(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 964 411**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2019 PCT/GB2019/050495**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2019 WO19162688**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2019 E 19710471 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023 EP 3755307**

(54) Título: **Un proceso de secado por pulverización con preparación continua de solución de pulverización**

(30) Prioridad:

22.02.2018 PT 2018110585

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2024

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

VICENTE, JOÃO;
SÁ COUTO, CLARA;
FERREIRA, RUI y
TEMTEM, MARCIO

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

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

Un proceso de secado por pulverización con preparación continua de solución de pulverización

Campo de la invención

La presente invención está en el campo técnico de los procesos para fabricar dispersiones sólidas amorfas o partículas de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) solas que tienen tamaños de partículas en el micro y/o nanorango. Más particularmente, la presente invención se refiere a un proceso de secado por pulverización en donde la solución de pulverización se prepara en un modo continuo y se alimenta continuamente al secador por pulverización. La invención también se refiere a un proceso para preparar una solución de pulverización continuamente mediante el uso de un aparato que mejora la cinética de disolución, la solubilidad y la estabilidad de las partículas en un sistema solvente. El proceso puede aplicarse en el campo de los productos farmacéuticos, particularmente en el procesamiento de ingredientes farmacéuticos activos (IFA), fármaco intermedio o fármacos. El proceso se diseña para permitir la fabricación e ingeniería de partículas de dispersiones sólidas en forma de partículas en una única etapa de fabricación que elimina el tiempo de retención de la solución de pulverización antes del secado por pulverización.

Antecedentes de la invención

Actualmente, se puede ver en las carteras de investigación farmacéutica un número creciente de candidatos a fármacos de baja solubilidad (que a menudo se traducen en baja biodisponibilidad). En este contexto, han surgido las dispersiones sólidas amorfas como una plataforma que permite la liberación de fármacos ya que pueden promover la sobresaturación del fármaco en el sitio de absorción. Entre otras tecnologías, el proceso de secado por pulverización es cada vez más popular para la fabricación de dispersiones sólidas amorfas.

El proceso de producción de productos farmacéuticos secados por pulverización generalmente comprende dos etapas discontinuas principales: (i) preparar una solución por pulverización y (ii) secar por pulverización la solución. Primero, la solución de pulverización se prepara en un tanque agitado al disolver al menos un ingrediente farmacéutico activo en uno o más solventes acuosos o no acuosos solos o junto con uno o más excipientes. Después de lograr la disolución completa de los sólidos en el tanque agitado, la solución de pulverización se alimenta a través de una boquilla de atomización a una cámara de secado por pulverización donde el solvente se evapora de las gotitas finas por el gas de secado caliente para producir partículas sólidas.

Frecuentemente, los ingredientes farmacéuticos activos y/o los excipientes tienen baja cinética de disolución en los solventes acuosos o no acuosos, que requieren muchas horas para lograr una disolución completa cuando se usan métodos/aparatos convencionales, tal como, un tanque agitado para preparar la solución de pulverización. Además, la capacidad del tanque de alimentación puede ser particularmente limitante en el caso de ingredientes farmacéuticos activos de baja solubilidad. En estos casos, las soluciones de pulverización de muy baja concentración/alto volumen puede ser obligatorias, lo que requiere la fabricación de múltiples lotes de solución de pulverización. Adicionalmente, muchos ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y excipientes tienen una baja estabilidad cuando están en solución, lo que hace que la preparación de soluciones de pulverización por lotes (con tiempos de retención inherentes) sea un método inadecuado debido a la degradación química. Esto es particularmente relevante en los casos en los que los ingredientes farmacéuticos activos o excipientes muestran una cinética de disolución deficiente y una baja solubilidad.

En resumen, la baja cinética de disolución, la capacidad inadecuada del tanque de alimentación y las propiedades de baja estabilidad/solubilidad de los ingredientes farmacéuticos activos y excipientes pueden hacer que la preparación de la solución de pulverización por lotes (p. ej., en tanque agitado) sea inviable para la fabricación de productos farmacéuticos secados por pulverización.

Los ingredientes farmacéuticos activos y los excipientes que tienen baja cinética de disolución generalmente se muelen para disminuir el tamaño de las partículas y, por lo tanto, aumentar el área superficial disponible para la transferencia de masa de la fase sólida a líquida. Como resultado de la mayor área superficial, disminuye el tiempo requerido para la disolución. La técnica actual comprende varias técnicas para reducir el tamaño de partículas, tales como métodos de molienda a chorro, mezcla de alto cizallamiento y molienda por bolas. Aunque estas técnicas a menudo son efectivas, implican al menos una etapa adicional e discontinua en la preparación de la solución de pulverización.

Otro problema común cuando se preparan grandes lotes de la solución pulverizadora es la no disolución completa del fármaco y/o excipientes en el solvente del proceso dentro de una cantidad de tiempo razonable. Este es el caso con respecto a sustancias farmacológicas con baja cinética de disolución o si los excipientes poliméricos no están bien dispersos. En el caso de excipientes poliméricos, el polímero puede agruparse formando una capa de gel limitante de la difusión en la interfaz polímero-solvente que afecta la cinética de disolución.

Además, muchos ingredientes farmacéuticos activos muestran una baja estabilidad en la solución y tienden a degradarse con el tiempo. Como resultado, la pureza del material secado por pulverización puede ser menor para las últimas fracciones pulverizadas de solución, lo que plantea problemas de homogeneidad ya que el producto secado por pulverización no tiene la misma dosificación a lo largo del lote.

El estado de la técnica incluye una serie de ejemplos para preparar partículas de fármacos que tienen baja solubilidad y cinética de disolución.

Por ejemplo, el documento US 2005/0031692 se refiere a un proceso para preparar una solución de pulverización al disolver un fármaco de baja solubilidad y un polímero. Este documento se refiere a un método discontinuo para preparar una solución de pulverización. El documento US 2014/0319071 también se refiere a un proceso discontinuo en el que se usa un sistema para la disolución de polímeros.

El documento US 5222807 se refiere a un sistema continuo de disolución de sólidos de bajo cizallamiento solo para la disolución de polímeros mediante el uso de una mezcla de bajo cizallamiento. Además, en el documento US 5857773 se usa una bomba de presión para acelerar una mezcla de polímero y solución a través de mezcladores estáticos para la disolución de compuestos bajo presión.

El documento WO 2010/1111 32 se refiere a un proceso de secado por pulverización, donde la solución de pulverización, aunque a través de un proceso discontinuo, se forma mediante una suspensión de alimentación a una temperatura T1 que pasa a través de un intercambiador de calor que aumenta la temperatura a T2 mediante el uso de entrada de energía externa. Los componentes sólidos en la suspensión de alimentación se solubilizan debido al efecto de temperatura, formando la solución de pulverización. Para muchas soluciones de pulverización, el aumento de temperatura puede ser apropiado para aumentar la solubilidad de los sólidos, pero esto no es suficiente para mejorar significativamente la cinética de disolución. Para mejorar la cinética de disolución, generalmente se requiere la reducción del tamaño de los sólidos, preferentemente junto con el aumento de temperatura para promover la difusión de sólidos en la fase líquida.

