plana de fluxo cruzado, uma membrana de fluxo cruzado tubular, uma membrana de espiral de fluxo 10 cruzado, uma membrana de fibras ocas de fluxo cruzado, e / ou uma membrana de cassette de fluxo cruzado. De preferência, a membrana é uma membrana de cassette de fluxo cruzado. O sistema de membrana de pelo menos um de fluxo cruzado pode compreender um tipo de membrana de micro- 15 peneiro inorgânico (inorganic microsieve) de fluxo cruzado ou de uma membrana de via-gravada polimérica (polymeric track-etched) de fluxo cruzado. As membranas utilizadas no sistema escolhido devem ser selecionadas para minimizar a perda de produto. Um ou mais sistemas de filtração, por 20 exemplo vários sistemas de filtração de fluxo tangencial, podem ser usados em série ou em paralelo.

De um modo preferencial, um tanque tampão opcional é usado para descarregar a suspensão (12) após a micro-reator 25 (21). Em formas de realização incluindo um tanque tampão.

De um modo preferencial, uma bomba opcional é utilizada para transportar a suspensão a partir do tanque tampão opcional para o sistema de filtração (22).

A corrente de permeado (13) é essencialmente livre de 30 produto e, por conseguinte, descartada.

De um modo preferencial, um segundo tanque tampão opcional é usado para descarregar a corrente de concentrado (14) depois de o sistema de filtração (22). Uma porção da 5 corrente de concentrado (14) pode ser opcionalmente recirculada ao sistema de filtração (22).

Uma bomba pode ser utilizada para transportar a corrente de concentrado (14) para um atomizador. O caudal de 10 alimentação ajuda a determinar a velocidade de secagem das gotas, e por conseguinte deve ser ajustado dependendo da composição da corrente de concentrado (14).

A atomização pode ser promovida utilizando tipos 15 específicos de atomizadores, tais como, mas não limitado a, atomizadores de tipo rotativo, atomizadores de pressão, atomizadores de dois fluidos ou atomizadores de ultra-sons. A atomização ajuda a evitar a agregação das partículas e condições de atomização preferidas promovem 20 gotículas muito pequenas.

A secagem por atomização pode ser realizada numa câmara de secagem (23) e pode ser promovida por uma corrente de gás de secagem (15). A corrente de gás pode ser co-corrente ou 25 contra-corrente com respeito à direção do fluxo de concentrado atomizado. A corrente de gás pode compreender azoto, ar, dióxido de carbono ou suas combinações. A temperatura do gás de entrada ajuda a determinar a velocidade de secagem das gotículas, e por conseguinte

deve ser ajustada dependendo da composição da corrente de concentrado (14).

Numa forma de realização preferida, um ciclone de alta eficiência (24) pode ser usado para recolher as micro e/ou nanoparticulas produzidas e/ou as micro e/ou nanopartículas podem ser recolhidas usando filtros.

O método da presente invenção pode ainda compreender o passo de arrefecimento ou de temperamento das correntes combinadas após interação dentro do micro-reactor (21). As correntes combinadas podem ser arrefecidas ou temperadas por meio de qualquer método conhecido na técnica, tais como, mas não limitado a, métodos que utilizam de um permutador de calor ou uma torre de temperamento.

Um composto orgânico para utilização como o pelo menos um componente no método da presente invenção pode ser qualquer entidade química orgânica cuja solubilidade diminui de um para outro solvente. Este composto orgânico é de preferência um ou mais APIs. Exemplos de APIs preferenciais incluem, mas não estão limitados a, compostos ativos fracamente solúveis, termolábeis, compostos com uma fraca estabilidade, ou APIs que requerem tamanho de partícula pequeno e densidades elevadas.

No contexto do pelo menos um componente, a definição de compostos de "baixa solubilidade", "pouco solúvel" e "fracamente solúvel em água" corresponde à do sistema de classificação biofarmacêutico, BCS (do inglês Biopharmaceutical Classification System). De acordo com o

BCS, os compostos podem ser divididos em quatro classes, em relação a solubilidade (de acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos) e permeabilidade intestinal. Classe I: compostos que possuem alta permeabilidade e alta solubilidade; Classe II: compostos que possuem alta permeabilidade e baixa solubilidade; Classe III: compostos que são caracterizados por baixa permeabilidade e alta solubilidade e da classe IV: compostos que possuem baixa permeabilidade e baixa solubilidade. Os compostos pouco solúveis correspondem à Classe II e Classe IV.

Exemplos de compostos de reduzida solubilidade destacam-se, mas não se limitam, a: agentes anti-fúngicos como intraconazole ou fármacos semelhantes tais como fluoconazole, terconazole, ketoconazole e saperconazole; fármacos anti-inflamatórios, tais como griseofulvina e compostos semelhantes (e.g. griseoverdina); fármaco anti-malária (e.g. Atovaquone); inibidores da proteína cinase tais como Afatinib, Axitinib, Bosutinib, Cetuximab, Crizotinibe, Dasatinib, Erlotinib, Fostamatinib, gefitinib, Ibrutinib, Imatinib, Zemurasenib, Lapatinib, Lenvatinib, Mubritinib ou nilotinib; moduladores do Sistema imunitário (por exemplo, ciclosporina); fármacos cardiovasculares (por exemplo, digoxina e espironolactona); ibuprofeno; esteróis ou esteróides; fármacos de entre o grupo que inclui danazol, aciclovir, dapsona, indinavir, nifedipina, nitrofurantion, phentytoin, ritonavir, saquinavir, sulfametoxazol, ácido valpróico, trimetropina, acetazolamida, azatioprina, ácido iopanóico, ácido nalidíxico, Nevirapina, praziquantel,

rifampicina, albendazol, amitryptiline, artemeter, lumefantrina, cloropromazina, ciprofloxacina, clofazimina, efavirenz, iopinavir, ácido fólico, glibenclamida, haloperidol, ivermectina, mebendazol, Niclosamida, 5 pirantel, pírimetamina, retinol, sulfadiazina, sulfasalazina, triclabendazole, e cinarizina.

