

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

(22) Data de pedido: 2012.03.30	(73) Titular(es): HOVIONE FARMACIÊNCIA, S.A.	
(30) Prioridade(s):	SETE CASAS 2674-506 LOURES	PT
(43) Data de publicação do pedido: 2013.09.30	(72) Inventor(es): JOSÉ LUIS SANTOS	PT
(45) Data e BPI da concessão: 2015.03.12 55/2015	FILIPE GASPAR	PT
	(74) Mandatário:	

(54) Epígrafe: **PRODUÇÃO DE PARTÍCULAS SUBSTANCIALMENTE MONODISPERSAS UTILIZANDO MOAGEM E SEPARAÇÃO POR MEMBRANAS**

(57) Resumo:

PRODUÇÃO DE PARTÍCULAS SUBSTANCIALMENTE MONODISPERSAS UTILIZANDO MOAGEM E SEPARAÇÃO POR MEMBRANAS A PRESENTE INVENÇÃO DESCREVE UM MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE PARTÍCULAS COM UMA DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA REDUZIDA, QUE COMPREENDE AS ETAPAS DE: A. FORNECER UMA COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE PARTÍCULAS; B. SUBMETER AS PARTÍCULAS NA REFERIDA COMPOSIÇÃO AUM PASSO DE REDUÇÃO DE TAMANHO OU UM PASSO DE AUMENTO DE TAMANHO; C. ALIMENTAR AS PARTÍCULAS REFERIDAS A UM PRIMEIRO SISTEMA DE SEPARAÇÃO DE MEMBRANA PARA SEPARAR AS PARTÍCULAS REFERIDAS DE ACORDO COM O TAMANHO; D. RECIRCULAÇÃO DAS PARTÍCULAS QUE NÃO SATISFAÇAM OS CRITÉRIOS DE TAMANHO DE VOLTA PARA O PASSO A) E. OPCIONALMENTE, A RECOLHA DO PERMEADO DO PRIMEIRO SISTEMA DE SEPARAÇÃO DE MEMBRANA NUM RECIPIENTE DE RECOLHA, SÃO TAMBÉM DESCRITAS AS PARTÍCULAS QUE PODEM SER OBTIDAS DE ACORDO COM O MÉTODO DA INVENÇÃO QUE SÃO CARACTERIZADAS POR POSSUÍREM UMA DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA SUBSTANCIALMENTE MONODISPERSA. AS PARTÍCULAS SÃO DE PREFERÊNCIA CARACTERIZADAS POR POSSUÍREM UMA DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA COM UMA AMPLITUDE INFERIOR A 2,0. A INVENÇÃO TAMBÉM DESCREVE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO PARTÍCULAS DE ACORDO COM A INVENÇÃO, E SISTEMAS PARA LEVAR A CABO O MÉTODO DA INVENÇÃO.

Resumo

Produção de partículas substancialmente monodispersas utilizando moagem e separação por membranas

- 5 A presente invenção descreve um método para a produção de partículas com uma distribuição de tamanho de partícula reduzida, que compreende as etapas de:
- a. fornecer uma composição que compreende partículas;
 - 10 b. submeter as partículas na referida composição a um passo de redução de tamanho ou um passo de aumento de tamanho;
 - c. alimentar as partículas referidas a um primeiro sistema de separação de membrana para separar as
 - 15 partículas referidas de acordo com o tamanho;
 - d. recirculação das partículas que não satisfaçam os critérios de tamanho de volta para o passo a);
 - e. opcionalmente, a recolha do permeado do primeiro sistema de separação de membrana num recipiente de
 - 20 recolha.
- São também descritas as partículas que podem ser obtidas de acordo com o método da invenção que são caracterizadas por possuírem uma distribuição de tamanho de partícula substancialmente monodispersa. As partículas são de
- 25 preferência caracterizadas por possuírem uma distribuição de tamanho de partícula com uma amplitude inferior a 2,0. A invenção também descreve composições farmacêuticas compreendendo partículas de acordo com a invenção, e sistemas para levar a cabo o método da invenção.

Descrição

Produção de partículas substancialmente monodispersas utilizando moagem e separação por membranas.