El documento WO 2016156841 describe un método para fabricar continuamente micro y/o nanopartículas que comprende las etapas de preparar una primera solución que comprende al menos un componente y al menos un solvente y una segunda solución que comprende al menos un antisolvente de al menos un componente comprendido en la primera solución. La primera solución y la segunda solución se alimentan a un microrreactor y se mezclan por medio de microfluidización para producir una suspensión por precipitación o coprecipitación. La suspensión se alimenta entonces a un sistema de filtración para aumentar la concentración de sólidos. Las partículas sólidas de la suspensión se aíslan luego mediante secado por pulverización. Más específicamente, en el método del documento WO 2016156841 se usa una tecnología de microreacción para controlar la precipitación de las partículas durante la fabricación del proceso.

Los documentos US 2009/0269250 y US 6221332 se refieren a un sistema para procesar continuamente al menos dos corrientes de alimentación de líquido a través de una bomba intensificadora y microrreactores.

En resumen, el estado de la técnica solo describe estrategias para preparar soluciones de pulverización y materiales en forma de partículas de fármacos de baja solubilidad. Sin embargo, ninguno de los métodos descritos en el estado de la técnica aborda los problemas asociados con respecto al tiempo de retención entre la preparación de la solución y el secado por pulverización, la baja cinética de disolución, la capacidad inadecuada del tanque de alimentación, las propiedades de estabilidad/solubilidad bajas de los ingredientes farmacéuticos activos o excipientes y los métodos por lotes. Los inventores de la presente invención han apreciado que existe la necesidad de un proceso y un sistema que supere efectivamente los problemas indicados anteriormente.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es resolver el problema de solubilizar ingredientes farmacéuticos activos y/o excipientes con baja solubilidad y/o baja cinética de disolución y/o baja estabilidad en solución. Más específicamente, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un método para solubilizar ingredientes farmacéuticos activos y/o excipientes continuamente en una operación de una sola etapa que abarca la reducción del tamaño de partículas, la generación de calor y la mezcla homogénea de la solución de pulverización. Todos estos fenómenos aumentan la cinética de disolución y la solubilidad de los sólidos en la preparación continua de la solución de pulverización. Con la presente invención se logra un proceso más eficiente ya que no se requiere una operación por lotes adicional para preparar la solución de pulverización. Los inventores de la presente invención han diseñado un proceso y un sistema en el que tanto la preparación de la solución de pulverización como la etapa de secado por pulverización pueden realizarse de manera continua y simultánea. Además, la presente invención proporciona un proceso y un sistema en el que el tamaño del lote no se limita por la capacidad del tanque de alimentación y no se requiere tiempo de retención entre la preparación de la solución y el secado por pulverización eliminando posibles problemas de estabilidad de la solución de pulverización.

La presente invención también tiene como objetivo proporcionar un proceso en donde la solución de pulverización se prepara en un modo continuo y se alimenta continuamente a un secador por pulverización mediante el uso de un aparato que mejora la cinética de disolución y/o solubilidad en un sistema solvente a través de una mezcla de alta energía o contacto forzado de los componentes de la solución de pulverización a nivel micro, nano y molecular dentro de una cámara de microreacción y/o microcanal definido. Los fenómenos de alta energía usados en la cámara de microreacción y/o el microcanal provocan simultáneamente la micronización de los sólidos, la generación de calor local, y la mezcla homogénea de todos los componentes que promueven una cinética de disolución más rápida y una solubilidad mejorada en el sistema de solventes.

Resumen de la invención

De conformidad con la presente invención se proporciona un proceso para la fabricación continua de dispersiones sólidas amorfas o partículas de IFA solas que comprenden las etapas de:

- alimentar continuamente una suspensión que comprende al menos un componente y al menos un solvente a al menos un dispositivo de microfluidización;

- mezclar la suspensión en el dispositivo de microfluidización por medio de microrreacción o microfluidización para producir una solución de pulverización homogénea;

- alimentar dicha solución de pulverización en un modo continuo a un secador por pulverización;

- atomizar dicha solución de pulverización para producir gotitas mediante el uso de al menos una boquilla de atomización; y

- secar dichas gotitas en una cámara de secado para obtener partículas.

Preferentemente, la suspensión se prepara mediante la mezcla en un modo continuo o discontinuo de una solución que comprende al menos un componente con una solución que comprende al menos un solvente. El al menos un componente puede comprender al menos un ingrediente farmacéutico activo (IFA) solo, o en combinación con al menos un excipiente. Preferentemente, el ingrediente farmacéutico activo tiene baja solubilidad, cinética de disolución o estabilidad en solución deficiente. Preferentemente, las partículas comprenden dispersiones sólidas amorfas. Preferentemente, la microfluidización se efectúa mediante el uso de al menos un microrreactor y/o al menos una microcámara, que puede ser un reactor de flujo continuo. Preferentemente, el dispositivo de microfluidización funciona en un modo de recirculación. La suspensión que comprende el componente activo y el solvente se alimenta preferentemente al microrreactor/microcanal mediante el uso de al menos una bomba intensificadora, en un rango de presión preferido de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 3500 bar, opcionalmente en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 bar. 1 bar es equivalente a 100 kPa.

Preferentemente, la suspensión que comprende el componente activo y el solvente se mezcla en uno o más canales de microrreactor/microcanal de manera que el tamaño de partícula del componente activo se reduce mediante micronización y se genera calor.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema para la fabricación continua de dispersiones sólidas amorfas o partículas de IFA solas que comprende:

- un microfluidizador para mezclar una suspensión que comprende al menos un componente y al menos un solvente por medio de microrreacción o microfluidización para producir una solución de pulverización homogénea, opcionalmente el microfluidizador comprende al menos un microrreactor y/o al menos una microcámara;

- medios para alimentar continuamente la suspensión al microfluidizador;

- un secador por pulverización que comprende al menos una boquilla de atomización para atomizar dicha solución de pulverización para producir gotitas y una cámara de secado para secar dichas gotitas para obtener partículas.

El término "sólido" se define como un sólido o mezcla de sólidos, que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo y/o al menos un excipiente.

El término "dispersión sólida amorfa" se define como la dispersión de al menos un IFA en una matriz, en el estado amorfo. La matriz puede comprender polímeros cristalinos o amorfos, surfactantes o mezclas de estos.

El término "solo IFA" se define como partículas que comprenden al menos un IFA en ausencia de excipientes.

El término "excipiente" se define como una sustancia que sirve como vehículo o medio para un fármaco u otra sustancia activa.

El término "solvente" de acuerdo con la presente invención es un solvente o mezcla de solventes en donde los sólidos, p. ej., el ingrediente farmacéutico activo, y, si corresponde, el excipiente o excipientes de interés, son solubles.