Da lista de grupos de compostos preferenciais destacam-se, mas não se limita, fármacos ou compostos bioativos do 10 grupo dos inibidores da ACE, hormonas adenohypophoseal, agentes de bloqueio de neurónios adrenérgicos, esteróides adrenocorticais, inibidores da biosíntese de esteróides adrenocorticais, agonistas alfa-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, agonistas alfa-adrenérgicos selectivos, 15 analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórias, androgéneos, anestésicos, agentes anti-androgénios, antiaddictive, agentes anti-arrítmicos, agentes anti-asmáticos, agentes anticolinérgicos, agentes anti-colinesterase, anticoagulantes, agentes antidiabéticos, 20 agentes anti-diarreicos, anti-eméticos, agentes anti-diuréticos e procinéticos, agentes anti-epilépticos, anti-estrogénios, agentes antifúngicos, agentes anti-hipertensores, agentes antimicrobianos, agentes anti-enxaqueca, agentes antimuscarínicos, agentes 25 antineoplásicos, agentes antiparasitários, agentes antiparkinsons, agentes antiplaquetários, antiprogestinas, agentes antitireoidianos, antitússicos, agentes antivirais, antidepressivos, azaspirodecanediones, barbitúricos, benzodiazepínicos, benzothiadiazides, 30 agonistas beta-adrenérgicos, antagonistas beta-

adrenérgicos, agonistas beta.<sub>2</sub>-adrenérgicos seletivos, sais biliares, agentes que afetam o volume e composição de fluidos corporais, butirofenonas, agentes que afetam a calcificação, bloqueadores do canal de cálcio, drogas 5 cardiovasculares, catecolaminas e drogas simpaticomiméticas, agonistas colinérgicos, colinesterase reativadores, agentes dermatológicos, diphenylbutylpiperidines, diuréticos, alcalóides da cravagem, estrogéneos, agentes de bloqueio ganglionar, 10 agentes estimulantes ganglionicos, hidantoínas, agentes para controlo da acidez e tratamento de úlceras pépticas, agentes hematopoiéticos, histaminas, antagonistas da histamina, antagonistas de 5-hidroxitriptamina, drogas gástrica para o tratamento de hiperlipoproteinemia, 15 hipnóticos e sedativos, agentes imunosupressores, laxantes, metilxantinas, inibidores da monoamina oxidase, agentes bloqueadores neuromusculares, nitratos orgânicos, analgésicos opiôides e antagonistas, enzimas pancreáticas, fenotiazinas, progestinas, prostaglandinas, agentes para o 20 tratamento de distúrbios psiquiátricos, retinóides, bloqueadores de canais de sódio, agentes para espasticidade e espasmos musculares agudos, succinimidas, tioxantinas, agentes trombolíticos, agentes da tireoide, antidepressivos tricíclicos, inibidores do transporte 25 tubular de compostos orgânicos, drogas que afetam a mobilidade uterina, vasodilatadores, vitaminas e semelhantes, sozinhos ou em combinação.

Os exemplos do composto farmacêuticos ativos preferenciais incluem, mas não estão limitados a, propionato de fluticasona e carbamazepina.

5 O solvente utilizado no método de acordo com a presente invenção, é de preferência um solvente ou mistura de solventes nos quais pelo menos um componente, preferencialmente o API, é pelo menos parcialmente solúvel.

10

Inclui-se, mas não se limita, como exemplos de solventes, água, acetona, cloreto de metilo, dimetilformamida, metanol, etanol, dimetil sulfóxido, metiletilecetona, dimetilacetamida, ácido láctico, isopropanol, 3-pentanol, 15 n-propanol, glicerol, butileno glicol, etileno glicol, propileno glicol, dimetilo isosorbido, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxanepolyetileno glicol, polietileno ésteres de glicol, sorbitanos de polietilenoglicol, éteres monoalquílicos de polietilenoglicol, polipropilenoglicol, 20 alginato de polipropileno, butanodiol ou uma mistura dos mesmos.

O anti-solvente, de acordo com a presente invenção, pode ser miscível ou não miscível com o solvente da primeira soluções, e pelo menos um API e um ou mais de um excipiente que podem estar presentes na primeira solução têm uma baixa solubilidade ou são completamente insolúveis aquando da mistura. O anti-solvente preferido é, mas não exclusivamente, uma solução aquosa.

30

Polímeros adequados para uso na presente invenção incluem-se, não exclusivamente, éster de celulose, éter de celulose, óxido de polialquíleno, poliacrilato, polimetacrilato, poliacrilamida, álcool polivinílico, 5 polímero de acetato de vinilo, oligossacárido, polissacárido, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilpirrolidona, hidroxialquilceluloses, hydroxyalkylalkylcellulose, hidroxipropilmetylcelulose, ftalato de celulose, succinato de celulose, acetato 10 ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetylcelulose, hidroxipropilmetylcelulose succinato de etilo, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímero de óxido de etileno e óxido de propileno, ácido metacrílico / acrilato de etilo, ácido 15 metacrílico / metacrilato de metilo, succinato de hidroxipropilmetylcelulose, metacrilato de butilo / 2-dimetilaminoetil metacrilato, poli (acrilato de hidroxialquilo), poli (metacrilato de hidroxialquilo), gelatina, copolímero de acetato de vinilo e ácido 20 crotônico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolisado, carragenano, galactomanano, gomas de alta viscosidade ou goma de xantano, ou qualquer combinação dos mesmos.