5

A presente invenção insere-se na área técnica dos métodos de redução de tamanho de partícula, e dos métodos de classificação. Em particular, a presente invenção insere-se na área técnica dos métodos de redução de tamanho de partícula por moagem em meio líquido aplicados em particular, mas não exclusivamente, a ingredientes activos farmacêuticos (APIs), produtos intermediários de medicamentos, excipientes e medicamentos ou misturas dos mesmos, aqui colectivamente designados como fármacos, em combinação com um método de classificação por tamanho baseado em tecnologia de membranas.

O controlo preciso da distribuição de tamanho de partícula de materiais farmacêuticos é da maior importância. Desde a produção à estabilidade, da administração à eficácia, a modificação do tamanho de partícula pode levar a alterações nas propriedades do produto que permitem uma melhoria do comportamento, actividade e eficácia dos medicamentos. Um produto pode ser modificado para tornar mais fácil a sua produção através da melhoria das propriedades de escoamento, ou pode-se tornar mais solúvel e ser melhor absorvido pelo organismo. Como um produto de inalação, o produto pode ser mais facilmente disperso e depositar-se mais eficientemente no nariz ou pulmão. Todas estas vantagens poderão ser atingidas através da variação do tamanho de partícula do ingrediente activo farmacêutico, ou do intermediário do medicamento, ou do excipiente utilizado, ou mesmo do medicamento em si. Em certos casos, o efeito benéfico será atingido através do aumento do tamanho de partícula, e em outros, através da sua diminuição.

Na fase de desenvolvimento do produto, é importante que a distribuição de tamanho de partícula alvo, expressa em termos de dados de distribuição de tamanho de partícula

como o tamanho mediano de partícula, seja atingido com elevada precisão, de forma a que a sua variabilidade possa estar compreendida dentro dos limites de $\pm 5 \mu\text{m}$, ou limites mais apertados, como $\pm 1 \mu\text{m}$ ou $\pm 0.1 \mu\text{m}$ ou mesmo $\pm 0.01 \mu\text{m}$.

5

Na fase industrial, será importante que o tamanho de partícula obtido na fase de desenvolvimento, tendo em vista uma distribuição precisa, seja reproduzido com baixa variabilidade entre lotes de produção. Noutras palavras, existe a necessidade de uma tecnologia que seja capaz de posicionar a distribuição de tamanho de partícula exactamente onde seja necessária, e fazê-lo de forma reprodutível nas fases de desenvolvimento e de industrialização.

15

O estado da arte actual compreende diversas técnicas para modificar, e em particular, reduzir o tamanho de partícula, como é o caso da micronização por moagem por jacto e moagem em moinho de bolas que são tipicamente utilizados para pós secos, mas que no caso da segunda técnica, pode ser aplicada também a meios líquidos. No segundo caso, as partículas suspensas e processadas poderão ser depois secas de acordo com um método conhecido de forma a obter um pó. No entanto, ainda que esses métodos sejam em geral adequados para diferentes aplicações, foi identificado que são caracterizados por uma distribuição de tamanho de partícula larga, de fraca precisão, e reprodutibilidade limitada.

30

Conceptualmente, um método de processamento de partículas que levaria a uma distribuição monodispersa, isto é, partículas com a mesma dimensão no atributo desejado (tamanho, forma ou massa), atingiria os requisitos desejados, mas os métodos conhecidos não permitem atingir tal uniformidade, precisão e reprodutibilidade desejadas.

35

Com efeito, partículas monodispersas, ou partículas que se aproximam da monodispersão, são extremamente interessantes para a administração de medicamentos

40

farmacêuticos. Uma das características mais importantes das partículas monodispersas é a de que as características físicas e químicas de uma partícula individual poderão ser extrapoladas para toda a população de partículas [T. Sugimoto, *Monodispersed Particles*, Elsevier 2001]. Isto facilita a administração do medicamento no organismo humano, e a previsão da biodisponibilidade do medicamento após a administração da forma de dosagem. No caso de formas orais de dosagem, as partículas monodispersas permitem uma melhor previsão do perfil de dissolução. No caso de administração por injeção, o tamanho das partículas irá ditar a sua distribuição no tecido alvo (se as partículas forem demasiado pequenas, poderão ser removidas rapidamente da corrente sanguínea; se forem demasiado grandes, poderão causar embolismo ou poderão ficar presas e não chegar ao local de acção antecipado). Pós de inalação poderão também beneficiar de partículas monodispersas, dado que partículas demasiado grandes podem afectar a orofaringe e não chegar às vias respiratórias inferiores, enquanto que as mais pequenas poderão ser re-exaladas e não serem retidas nos brônquios ou nos alvéolos.