El término "suspensión" de conformidad con la presente invención es una mezcla de la corriente "sólida" y la corriente "solvente" en donde el sólido no se solubiliza completamente en el solvente.

El término "microrreacción" se refiere a una tecnología que implica reacciones físicas y/o químicas dentro de microrreactores, micromezcladores, microcanales o cualquier otro componente comprendido dentro del campo. El término "microfluidización" abarca el procesamiento continuo de fluidos a través de estos microcanales, que implica alto cizallamiento, cavitación y mezcla uniforme en el rango de meso y micromezcla. Preferentemente, en el caso de partículas de múltiples componentes, la proporción de al menos un ingrediente farmacéutico activo a uno o más de un excipiente varía de 95 % a 5 % (p/p) a 5 % a 95 % (p/p).

El término "partículas de un solo componente" se refiere a partículas que contienen un solo componente o sustancia, p. ej., ingrediente farmacéutico activo, excipiente.

El término "partículas de multiples componentes" se refiere a partículas que contienen una mezcla de varios componentes o sustancias, p. ej., ingrediente farmacéutico activo, excipiente.

Lo anterior y otras características y ventajas de la invención se entenderán más fácilmente después de la consideración de la siguiente descripción detallada de la invención, y los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A muestra una representación esquemática de las etapas del proceso según el estado de la técnica.

La Figura 1B muestra una representación esquemática de las etapas del proceso según la descripción de la presente invención.

La Figura 2A es una representación esquemática de una modalidad del sistema de la presente invención.

La Figura 2B es una representación esquemática de una modalidad del sistema de la presente invención.

La Figura 2C es una representación esquemática de una modalidad del sistema de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención describe un método de secado por pulverización continuo caracterizado por la preparación continua y el secado por pulverización de una solución por pulverización que comprende al menos un ingrediente farmacéutico activo o al menos un excipiente o una combinación de uno o más IFA y excipientes, y al menos un solvente.

Ahora, con referencia a la invención en más detalle, en la Figura 2A se muestra un sistema que comprende un tanque de amortiguación opcional que recibe al menos una corriente de solvente (1) y al menos una corriente sólida (2); una bomba (3); un dispositivo/aparato de microfluidización (4); un tanque de amortiguación opcional; un secador por pulverización que comprende una cámara de secado (5) y medios para recuperar las partículas secas (7).

Preferentemente, la corriente de solvente (1) y la corriente sólida (2) se alimentan a un tanque de amortiguación (2) y se combinan ya sea de manera discontinua o continua, preferentemente a velocidades controladas individualmente para formar una suspensión.

Preferentemente, el tanque de amortiguación se conecta a una bomba (3) que a su vez puede conectarse al aparato de microfluidización (4). La bomba (3) comprende una bomba intensificadora o cualquier bomba conocida por un experto en la técnica adecuada para bombear la suspensión en el tanque de amortiguación a una presión suficiente

para transportar continuamente la suspensión al aparato de microfluidización (4).

Preferentemente, el aparato de microfluidización (4) comprende uno o más microrreactores y/o microcanales. Preferentemente, el aparato de microfluidización (4) funciona en un modo de recirculación.

Preferentemente, la cámara de reacción en el microrreactor comprende uno o más canales de diámetro y tamaño bien definidos. Preferentemente, el diámetro de los canales es el rango de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mm o aproximadamente 10 micras a aproximadamente 400 micras. Con mayor preferencia, el diámetro está en el rango de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 200 micras. Los microcanales también pueden tener un diámetro que varía de 1 a 10 mm o de 1 a 5 mm. 1 micra es equivalente a 1 micrómetro (mm). El número de microcanales y/o microrreactores usados en la presente invención no se limita, sino que preferentemente varía de 1 a 10. En modalidades que usan más de un microrreactor, los microrreactores pueden disponerse en serie o en paralelo.

El aparato de microfluidización facilita la mezcla y micronización adicional de las partículas en la suspensión para formar una solución de pulverización homogénea. El aparato de microfluidización facilita además la generación de calor o el aumento de la temperatura que aumenta la solubilidad de los sólidos en la suspensión.

El aparato de microfluidización se conecta a una unidad de secado por pulverización (5). Preferentemente, el aparato de microfluidización se conecta a la unidad de secado por pulverización (5) mediante un tanque de amortiguación. Preferentemente, se usa un tanque de amortiguación para descargar la solución de pulverización homogénea del aparato de microfluidización antes de alimentarse al secador por pulverización (5).

Preferentemente, se usa una bomba intensificadora para transportar continuamente la solución de pulverización desde el tanque de amortiguación o el aparato de microfluidización a un atomizador en el secador por pulverización para secar y separar las partículas sólidas.

Preferentemente, el aparato de microfluidización funciona en un modo de recirculación. El aparato de microfluidización puede conectarse al tanque de amortiguación en el que se combinan el al menos un componente y el al menos un solvente, para recircular la solución desde el aparato de microfluidización hasta que se logra la disolución de los sólidos deseada. Preferentemente, el sistema proporciona un segundo tanque de amortiguación conectado al primer tanque de amortiguación para recibir múltiples lotes de solución desde el primer tanque de amortiguación en un modo semicontinuo, de manera que la solución del segundo tanque de amortiguación se alimenta continuamente al secador por pulverización.

En una modalidad de la presente invención, se usa una unidad de secado por pulverización para secar y recuperar el material sólido de la suspensión. La unidad de secado por pulverización puede ser cualquier dispositivo de secado por pulverización adecuado conocido en la técnica. Preferentemente, el aparato de secado por pulverización comprende una cámara de secado por pulverización (5) donde la solución del aparato de microfluidización (4) en forma de una corriente de líquido se alimenta continuamente mediante el uso de una boquilla de atomización para formar gotitas y se seca con gas de secado (6).

El aparato de secado por pulverización también comprende medios para recuperar las partículas secas de la cámara de secado por pulverización. En la Figura 2A, las partículas secas se separan del gas de secado en un ciclón (7) y se recogen en una corriente de salida (9), mientras que el gas de secado sale del ciclón (7) en una corriente de salida (8). Sin embargo, los medios para recuperar partículas secas de la cámara de secado por pulverización también pueden tomar la forma de otros medios, que serán conocidos por los expertos en la técnica, tales como una bolsa de filtro.