Exemplos de outros excipientes incluem aqueles que possuem 25 pelo menos um grupo funcional selecionado a partir de: tioéster, álcool, tiol, aldeído, cetona, tiocetona, nitrato de éster, fosfato de éster, tiofosfato, éster, tioéster, sulfato de éster, ácido carboxílico, ácido fosfônico, ácido fosfínico, ácido sulfônico, amida, amina primária, 30 amina secundária, amônia, amina terciária, imina,

tiocianato, cianamida, oxima, nitrilo, diazo, organo-halogenados, nitro, anel S-heterocíclico, tiofeno, anel N-heterocíclico, pirrole, anel O-heterocíclico, furano, epóxido, peróxido, ácido hidroxâmico, imidazole e 5 piridina.

As partículas que podem ser obtidas pelo método da presente invenção incluem partículas de componente único, partículas multi-componente, partículas de dispersões 10 sólidas amorfas e partículas de co-cristais e podem ter um tamanho de partícula variando da nano-escala até a micro-escala. Estas partículas podem compreender desde 5 até 100% (peso / peso), opcionalmente desde 5 a 95% (peso / peso), de pelo menos um API e desde 95 até 5% (peso / peso) de um ou mais de um excipiente e / ou pode ter uma 15 densidade aparente na gama de desde 0,1 g / ml a 1,0 g / ml. As partículas de componente único, partículas de multi-componente, partículas de dispersões sólidas amorfas e partículas de co-cristais podem ser formuladas em 20 composições farmacêuticas e podem ser utilizadas como um medicamento.

Partículas de componente único e partículas de multi-componente que podem ser obtidas pelo método da presente 25 invenção podem compreender de 0% de um agente tensioativo ou uma percentagem superior a 0% de agente tensioativo. O tamanho de partícula das partículas de componente único e de partículas de multi-componente podem variar de 50 nanômetros a 10 micrómetros, opcionalmente desde 50 30 nanômetros a 2 micrómetros, de 50 nanômetros a 1

micrómetro, ou de 50 nanómetros a 800 nanómetros. As partículas de componente único ou partículas de multi-componente podem ser usadas para aumentar a biodisponibilidade de uma API, tal como a carbamazepina.

5

O tamanho de partícula das partículas de dispersões sólidas amorfas que podem ser obtidas pelo método da presente invenção pode variar de 50 nanómetros de 1 micrómetros, opcionalmente desde 50 nanómetros a 800 10 nanómetros. As partículas de dispersão sólida amorfa podem ser usadas para aumentar a biodisponibilidade de um API. Exemplos de formas farmacêuticas para administração de dispersões sólidas amorfas sintetizados de acordo com o 15 método da presente invenção podem incluir formas de dosagem sólidas, tais como comprimidos, cápsulas, grânulos, pastilhas ou pós. As composições obtidas podem ter um desempenho melhorado, incluindo, mas não exclusivamente, a supersaturação, biodisponibilidade, melhora a taxa de dissolução, libertação controlada ou 20 mascarar o sabor.

O tamanho de partícula das partículas de co-cristais que podem ser obtidas pelo método da presente invenção pode variar de 50 nanómetros a 10 micrómetros, opcionalmente 25 desde 50 nanómetros a 2 micrómetros. A pureza de co-cristais pode ser, pelo menos 50% (peso / peso), opcionalmente, pelo menos 75% (peso / peso), ou, pelo menos 90% (peso / peso). As partículas co-cristais podem ser usadas para aumentar a solubilidade aquosa,

biodisponibilidade, higroscopícidade, estabilidade e / ou sabor de um API.

Um perito na matéria que pretende preparar qualquer 5 partículas de dispersão sólida amorfa ou partícula de co-cristal selecionaria excipientes que permitem quer a formação de uma dispersão de pelo menos um API em uma matriz ou de um cristal de multi-componente de pelo menos duas moléculas combinadas numa relação estequiométrica em 10 que uma é o API e o outro o coformador, como descrito acima. Por exemplo, o peritona matéria que procura preparar um co-cristal de partículas, selecionaria excipientes que possuem uma interação intermolecular favorável com a API, que promovem ligações de hidrogénio, 15 interações de van der Waals ou interações n-n. Além disso, o perito na matéria poderá ajustar a proporção do solvente para o anti-solvente e as concentrações das primeira e segunda soluções para ajudar a produzir os produtos desejados.

20

#### Exemplo 1

Carbamazepina (3,19 g) e sacarina (2,47 g) foram dissolvidos numa proporção molar de 1:1 em metanol (119 g). Água desionizada foi utilizada como o anti-solvente. 25 Uma massa de água desionizada que corresponde a duas vezes a massa do solvente foi medida.

Co-precipitação de co-cristais foi realizada utilizando um processador reacional de micro-fluidização (Microfluidics, Modelo MRT CR5) que comprehende uma câmara com 75 30 micrómetros de diâmetro de canais de reação, seguido de um

módulo de processamento auxiliar com 200 micrómetros de diâmetro de canais de reação. A bomba peristáltica foi regulada para manter uma proporção de 1:2 de anti-solvente e solvente. A bomba intensificando foi regulada para impor 5 uma pressão de 1379 bar.