Outra vantagem de partículas substancialmente monodispersas em aplicações de inalação, é que através da selecção de um tamanho de partícula muito preciso, com uma distribuição muito apertada, poderão ter atingidas regiões do pulmão muito específicas. Adicionalmente, através da mistura de um medicamento que compreende duas fracções de tamanho distintas, poderão ser atingidas diferentes zonas do pulmão pelo mesmo produto. O mesmo raciocínio pode ser aplicado a formulações que compreendam dois ou mais fármacos, que no caso de possuírem distribuições de tamanho diferentes, poderão ser direccionadas diferentes zonas do pulmão. A produção precisa de partículas iria permitir a produção de medicamentos farmacêuticos para inalação pulmonar, em partículas que até agora não são possíveis.

Os métodos convencionais de redução de tamanho de partícula por moagem em meio líquido incluem, entre outros, moagem por moinho de bolas e homogeneização de alta pressão. No entanto, o estado da arte existente não
5 oferece a precisão necessária ou a robustez do processo. No estado da arte existente, muitas dessas descrições foram apresentadas, sem resolver o problema da elevada precisão e reprodutibilidade do tamanho de partícula.

10 Keck et al. [C.M. Keck, R.H. Muller, Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenization, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 62 (2006) 3-16] revelam um método para a produção de nanocristais por homogeneização de alta
15 pressão em meios isentos de água e misturas aquosas. Sob tais condições, a cavitação é minimizada e nanocristais pequenos e estáveis são produzidos. É também revelado um método para a produção de nanocristais por combinação de precipitação e homogeneização. A homogeneização compreende
20 um passo de energia elevada que mantém um tamanho de partícula específico após a precipitação.

Hirokawa et al. em EP2143423A1 divulgam um método para a produção de partículas pulverizadas de um composto
25 cristalino orgânico em meio líquido, por mistura com um sal e um poliol. O diâmetro médio das partículas obtidas é de 600 nm ou inferior. Estas partículas podem ser aplicadas para administração injectável, oral ou por inalação. No entanto, os processos descritos por Keck et
30 al. e Hirokawa et al. não permitem a manipulação do tamanho de partícula e da sua distribuição para além dos limites da homogeneização de alta pressão e, portanto, são caracterizados pelas limitações em termos de precisão e reprodutibilidade inerentes a esse processo.

35

Dalziel et al. em WO2005/053851A1 divulga um método para a redução do tamanho de partícula usando um sistema de moagem por alta pressão. O método compreende também um passo de recolha/separação do produto para a remoção do
40 solvente e recuperação total das partículas moídas. Tal

etapa de recolha/separação do produto pode compreender a filtração e secagem por atomização (entre outros conhecidos na arte). No entanto, o objectivo do passo de recolha / separação foi o de isolar as partículas da suspensão e não de classificá-las, recirculando aquelas que não satisfaçam os critérios de tamanho. Consequentemente, a distribuição de tamanho de partícula do produto final foi determinada e limitada pelo passo de moagem.

10

Kesisoglou et al. [F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Nanosizing - Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation, Advanced Drug Delivery Reviews 59 (2007) 631-644] divulga um método para a redução do tamanho de partícula de APIs à gama sub-micra, com moinho de bolas ou por homogeneização de alta pressão. O isolamento do produto final pode ser levado a cabo com o uso de secagem por atomização. Mais uma vez, o isolamento do produto final por um processo de secagem não confere ao processo um passo adicional de classificação, e a distribuição do tamanho de partícula do material isolado seria essencialmente ditada e limitada pelo passo de moagem.