La Figura 1a muestra un diagrama del método de la técnica anterior. En el estado de la técnica la solución pulverizadora se prepara moliendo primero los sólidos (IFA) en un proceso discontinuo y luego una corriente de los sólidos molidos y una corriente de solvente se alimentan a un tanque agitado en el que los sólidos se disuelven en el solvente mediante agitación y mezcla durante un período de tiempo. Si es necesario, el calor de la fuente externa también puede aplicarse durante la etapa de mezclado. La suspensión resultante se somete luego a un proceso de secado por pulverización para obtener partículas sólidas. La Figura 1b muestra un diagrama del método de la presente invención

En una modalidad preferida de la presente invención, una corriente que comprende al menos un solvente (1) y una corriente que comprende al menos un sólido (2) se combinan de manera discontinua o continua a velocidades controladas individualmente para formar una suspensión. Preferentemente, la corriente que comprende los sólidos y la corriente que comprende el solvente se alimentan a un tanque de amortiguación. En una modalidad preferida, la mezcla de la corriente de solvente y la corriente sólida se produce en condiciones controladas para promover la dispersión de la corriente sólida en la corriente de solvente. Preferentemente, un amortiguador y/o un mezclador

estático se usan para combinar la corriente de sólidos y solvente para formar la suspensión. Preferentemente, la corriente de sólidos y solvente se combina a una relación en la que el sólido está dentro del límite de solubilidad en el sistema solvente y está en el rango de, entre otros, aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % (p/p) o aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 %. La relación entre el solvente y el sólido también puede optimizarse para controlar las características de las partículas después del secado por pulverización (p. ej., tamaño y densidad de las partículas).

Preferentemente, la suspensión se alimenta continuamente a una o más bombas intensificadoras (3) a una velocidad controlada que depende, por ejemplo, de las características de la suspensión. Luego, la suspensión se presuriza con la una o más bombas intensificadoras (3) a uno o más microrreactores (4), lo que provoca que los componentes de la suspensión interactúen a nivel micro, nano y molecular lo que resulta en una solución de pulverización homogénea. El microrreactor facilita el contacto/interacción molecular altamente efectivo de los componentes de la suspensión dentro de una cámara de reacción y/o microcanal definido, lo que da como resultado la micronización de sólidos y la mezcla de alta energía que en última instancia resulta en una mejor cinética de disolución y solubilidad.

Preferentemente, la suspensión comprende al menos un solvente, al menos un ingrediente farmacéutico activo y/o al menos un excipiente. Preferentemente, el al menos un ingrediente farmacéutico activo y/o el excipiente tiene baja estabilidad en solución, baja solubilidad y/o bajas propiedades de cinética de disolución.

En una modalidad preferida, la presión del proceso y la concentración de sólidos en la suspensión pueden optimizarse para promover la microreacción de manera que se aumente la disolución de los sólidos en la suspensión.

En una modalidad preferida, la suspensión se alimenta al microrreactor/microcanal a una presión suficiente para formar una solución de pulverización homogénea.

La presión puede estar en el rango de desde aproximadamente 1 bar a aproximadamente 3500 bar, preferentemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 3500 bar, con mayor preferencia de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 bar, o de aproximadamente 300 bar a aproximadamente 2500 bar. Preferentemente, la presión también puede estar en el rango de desde aproximadamente 1 bar a aproximadamente 2000 bar o de 10 a 1500 bar. 1 bar es equivalente a 100 kPa. También se describe que durante la etapa de mezcla en el microrreactor la suspensión, se alimenta preferentemente a una temperatura Tin, puede experimentar un aumento de temperatura hasta Tout como resultado de las interacciones de alta energía. La diferencia entre Tin y Tout depende de las condiciones de operación y de las propiedades de la corriente de suspensión. Preferentemente, los sólidos son solubles en el solvente dentro del rango comprendido entre Tin y Tout. La Tin y Tout pueden controlarse mediante entrada de energía externa para controlar la degradación, solubilidad y cinética de disolución.

La temperatura Tin puede estar en el rango de desde aproximadamente -10 °C a 100 °C, preferentemente en el rango de -5 °C a 80 °C. La temperatura Tout puede estar en el rango de desde aproximadamente 0 °C y 150 °C, preferentemente en el rango de 5 °C a 130 °C. Preferentemente, la suspensión de pulverización se bombea hacia una serie de microrreactores/microcanales que tienen al menos aproximadamente de 1 a 10 microrreactores o microcanales.

Preferentemente, la solución de pulverización homogénea formada en el microrreactor se alimenta continuamente a un secador por pulverización mediante el uso de una bomba tal como una bomba intensificadora o cualquier bomba adecuada para transportar la solución de pulverización al secador por pulverización (5). Preferiblemente, la solución de pulverización del microrreactor o aparato de microfluidización se alimenta inmediatamente y continuamente al secador por pulverización.

Preferentemente, se usa un tanque de amortiguación para descargar, continua o discontinuamente, la solución de pulverización homogénea antes de alimentarse al secador por pulverización (5). Puede usarse una bomba intensificadora para transportar la solución de pulverización al atomizador del secador por pulverización.

En una modalidad preferida, se proporcionan medios/aparatos de conexión para conectar los microrreactores o microcanales a un tanque de amortiguación, que a su vez se conecta a un aparato de secado por pulverización.

En una modalidad preferida, la Figura 2B muestra medios o un aparato que tiene una corriente de solvente (1) y una corriente de sólidos (2) que se conectan a un tanque de amortiguación (10), que a su vez puede conectarse a una bomba intensificadora (3). La bomba intensificadora (3) se conecta a microrreactores/microcanales (4) y estos componentes (es decir, la unidad que comprende el aparato que comprende corrientes de solvente y de sólido, tanque de amortiguación, bomba y microrreactor) se conectan a un aparato de secado por pulverización (5).

En otra modalidad preferida, la Figura 2C muestra una corriente de sólidos (11) y una corriente de solvente (12) que

se descarga en un primer tanque de amortiguación (13), continua o discontinuamente. La solución o suspensión que comprende los sólidos y el solvente en el tanque de amortiguación (13) se transporta a microrreactores/microcanales (no mostrados), preferentemente mediante el uso de una bomba intensificadora (14). La solución o la suspensión de los microrreactores/microcanales puede recircularse de regreso al tanque de amortiguación (13) hasta que se logre la disolución de los sólidos deseada.

En un modo semicontinuo, la solución del tanque de amortiguación (13) puede transferirse a un segundo tanque de amortiguación (15) que a su vez se conecta a un aparato de secado por pulverización que comprende una cámara de secado por pulverización (16). Preferentemente, en un modo semicontinuo pueden prepararse múltiples lotes de la solución en el primer tanque de amortiguación (13). Los múltiples lotes de solución en el primer tanque de amortiguación (13) pueden transferirse al segundo tanque de amortiguación (15), de manera continua o discontinua, de manera que la solución no se agota en el segundo tanque de amortiguación (15), mientras que el proceso de secado por pulverización opera en un modo continuo. Preferentemente, la solución del segundo tanque de amortiguación (15) se alimenta continuamente a una cámara de secado por pulverización (16) mediante el uso de una boquilla de atomización para formar gotitas y se seca con gas de secado (17). El aparato de secado por pulverización también comprende medios (19) para recuperar las partículas secas (20) de la cámara de secado por pulverización (16), mientras que el gas de secado sale en una corriente de salida (18).

En la presente invención también se describe que la solución de pulverización se alimenta continuamente a al menos un atomizador que atomiza la solución de pulverización en gotitas dentro de una cámara de secado (5) donde el solvente se evapora por el efecto de un gas de secado, formando una corriente de partículas secadas por pulverización (9) que se recoge en un ciclón o bolsa de filtro (7) instalada en la salida de la cámara de secado (5).