A suspensão resultante foi alimentada a um filtro de fluxo cruzado com uma membrana de poros de 0,47 micrómetros. A suspensão foi também analisada por difração de raios-X pó (XRPD) e apresentava a forma cristalina de co-cristais de 10 carbamazepina-sacarina como descrito por Porter III et al. (Crystal Growth & Design, 2008, 8, 14-16). A Figura 2 mostra a análise de XRPD dos co-cristais e as matérias-primas correspondentes. O produto obtido tinha a mesma forma cristalina pretendida de co-cristal carbamazepina- 15 sacarina que foi obtida antes da secagem.

#### Exemplo 2

Propionato de Fluticasona (6 g) foi dissolvido em acetona (476 g). Água desionizada foi utilizada como o anti- 20 solvente. Uma massa de água desionizada correspondente a dez vezes a massa do solvente foi medida.

A Figura 4 é um diagrama de uma forma de realização do método da presente invenção, cuja forma de realização foi 25 utilizada neste exemplo. Nesta forma de realização, uma bomba é utilizada para alimentar a suspensão ao sistema de filtração.

A precipitação sob a forma de partículas de API foi 30 realizada utilizando um processador reacional de micro-

fluidização (Microfluidics, Modelo MRT CR5) que compreende uma câmara com 75 micrômetros de diâmetro de canais de reação, seguido de um módulo de processamento auxiliar com 200 micrômetros de diâmetro de canais de reação. A bomba 5 peristáltica foi regulada para manter uma proporção de 1:10 de solvente (10) e anti-solvente (11). A bomba de amplificação (20) foi configurada para aplicar uma pressão de 1379 bar.

10 A suspensão resultante foi continuamente alimentada a um tanque tampão (22) sob agitação a um caudal de 560 mL / min. O nível do tanque tampão (22) foi mantido constante durante a operação. A saída do tanque tampão foi continuamente alimentada por uma bomba (23) a um caudal de 15 50 mL / min ao sistema de filtração de fluxo tangencial Cogent M1 (24) que compreende uma cassette Pellicon com um tamanho de poro de 0,22 micrômetros e uma área de filtração de 0,1 m<sup>2</sup> para obter o concentrado. O concentrado (14) foi continuamente fornecido a um segundo 20 tanque tampão (25) sob agitação. O nível do segundo tanque tampão (25) foi mantido constante durante a operação. A saída do tanque tampão (17) foi alimentada continuamente a um secador por atomização à escala laboratorial (27) (Büchi, modelo B-290) usando uma bomba peristáltica (não 25 mostrada na Figura). O secador por atomização à escala laboratorial (27) foi equipado com um atomizador de dois fluidos, a fim de atomizar e secar a suspensão (17). Azoto em co-corrente (18) foi usada para promover a secagem após a atomização. O secador por atomização (27) foi operado em 30 modo de ciclo aberto (isto é, sem a recirculação do gás de

secagem) com um caudal de alimentação de 10 ml / min e uma temperatura de secagem de 80°C.

O produto isolado (ContínuoA) foi caracterizado por SEM para a determinação do tamanho de partícula. Uma imagem representativa das partículas é mostrada na Figura 5 (ContínuoA).

Para fins de comparação, dois outros ensaios (DescontínuoB e DescontínuoC) foram realizados utilizando a tecnologia micro-reação seguido por secagem por atomização. No que diz respeito ao DescontínuoB, as condições de preparação de solução e precipitação foram semelhantes à produção de ContínuoA, mas a suspensão (12) foi recolhida num recipiente e fornecida sob agitação a uma unidade de secagem por atomização nas mesmas condições que para ContínuoA. No que diz respeito ao DescontínuoC, fluticasona propionato (3 g) e Poloxamer 188 (3 g), um tensioativo, foram dissolvidos em acetona (476 g). Os métodos de precipitação e secagem foram efetuados como no DescontínuoB. O tamanho de partícula dos produtos isolados foi caracterizado por SEM. Como apresentado na Figura 5, micro e nano-tamanho de partículas com uma ampla distribuição de tamanho de partícula foram obtidas no produto DescontínuoB. Esta larga distribuição de tamanhos de partícula pode ser explicada pelo longo tempo de secagem, e consequentemente o tempo de envelhecimento, da suspensão produzida. No que diz respeito ao produto DescontínuoC, as partículas têm um tamanho semelhante, mas com uma distribuição de tamanho de partícula estreita, devido à adição do agente tensioativo na formulação. O

surfactante é capaz de evitar os fenômenos de amadurecimento de Oswald durante o tempo de secagem da suspensão. Finalmente, as partículas têm como ContínuoA estreita distribuição de tamanho de partícula como 5 DescontínuoC, mas sem qualquer dependência surfactante. Esta distribuição do tamanho de partículas apertada pode ser explicado pelo curto tempo de permanência da suspensão no método contínuo utilizados na produção ContínuoA.

10 Exemplo 3

Propionato de Fluticasona (6 g) foi dissolvida em acetona (476 g). Água desionizada foi utilizada como o anti-solvente. Uma massa de água desionizada correspondente a dez vezes a massa do solvente foi medida.

15 A Figura 6 é um diagrama de uma forma de realização da presente invenção, cuja forma de realização foi utilizado neste exemplo. Nesta forma de realização de uma bomba é utilizada para alimentar a suspensão para o sistema de filtração.