25 Constatou-se que existe, portanto, uma necessidade de um novo processo que permita atingir um grau muito elevado de precisão e reprodutibilidade na obtenção de distribuição de tamanho de partícula monodispersa ou aproximadamente monodispersa.

30

Uma medida de distribuição é a amplitude. A amplitude é obtida pela medição do tamanho das partículas através de um método conhecido, como a microscopia ou a difracção de raio laser, e através da determinação do limite de tamanho superior de partículas que constituem 90%, 50% e 10% da amostra de partículas, sendo referidos como D90, D50 e D10. A amplitude é igual a $(D90-D10) / D50$. O D50 é também referido como o tamanho de partícula mediano.

Uma distribuição monodispersa perfeita teria uma amplitude de zero, dado que D90, D50 e D10 teriam o mesmo valor. Actualmente, a maioria dos métodos de moagem resultam em amplitudes de entre 1,5 e 3. Certas técnicas
5 são já capazes de alcançar amplitudes próximos de 1, mas ainda há espaço para melhoria. Foi nesta invenção desenvolvido um processo que permite essa melhoria de forma significativa e previsível, através da redução de amplitudes e isso representa um avanço considerável.

10

De acordo com um aspecto da presente invenção, é apresentado um método para a produção de partículas, particularmente partículas com uma distribuição de tamanho reduzida, método esse que compreende os passos de:

15 a) preparar uma composição que compreende partículas;
b) submeter as partículas na referida composição a um passo de redução de tamanho de partícula ou um passo de aumento de tamanho de partícula;

20 c) alimentar as partículas referidas a um primeiro sistema de separação de membrana para separar as partículas referidas de acordo com o tamanho;

d) recirculação das partículas que não satisfaçam os critérios de tamanho de volta para o passo a);

25 e) opcionalmente, a recolha num recipiente de recolha do permeado do primeiro sistema de separação de membrana.

No passo d), a recirculação pode ser levada a cabo directamente de volta para o passo b), dependendo da instalação.

30

O método pode ser usado para produzir partículas monodispersas, ou partículas que são essencialmente ou substancialmente monodispersas, e composições compreendendo tais partículas.

35

Preferencialmente, a composição é uma composição farmacêutica que compreende partículas de um fármaco, ou partículas de intermediários químicos de fármacos ou de excipientes, embora o processo possa, em princípio, ser
40 aplicado a qualquer tipo de partícula.

Num aspecto preferencial, a composição compreende uma suspensão de partículas ou fármaco num solvente. Qualquer solvente adequado pode ser utilizado.

5

De preferência, o primeiro sistema de separação de membrana compreende um sistema de filtração de membrana, embora qualquer sistema de separação de membrana adequado possa ser utilizado.

10

Num aspecto preferencial da invenção, o tamanho das partículas sofre redução. Embora qualquer método de redução tamanho adequado possa ser utilizado, é preferível utilizar moagem, preferencialmente em meio líquido.

15

Se desejado, o método da presente invenção pode ainda compreender, após o passo e), o passo de alimentação de um segundo sistema de separação de membrana. Isto pode, por exemplo, ser usado para a remoção do solvente e / ou
20 remoção das partículas abaixo ou acima de um tamanho seleccionado. De preferência, o método remove partículas de um tamanho abaixo do valor seleccionado.

Num aspecto adicional da invenção, é proporcionado um
25 método para a produção de uma composição farmacêutica, em particular uma composição compreendendo partículas com uma distribuição de tamanho de partícula reduzida, o qual compreende as etapas de:

30 i. formação de uma suspensão que compreende um fármaco e um solvente;

ii. alimentar a referida suspensão a um moinho em meio líquido (10) para a redução do tamanho das partículas da referida suspensão;

35 iii. alimentar a referida suspensão a um primeiro sistema de filtração por membranas (16), para separação das partículas;

iv. recirculação de volta para o passo i. das partículas que não cumpram os critérios de tamanho, e
40 opcionalmente;

v. recolher num tanque de recolha (18) o permeado do primeiro sistema de filtração por membranas (16).