La atomización puede promoverse mediante el uso de tipos específicos de atomizadores tales como, entre otros, boquillas giratorias, boquillas de presión, boquillas de dos fluidos, boquillas ultrasónicas o cualquier otro dispositivo capaz de atomizar una solución, o preferentemente, cualquier dispositivo capaz de formar gotitas a partir de una solución. Preferentemente, las condiciones de atomización y los parámetros del proceso de secado por pulverización pueden optimizarse para fabricar las partículas deseadas. Con mayor preferencia, se usa una boquilla de presión, que es capaz de atomizar la solución de pulverización a presiones hidrodinámicas que varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 bar o aproximadamente 10 a aproximadamente 100 bar. 1 bar es equivalente a 100 kPa. Las gotitas formadas en la presente invención están preferentemente en el rango de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 1000 micras, preferentemente entre 1 micra a 200 micras, preferentemente entre 30 micras a 200 micras o 30 micras a 80 micras. 1 micra es equivalente a 1 micrómetro (mm).

La solución de pulverización que se alimenta continuamente a través del atomizador a la cámara de secado por pulverización puede comprender al menos un ingrediente farmacéutico activo disuelto y al menos un solvente, solo o junto con uno o más excipientes. Más específicamente, los excipientes pueden seleccionarse del grupo que comprende: polímeros, surfactantes, modificadores de superficie, azúcares, aminoácidos, polisacáridos, por ejemplo, un polisacárido celulósico o polímeros basados en celulosa/derivados, quitina y quitosano, alginatos u otros grupos poliméricos tales como polímeros de vinilo, por ejemplo polivinilpirrolidona, o polímeros con grupos acrílicos, por ejemplo polimetilacrílico, y cualquier otro polímero y sus combinaciones.

El solvente usado en la preparación de la solución de pulverización puede seleccionarse del grupo que comprende: agua, metanol, etanol, propanol, acetona, butanona, tetrahidrofurano, diclorometano, hexano, acetato de etilo, n-heptano, otros solventes orgánicos y sus combinaciones.

Preferentemente, un agente de ajuste del pH tal como hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, amortiguador tris o citrato, acetato, lactato, meglumina, o similares se añade a la solución "solvente". Preferentemente, la temperatura del solvente puede ajustarse. Preferentemente, la temperatura se ajusta en el rango de aproximadamente -20 a 70 °C. Sin embargo, en base a la sustancia o componente que se dispersa en el solvente, un experto en la técnica puede ajustar la temperatura adecuadamente.

Preferentemente, las condiciones de atomización y los parámetros del proceso de secado por pulverización pueden optimizarse para fabricar las partículas deseadas.

Preferentemente, la corriente de gas de secado (6) comprende aire, nitrógeno o dióxido de carbono. Preferentemente el gas de secado se alimenta a una velocidad de flujo y a una temperatura que es suficiente para evaporar los solventes de la solución de pulverización atomizada hasta un punto en que se forman partículas sólidas. Preferentemente, los rangos de velocidad de flujo de gas de secado varían de 0,1 kg/h a 5000 kg/h, con mayor preferencia los rangos de velocidad de flujo de gas de secado varían de 1 kg/h a 2000 kg/h. Preferentemente, los rangos de temperatura del gas de secado de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 200 °C, con mayor preferencia en el rango de desde -10 °C a 100 °C. El gas de secado puede reciclarse a través de una unidad condensadora para condensar la mayor parte del solvente. A continuación, se bombea el líquido condensado y el gas se calienta hasta temperaturas que

varían de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 200 °C antes de volver a entrar en la cámara de secado. La unidad condensadora opera generalmente a temperaturas que varían de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 30 °C.

La cámara de secado por pulverización (7) tiene suficiente volumen para permitir el contacto entre la solución de pulverización atomizada y el gas de secado que se alimenta a velocidades de flujo controladas individualmente. Preferentemente, la cámara de secado por pulverización tiene suficiente volumen para permitir el contacto entre la solución de pulverización atomizada y el gas de secado y para permitir la evaporación del solvente de la solución de pulverización atomizada hasta un punto en que se forman partículas sólidas.

Preferentemente, el material secado por pulverización se seca adicionalmente en una operación discontinua de secado secundaria mediante el uso de al menos uno de los siguientes medios: al reducir la presión por debajo de la presión ambiente, calentar por encima de la temperatura ambiente o mediante agitación. En la presente invención, las soluciones de pulverización se preparan mediante el uso de una mezcla de alto cizallamiento en el aparato tal como en microcanales y/o microrreactores. Tal mezcla de alto cizallamiento permite una cinética de disolución más rápida y una mayor solubilidad como resultado de un aumento del área superficial de los fármacos y/o partículas de excipientes mediante la reducción del tamaño de partícula y la generación de calor local de la solución pulverizadora que aumenta espontáneamente la temperatura.

Además, en el proceso de la presente invención, la microfluidización se efectúa mediante el uso de un aparato tal como microcanales y/o microrreactores para promover la micronización y mejorar la cinética y solubilidad de la disolución de sólidos. En la presente invención, una suspensión que comprende al menos un componente sólido y al menos un solvente puede micronizarse mediante microfluidización para obtener una solución de pulverización homogénea. La solución de pulverización homogénea resultante puede secarse por pulverización para eliminar los solventes resultando en partículas sólidas.

En una modalidad preferida de la presente invención, solo se usa una corriente de una suspensión que comprende al menos un componente sólido y al menos un solvente para preparar una solución de pulverización. La única corriente de suspensión se alimenta continuamente a un micro reactor y luego a un secador por pulverización para obtener partículas de material sólido.

Además, en una modalidad preferida de la presente invención, no hay necesidad de un sistema de filtración para concentrar la solución de pulverización obtenida del micro reactor antes de alimentar la solución a un secador por pulverización. Además, en una modalidad preferida de la presente invención, no hay necesidad de someter la corriente de sólidos al proceso de molienda. Como resultado, el proceso de la presente invención es simple, más eficiente que requiere menos equipo para llevar a cabo el proceso sin tiempo de retención en vista de la disolución más rápida/veloz de los sólidos en la suspensión.

Las ventajas de la presente invención incluyen, sin limitación:

- ayuda a reducir el tamaño de partícula de los sólidos en una suspensión mediante micronización;

- aumenta o mejora la cinética de disolución y la solubilidad de sólidos de baja solubilidad, tales como IFA y excipientes.

- permite el aumento de temperatura durante el proceso de micronización sin la necesidad de ninguna fuente de energía calorífica externa; - permite un proceso eficiente ya que no se requiere una operación por lotes adicional para preparar la solución de pulverización;

- proporciona un proceso en el que el tamaño del lote no se limita por la capacidad del tanque de alimentación;

- tiempo de retención bajo o nulo entre la preparación de la solución y el secado por pulverización, lo que elimina los posibles problemas de estabilidad de la solución por pulverización asociados, particularmente en relación con sólidos de baja solubilidad tales como el material activo del fármaco y los excipientes;

- proporciona una preparación continua de una solución de pulverización;

- proporciona un método continuo para preparar partículas sólidas;

- proporciona un método que es fácilmente escalable.