20

A precipitação sob a forma de partículas de API foi realizada utilizando um processador reacional de micro-fluidização (Microfluidics, Modelo MRT CRS) que compreende uma câmara com 75 micrômetros de diâmetro de canais de 25 reação, seguido de um módulo de processamento auxiliar com 200 micrômetros de diâmetro de canais de reação. A bomba peristáltica (não mostrada na Figura) foi regulada para manter uma proporção de 1:10 de solvente (11) e o anti-solvente (10). A bomba de intensificadora (20) foi 30 configurada para aplicar uma pressão de 1379 bar.

A suspensão resultante foi continuamente alimentada a um tanque tampão (22) sob agitação a um caudal de 560 mL / min. O nível do tanque tampão (22) foi mantido constante 5 durante a operação. A saída do tanque tampão (13) foi alimentada continuamente o sistema de filtração de fluxo tangencial Cogent M1 compreendendo uma cassette Pellicon (24) com um tamanho de poro de 0,22 micrómetros e uma área de filtração de 0,1 m<sup>2</sup>, usando uma bomba (23) a um caudal 10 de 52 mL / min, para se obter o concentrado (14). O referido concentrado foi continuamente fornecido a um segundo tanque tampão (25) sob agitação. O nível do segundo tanque tampão (25) foi mantido constante durante a operação. O segundo tanque tampão (25) dispõe de duas 15 saídas: corrente de recirculação (16) a um caudal de 42 ml / min que alimenta o um tanque tampão (22) pela bomba (26), e outra corrente de saída (17), que alimenta com um secador por atomização à escala laboratorial (27) (Buchi, modelo B-290) usando uma bomba peristáltica (não mostrada 20 na Figura).

O secador de atomização de laboratório (27) foi equipado com um atomizador de dois fluidos, a fim de atomizar e secar a suspensão (17). Azoto em co-corrente (18) foi 25 usado para promover a secagem após a atomização. O secador por atomização (27) foi operado em modo de ciclo aberto (isto é, sem a recirculação do gás de secagem) com um caudal de alimentação de 10 ml / min e uma temperatura de secagem de 80°C.

O produto isolado foi caracterizado por SEM para a determinação do tamanho de partícula. Uma imagem representativa das partículas é mostrada na Figura 7. Aproximadamente foram obtidas partículas de escala micro e 5 nano. Comparando-se as partículas obtidas, como mostrado na Figura 7 para as partículas do produto contínuo, obtido no Exemplo 3, conforme mostrado na Figura 4A, parece que o tamanho de partícula não foi afetado pelo aumento do tempo de residência, devido à corrente de recirculação (16).

10

Sete Casas 30 de Junho 2016

## **Reivindicações**

1. Um método para produzir continuamente partículas de componentes único ou partículas multi componente caracterizado por compreender os passos de:
  - preparação de uma primeira solução que compreende pelo menos um componente e pelo menos um solvente, e uma segunda solução que compreende, pelo menos, um anti-solvente de pelo menos um componente compreendido na primeira solução;
  - misturar a referida primeira solução e a referida segunda solução, por meio de microfluidização para produzir uma suspensão por precipitação ou coprecipitação;
  - alimentar de modo contínuo a referida suspensão a um sistema de filtração para se obter uma corrente de concentrado;
  - alimentar de modo contínuo a referida corrente de concentrado a um secador por atomização;
  - atomizar a referida corrente de concentrado utilizando, pelo menos, um atomizador;
  - secar a referida corrente de concentrado atomizada para se obter partículas; e
  - recolher as referidas partículas.

2. Um método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a primeira solução compreender pelo menos um ingrediente farmacêutico ativo (API).
3. Um método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por a primeira solução compreender zero, um ou mais de um excipiente.
4. Um método de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por a segunda solução compreender pelo menos um API.
5. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a segunda solução que compreender zero, um ou mais de um excipiente.
6. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a microfluidização ser efetuada utilizando pelo menos um micro-reactor, e o pelo menos um micro-reactor compreender um ou mais canais cada um tendo um diâmetro na gama de 10 micrómetros a 400 micrómetros, opcionalmente na gama de 50 micrómetros a 200 micrómetros.

7. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a microfluidização ser efetuada usando pelo menos um micro-reator, e os micro-reatores estarem dispostos em série ou em paralelo.

8. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a microfluidização ser efetuada usando pelo menos um micro-reator, e o micro-reator ser um reator de fluxo contínuo.

9. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a primeira solução ser combinada com a segunda solução, a uma pressão suficiente para provocar a interação do pelo menos um componente, pelo menos um solvente, pelo menos um anti-solvente e quaisquer reagentes adicionais presentes nas soluções; e alimentada a um ou mais canais num micro-reator de tal modo que o pelo menos um componente, pelo menos um solvente, pelo menos um anti-solvente e quaisquer reagentes adicional presente nas soluções reajam para formar uma suspensão de partículas, por precipitação ou co-precipitação.

10. Um método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a pressão estar na gama de desde 5 a 50 Kpsi.

11. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a microfluidização ser efetuada usando pelo menos um micro-reactor, e o método compreender ainda o arrefecimento ou temperamento da suspensão, depois de as soluções serem misturadas no interior de pelo menos um micro-reactor.

12. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a microfluidização ser efetuada usando pelo menos um micro-reactor, e uma bomba ser usada para transportar a suspensão a partir do pelo menos um micro-reactor para o sistema de filtração.

13. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por o sistema de filtração compreender pelo menos um sistema de filtração de fluxo tangencial ou pelo menos um sistema de membrana de fluxo cruzado.

14. Um método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o sistema de filtração compreender pelo menos um sistema de membrana de fluxo cruzado, e por o tamanho de poro da membrana, no pelo menos, um sistema de membrana de fluxo cruzado ser adequado para a separação de partículas de tamanho desde a nano escala até à microescala.

15. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 14, caracterizado por compreender sistemas de filtração de fluxo tangencial ou sistemas de membrana de fluxo cruzado dispostos em série ou em paralelo.

16. O método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o pelo menos um atomizador compreender um atomizador do tipo rotativo, um atomizador de pressão, um atomizador de fluido, ou um atomizador de ultra-sons.

17. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a secagem ser promovida por uma corrente gasosa.

18. Um método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por a corrente de gás ser de co-corrente ou contra-corrente com respeito à direção do fluxo de concentrado atomizado.

19. Um método de acordo com a reivindicação 17 ou 18, caracterizado por a corrente de gás compreender azoto, ar, dióxido de carbono ou uma combinação dos mesmos.

20. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado pela obtenção de partículas de componente único ou partículas multi-componente, compreenderem desde 5 a 95% (peso / peso) de pelo menos um API e desde 95 até 5% (peso / peso) de um ou mais do que um excipiente.

21. Um método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por compreender a obtenção de partículas compreendendo 0% de um agente tensioativo ou mais do que 0% de agente tensioativo.

22. Um método de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado por as partículas obtidas terem um tamanho de partícula variando da nano-escala até à micro-escala.
23. Uso método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, caracterizado por as partículas obtidas compreenderem propionato de fluticasona.
24. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22 caracterizado por compreender a obtenção de uma composição farmacêutica de partículas de componente único ou partículas multi-componente e por compreender partículas de componente único ou partículas multi-componente.
25. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22 caracterizado pela obtenção de dispersão sólida amorfa particulada compreendendo desde 5 a 95% (peso / peso) de pelo menos um API e desde 95 até 5% (peso / peso) de um ou mais do que um excipiente.
26. Um método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por as partículas terem um tamanho de partícula variando da nano-escala até à micro-escala.

27. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22 caracterizado por compreender a obtenção uma dispersão sólida amorfa particulada de acordo com qualquer uma das reivindicações 27 a 30.

28. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22 caracterizado pela obtenção de as partículas de co-cristal compreendendo desde 5 a 95% (peso / peso) de pelo menos um API e desde 95 até 5% (peso / peso) de um ou mais do que um excipiente.

29. Um método de acordo com a reivindicação 28 caracterizado por as partículas terem um tamanho de partícula variando da nano-escala até à micro-escala.

30. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22 caracterizado por compreender a obtenção de uma composição farmacêutica na forma de um co-cristal particulado de acordo com a reivindicação 29.