La presente descripción proporciona un proceso para el secado continuo de una solución de pulverización en donde dicha solución de pulverización se forma al alimentar al menos un ingrediente farmacéutico activo sólido y/o al menos un excipiente farmacéutico a al menos un solvente que forma una suspensión de pulverización que se alimenta a un sistema de microrreactores o microcanales y forma continuamente una solución de pulverización que se alimenta continuamente a una boquilla que dispersa dicha solución de pulverización en gotitas dentro de una cámara de secado donde un gas de secado evapora los solventes de cada gotita que forma partículas sólidas que se recogen en un ciclón.

En la presente descripción se describe un método para la fabricación continua de dispersiones sólidas amorfas o partículas de IFA solas que comprenden las etapas de

- Mezcla, en un modo continuo o discontinuo, de al menos un ingrediente farmacéutico activo con al menos un solvente, solo o junto con uno o más excipientes para formar una suspensión;

- Alimentación continua de dicha suspensión a una bomba intensificadora que a su vez alimenta continuamente la suspensión a al menos un microrreactor y/o al menos una microcámara;

- Mezcla de alta energía de dicha suspensión en dicho microrreactor y/o microcámara por medio de microrreacción o microfluidización para producir una corriente de solución de pulverización homogénea;

- Alimentación continua de dicha solución de pulverización a un secador por pulverización;

- Atomización de dicha corriente de solución de pulverización mediante el uso de al menos una boquilla de atomización para producir la corriente de gotitas;

- Secado de dicha corriente de gotitas en la cámara de secado para obtener partículas sólidas; y

- Recolección de dichas partículas sólidas.

La presente invención también proporciona un sistema para la preparación continua de partículas sólidas.

Preferentemente, en la presente invención solo se usa una corriente de suspensión y se alimenta continuamente a un secador por pulverización para obtener un material sólido al final del proceso. La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica que comprende las partículas sólidas obtenidas mediante el proceso de la presente invención mediante el uso del sistema de acuerdo con la presente invención. La composición farmacéutica se usa como un medicamento. Las partículas sólidas comprenden partículas de IFA solas o dispersiones sólidas amorfas, que tienen preferentemente tamaños de partículas en el micro y/o nanorango.

La presente invención también proporciona el uso de al menos un microrreactor y/o al menos una microcámara para la micronización de partículas en una suspensión que comprende al menos un componente y al menos un solvente en un proceso para la fabricación continua de dispersiones sólidas amorfas o partículas de IFA solas. El al menos un componente puede ser un ingrediente farmacéutico activo y/o un excipiente que tiene baja estabilidad en solución, baja solubilidad y/o bajas propiedades de cinética de disolución.

Ejemplos adecuados, que pretenden solamente sugerir un método para practicar la presente invención y no sirven para limitar el alcance de la presente invención, sigue:

Ejemplos

Ejemplo 1

Se añadió polivinilpirrolidona acetato de vinilo (PVP/VA, 11,9 g) al agua (467,3 g) a temperatura ambiente en un tanque de amortiguación bajo agitación para preparar una suspensión con carga de sólidos al 2,5 % p/p. La suspensión resultante se pasó continuamente a través de una serie de cinco microrreactores con microcanales que tienen 500 micras (500 mm) de diámetro por medio de una bomba intensificadora (MicroDeBEE) a una presión de 1862 bar (186200 kPa).

Después de un solo paso de la suspensión a través de la serie de cinco microrreactores se obtuvo una solución homogénea.

Con fines comparativos, se mezcló PVP/VA (5,0 g) con agua (203,6 g) a temperatura ambiente en un recipiente agitado. La disolución completa de PVP/VA se logró después de 1h12 m.

El mismo experimento se repitió con la misma configuración para otros excipientes y solventes farmacéuticos. La trehalosa está en forma cristalina y se usó como modelo para que las moléculas cristalinas imitaran los IFA. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1

Formulación		Preparación de solución continua				Disolución del tanque agitado a temperatura ambiente			
Sólido	Solvente	Sólidos (g)	Solvente (g)	Concentración (% en peso)	Disolución continua	Sólido (g)	Solvente (g)	Concentración (% en peso)	tiempo de disolución (hh:mm)
PVP/VA	Agua	11,9	467,3	2,5	SÍ	5,0	203,6	2,4	01:12
	Etanol	4,25	180,2	2,4	SÍ	...	...	...	No probado
	Etanol	7,95	181,1	4,2	SÍ	...	...	...	No probado
Poloxámero 188	Etanol	10,55	411,6	2,5	SÍ	5,12	200,5	2,5	00:06
	Etanol	13,67	333,8	3,9	SÍ	...	...	...	No probado
L-leucina	H2O	1,38	451,2	0,3	SÍ	134	461,3	0,3	00:48
L-Leucina + Trehalosa	H2O	1,58 + 3,42	450	1,1 % (32 % L-Leuc + 68 % Trehalosa)	SÍ	0,71 + 1,65	203,2	1,1	00:10

Puede observarse a partir de los resultados de las pruebas que la disolución de las partículas sólidas tiene lugar inmediatamente o en pocos segundos (es decir, disolución continua) en la preparación de la solución continua de la presente invención mientras que en la disolución del tanque agitado según el estado de la técnica el tiempo que se tarda en la disolución de las partículas varía de 10 minutos a 1,12 horas. Por lo tanto, los resultados de las pruebas demuestran que la solución de pulverización puede prepararse continuamente mediante el proceso de la presente invención, en un período de tiempo de pocos segundos. En comparación con la disolución del recipiente agitado, el aumento en la cinética de disolución puede explicarse como resultado de la micronización y los efectos de mezcla de alto cizallamiento dentro de los microrreactores.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la fabricación continua de dispersiones sólidas amorfas o partículas de ingrediente farmacéutico activo (IFA) solas que comprende las etapas de:

   - alimentar continuamente una suspensión que comprende al menos un componente y al menos un solvente a al menos un dispositivo de microfluidización;
   - mezclar la suspensión en el dispositivo de microfluidización por medio de microrreacción o microfluidización para producir una solución de pulverización homogénea;
   - alimentar dicha solución de pulverización en un modo continuo a un secador por pulverización;
   - atomizar dicha solución de pulverización para producir gotitas mediante el uso de al menos una boquilla de atomización; y
   - secar dichas gotitas en una cámara de secado para obtener partículas.

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, en donde la suspensión se prepara mediante la mezcla en un modo continuo o discontinuo de al menos un componente con al menos un solvente.

3. El proceso de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el al menos un componente comprende al menos un ingrediente farmacéutico (IFA) activo, al menos un excipiente, o una combinación de un IFA y un excipiente.