Sete Casas, 10 de Maio 2018

## FIGURAS

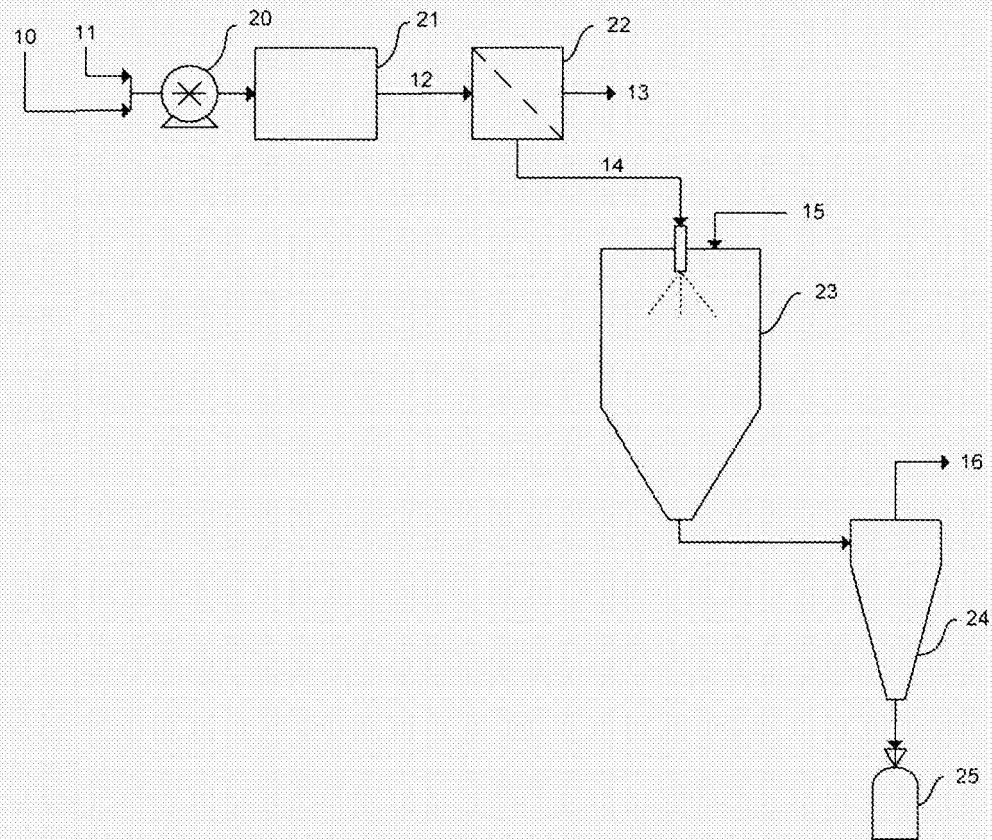


FIG 1

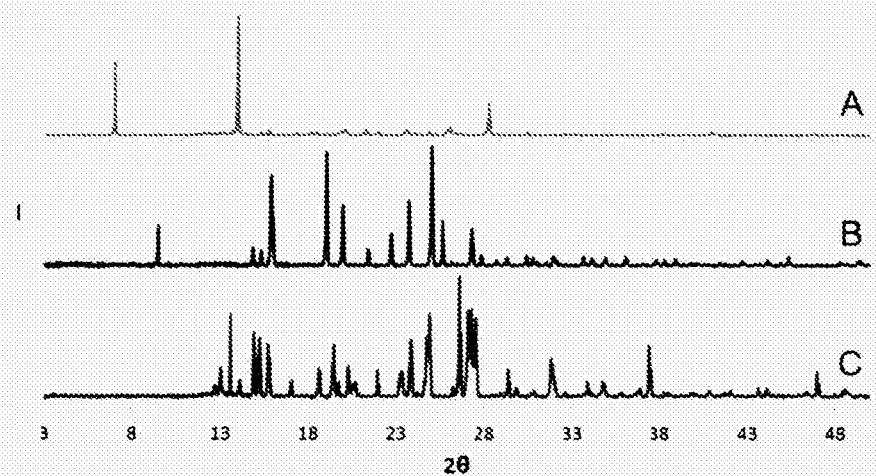


FIG 2

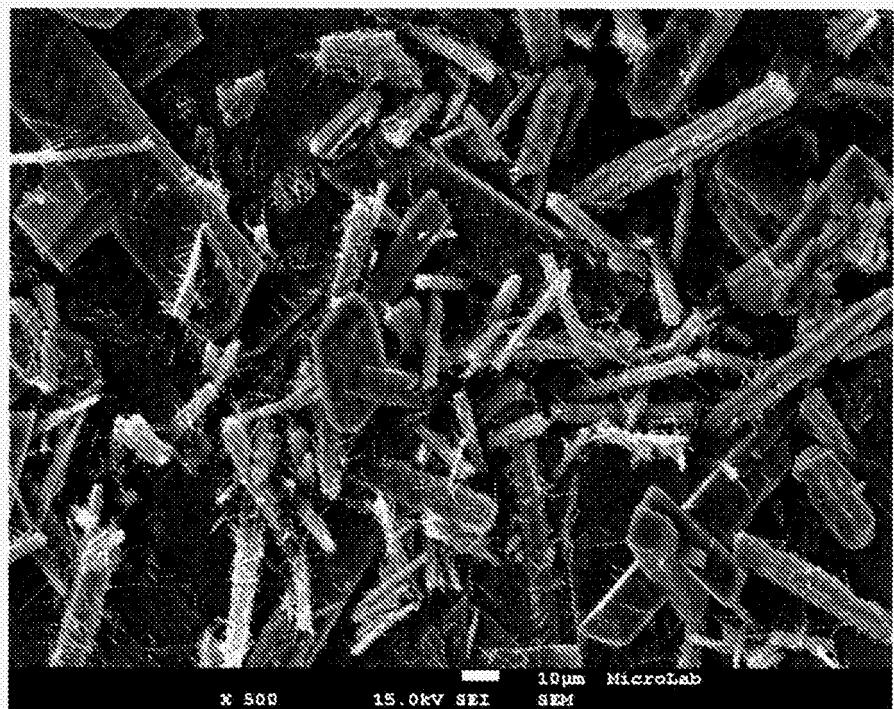


FIG3.

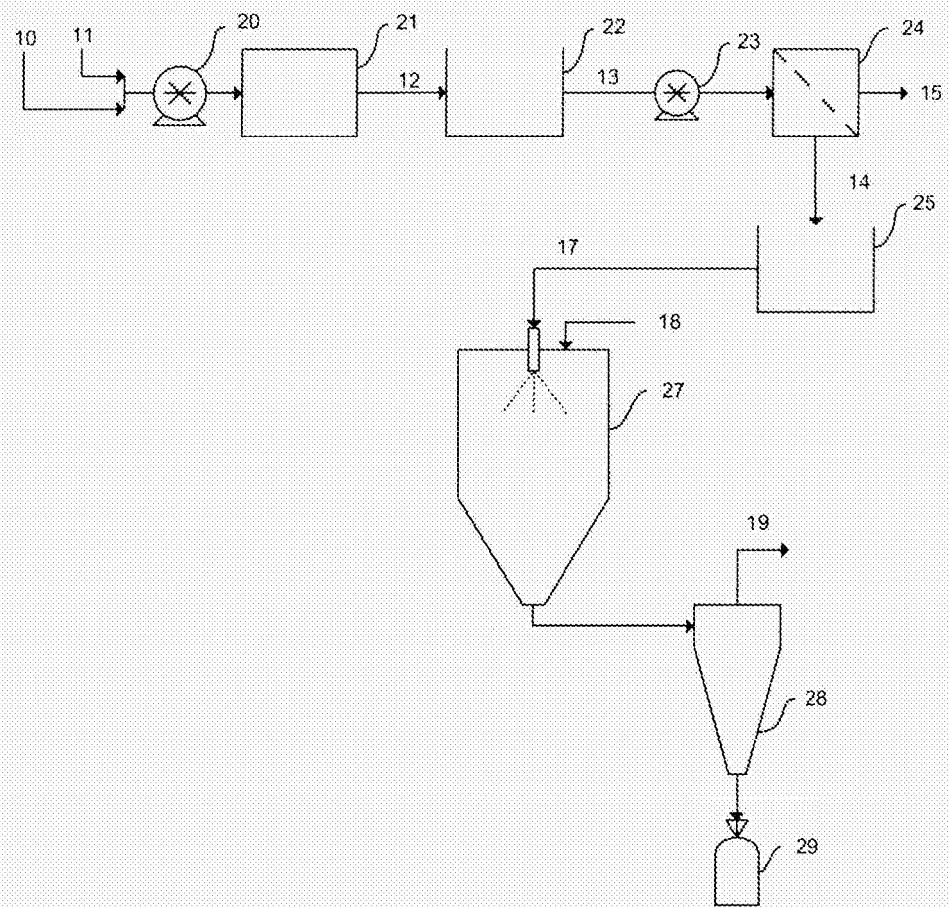


FIG. 4



FIG.5

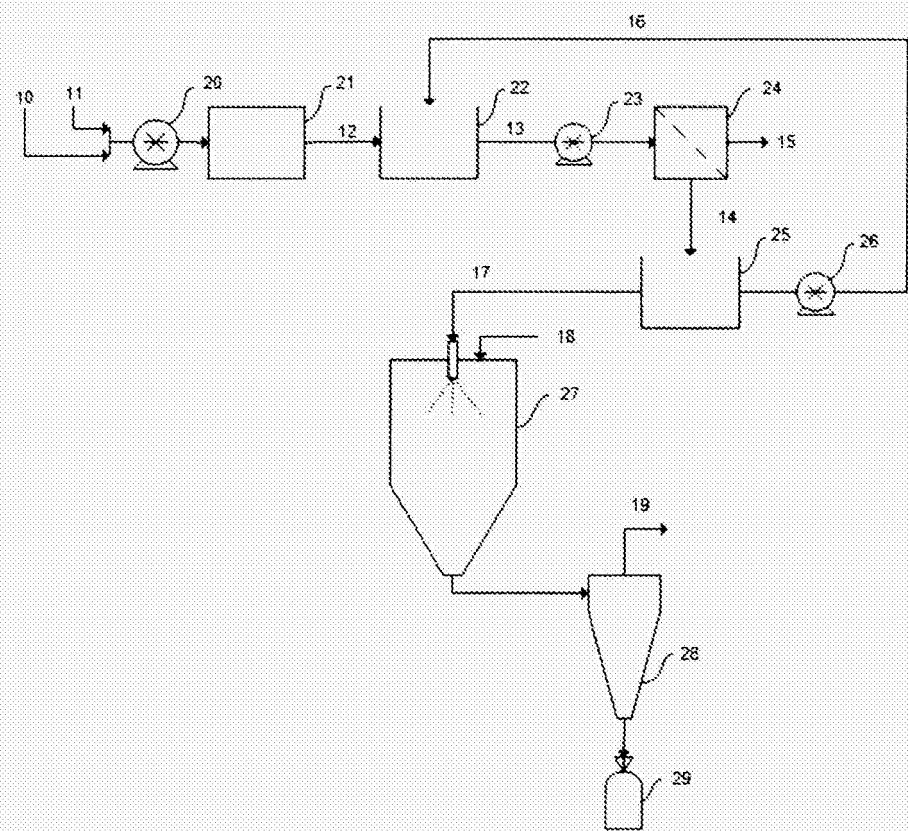


FIG 6

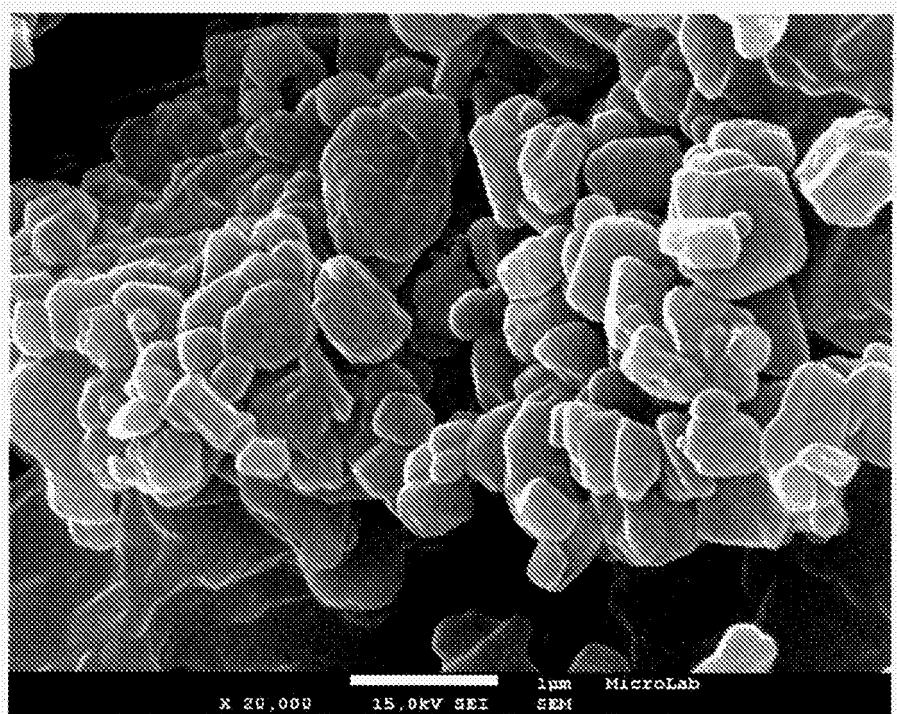


FIG. 7.