4. El proceso de conformidad con la reivindicación 3, que comprende además al menos una de las siguientes características:

   (i) el ingrediente farmacéutico activo y/o el excipiente tiene baja solubilidad, baja cinética de disolución o estabilidad en solución deficiente;
   (ii) el al menos un excipiente se selecciona del grupo que comprende: polímeros, surfactantes, modificadores de superficie, azúcares, aminoácidos, quitina, quitosano, alginatos, polisacáridos, un polisacárido celulósico o derivados de este, un polímero con un grupo vinilo (polivinilpirrolidona), o un polímero con un acrílico o derivados de este (polimetil acrílico), y sus combinaciones.
   (iii) el solvente se selecciona del grupo que comprende: agua, metanol, etanol, propanol, acetona, butanona, tetrahidrofurano, diclorometano, hexano, DMSO, acetato de etilo, n-heptano y sus combinaciones.

5. El proceso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, que comprende además al menos una de las siguientes características:

   (i) la microfluidización se efectúa mediante el uso de al menos un microrreactor y/o al menos una microcámara;
   (ii) la microfluidización se efectúa mediante el uso de al menos un microrreactor y/o al menos una microcámara; que funciona en un modo de recirculación;
   (iii) la microfluidización se efectúa mediante el uso de más de un microrreactor, y en donde los microrreactores se disponen en serie o en paralelo, opcionalmente el número de microrreactores dispuestos en serie o en paralelo varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.

6. El proceso de conformidad con la reivindicación 5, que comprende además al menos una de las siguientes características:

   (i) el microrreactor es un reactor de flujo continuo;
   (ii) el microrreactor o microcámara comprende uno o más canales, opcionalmente en donde el número de canales está en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.
   (iii) el microrreactor o microcámara comprende uno o más canales cada uno tiene un diámetro en el rango de aproximadamente 10 micras a aproximadamente 1000 micras (aproximadamente 10 µm a aproximadamente 1000 µm) o en el rango de aproximadamente 50 micras a aproximadamente 400 micras (aproximadamente 10 µm a aproximadamente 1000 µm).

7. El proceso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la suspensión se prepara dispersando en un modo continuo o discontinuo al menos un componente en al menos un solvente en un tanque de amortiguación y la suspensión del tanque de amortiguación se alimenta al microrreactor/microcámara mediante el uso de al menos una bomba, opcionalmente en donde la bomba comprende una bomba intensificadora, opcionalmente la suspensión se alimenta al microrreactor/microcámara a una presión en el rango de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 3500 bar (aproximadamente 100 kPa a aproximadamente 350 000 kPa) o en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 bar (aproximadamente 100 kPa a aproximadamente 200 000 kPa).

8. El proceso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde dicha solución de pulverización del dispositivo de microfluidización se suministra a un tanque de amortiguación.

9. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 8, en donde dicha solución de pulverización del dispositivo de microfluidización se recircula a un primer tanque de amortiguación en el que se combina una corriente que comprende el al menos un componente y una corriente que comprende el al menos un solvente.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, en donde la solución del primer tanque de amortiguación se transporta a un segundo tanque de amortiguación, opcionalmente en donde la solución del segundo tanque de amortiguación se alimenta continuamente al secador por pulverización.

11. El proceso de conformidad con cualquier reivindicación anterior, que comprende además al menos una de las siguientes características:

(i) dicha solución de pulverización se alimenta continuamente al secador por pulverización mediante el uso de al menos una bomba, opcionalmente en donde la bomba comprende una bomba intensificadora;
(ii) la al menos una boquilla de atomización se selecciona del grupo que comprende: una boquilla de dos fluidos, una boquilla de presión, una boquilla giratoria, una boquilla ultrasónica y sus combinaciones;
(iii) las gotitas formadas a partir de la solución de pulverización varían de aproximadamente 1 a 200 µm, preferentemente en el rango de aproximadamente 30 a 80 µm;
(iv) la solución de pulverización se alimenta a dicha boquilla de atomización a una presión hidrodinámica en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 bar (aproximadamente 100 kPa a aproximadamente 20 000 kPa) o en el rango de 10 a aproximadamente 100 bar (aproximadamente 100 kPa a aproximadamente 10 000 kPa);
(v) las gotitas se secan en la cámara de secado mediante el uso de un gas, opcionalmente el gas comprende nitrógeno, aire, dióxido de carbono o sus combinaciones.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, que comprende además al menos una de las siguientes características:

(i) el gas cuando entra en la cámara de secado tiene una temperatura en el rango de aproximadamente -20 a aproximadamente 200 °C o en el rango de aproximadamente -10 a aproximadamente 100 °C;
(ii) la temperatura del gas que sale de la cámara de secado es menor que la temperatura del gas cuando entra en la cámara de secado;
(iii) el gas se recicla a la cámara de secado después de pasar a través de un condensador.
(iv) secar las partículas secadas por pulverización en una operación discontinua de secado secundaria, en donde opcionalmente la operación discontinua de secado secundario incluye: reducir la presión por debajo de la presión ambiental, calentar por encima de la temperatura ambiente o agitar.

13. Un sistema para la fabricación continua de dispersiones sólidas amorfas o partículas de IFA solas que comprende:

- un microfluidizador para mezclar una suspensión que comprende partículas de al menos un componente y al menos un solvente por medio de microrreacción o microfluidización para producir una solución de pulverización homogénea, opcionalmente el microfluidizador comprende al menos un microrreactor y/o al menos una microcámara;
- medios para alimentar continuamente la suspensión al microfluidizador;
- un secador por pulverización que comprende al menos una boquilla de atomización para atomizar dicha solución de pulverización para producir gotitas y una cámara de secado para secar dichas gotitas para obtener partículas.

14. El sistema de conformidad con la reivindicación 13, que comprende además al menos una de las siguientes características:

(i) medios para preparar la suspensión mezclando al menos un componente y al menos un solvente en un modo continuo o discontinuo, opcionalmente en donde el medio para preparar la suspensión es un tanque de amortiguación;
(ii) medios para recibir la solución de pulverización del microfluidizador, opcionalmente en donde el medio para recibir la solución de pulverización es un tanque de amortiguación.

15. El sistema de conformidad con la reivindicación 13 o 14, en donde los tanques de amortiguación se configuran para conectarse al microfluidizador y al aparato de secado por pulverización respectivamente de manera que el

sistema funciona en un modo continuo.

16. El sistema de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde el medio para alimentar continuamente la suspensión al microfluidizador y el medio para alimentar continuamente la solución de pulverización al aparato de secado por pulverización comprende una bomba intensificadora.

17. El sistema de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, que comprende además un primer tanque de amortiguación y un segundo tanque de amortiguación, en donde el primer tanque de amortiguación recibe una corriente que comprende al menos un componente y una corriente que comprende al menos un solvente para formar una suspensión opcionalmente en donde el primer tanque de amortiguación se conecta al microfluidizador que funciona en un modo de recirculación para transportar la solución desde el microfluidizador al primer tanque de amortiguación; en donde el primer tanque de amortiguación se conecta a una bomba intensificadora para transportar la suspensión desde el primer tanque de amortiguación al microfluidizador.

18. El sistema de conformidad con la reivindicación 17, en donde el segundo tanque de amortiguación se conecta al primer tanque de amortiguación para recibir múltiples lotes de solución desde el primer tanque de amortiguación en un modo semicontinuo, de manera que la solución del segundo tanque de amortiguación se alimenta continuamente al secador por pulverización.

19. El uso de al menos un microrreactor y/o al menos una microcámara para la micronización de partículas en una suspensión que comprende al menos un componente y al menos un solvente en un proceso para la fabricación continua de dispersiones sólidas amorfas o partículas de IFA solas, opcionalmente en donde el al menos un componente es un ingrediente farmacéutico activo y/o un excipiente que tiene poca estabilidad en solución, baja solubilidad y/o propiedades de baja cinética de disolución.

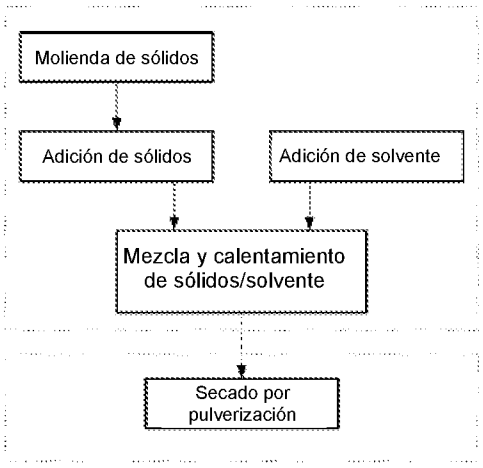


Figura 1A

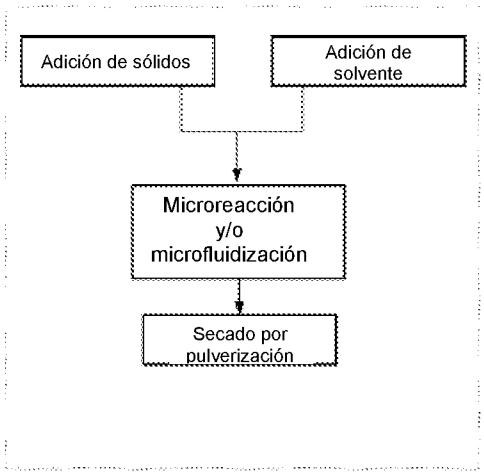


Figura 1B

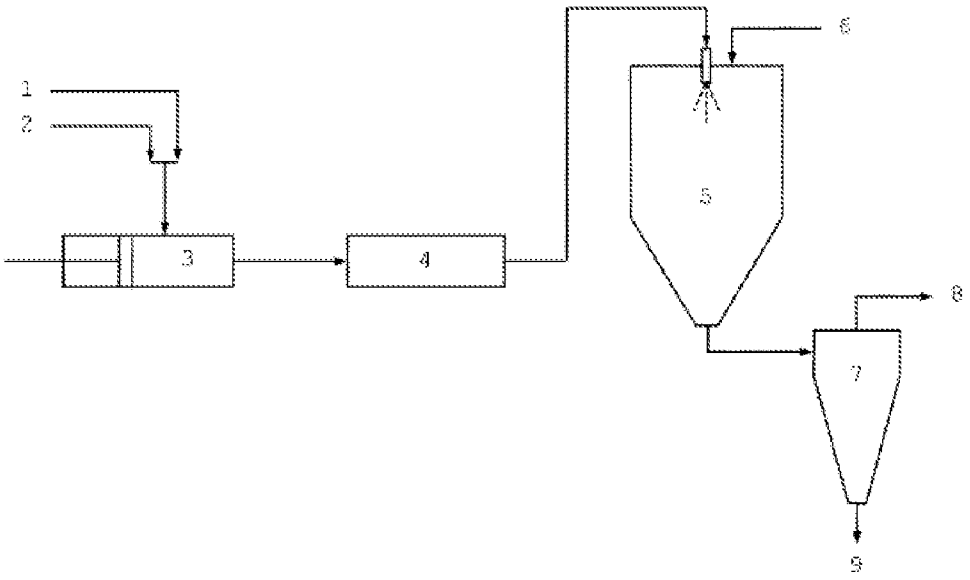


Figura 2A

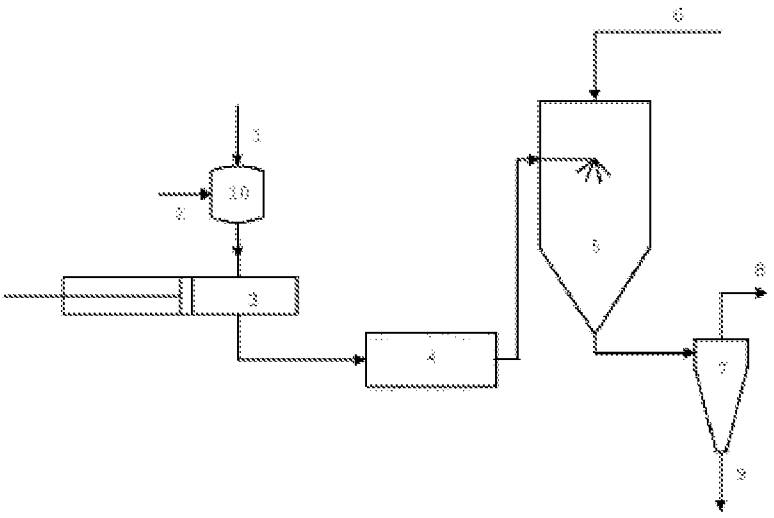


Figura 2B

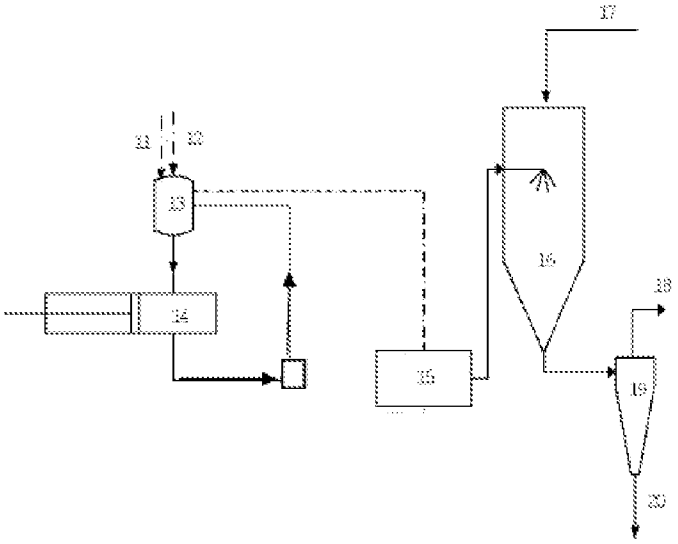


Figura 2C