No passo iv., a recirculação pode ser realizada
5 directamente de volta para o passo ii., dependendo do arranjo da instalação.

A invenção também proporciona uma instalação que é adequada para levar a cabo o processo da invenção.

10

Assim, num aspecto adicional, a invenção proporciona uma instalação adequada para a produção de partículas com uma distribuição de tamanho de partícula reduzida, que compreende:

15 a) meios para fornecer uma composição que compreende partículas;

b) meios para sujeitar as partículas em que a referida composição a um passo de redução de tamanho ou a um passo de aumento de tamanho;

20 c) meios que compreendem um primeiro sistema de separação de membrana para separar as referidas partículas de acordo com o tamanho;

d) meios para a recirculação das partículas que não satisfaçam os critérios de tamanho de volta para o passo

25 a);

e) opcionalmente, meios para recolher o permeado do primeiro sistema de separação de membrana.

De preferência, o passo iv. recircula as partículas
30 para um tanque de alimentação (12) que alimenta o referido moinho em meio líquido (10).

O método da invenção pode compreender, após o passo v., o passo de alimentação de um segundo sistema de
35 filtração de membrana (22) para a remoção do solvente e / ou remoção das partículas abaixo de um tamanho seleccionado.

A invenção também proporciona partículas que são
40 obtidas, ou podem ser obtidas, de acordo com o método da

invenção. Tais partículas são caracterizadas por terem uma distribuição de tamanho de partícula monodispersa, ou substancialmente monodispersa. De preferência, a partícula é um fármaco (ou seja um ingrediente activo farmacêutico, excipiente, medicamento ou um seu composto intermediário ou misturas dos mesmos).

As partículas com uma distribuição de tamanho de partícula monodispersa são convenientemente as que têm um valor de amplitude igual ou inferior do que cerca de 2. Por conseguinte, são particularmente preferidas as partículas caracterizadas por ter uma distribuição de tamanho de partícula com uma amplitude inferior a 2, ou 2,0.

A invenção também proporciona partículas caracterizadas por terem uma distribuição de tamanho de partícula com uma amplitude de valor igual ou inferior a cerca de 1,5; ou igual a, ou inferior a 1 ou 1,0. São particularmente preferidas as partículas, especialmente partículas de API, com uma distribuição de tamanho de partícula com um amplitude inferior a 1,0.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica que compreende partículas de acordo com a invenção. A composição pode compreender um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, tal como será evidente para um perito na arte. As formulações inaladas, injectáveis ou orais são as preferenciais, e também outras formulações adequadas para outras vias de administração tópica podem ser utilizadas, conforme desejado por um perito de acordo com a necessidade.

Assim, a invenção também fornece a utilização de partículas obtidas através de um método de acordo com a invenção para o fabrico de formulações de inalação, injectáveis, ou orais, ou para formulações adequadas para outras vias de administração tópicas.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica que compreende partículas de acordo com a invenção, para utilização como um medicamento.

5 Preferencialmente, o passo de moagem compreende homogeneização de alta pressão das partículas do produto em suspensão, ou outro processo adequado. O processo de separação por membrana opera em paralelo ou em série em relação ao processo de moagem, permitindo a separação de
10 partículas menores do que um tamanho pré-determinado a partir do tanque de alimentação do passo de moagem. Essas partículas menores de que um tamanho pré-definido que são separadas no processo de separação por membrana são recolhidas num tanque de permeado. As partículas maiores
15 são recirculadas de volta para o passo de moagem do processo, de modo a que apenas as partículas desejadas sejam obtidas. As partículas que são recolhidos no tanque de permeado são caracterizadas por terem uma distribuição de tamanho de partícula que é menor do que a do material
20 de partida, mas também do que a do material moído, isto é, as partículas no permeado têm uma amplitude inferior. Esta menor amplitude é conseguida através da recirculação do material moído, sendo as suas características de tamanho ditadas pelo tamanho de poro da membrana
25 seleccionada.

Deve notar-se que, embora este processo seja essencialmente direccionado para a redução precisa do tamanho de partícula, pode também ser usado para o aumento
30 preciso do tamanho de partícula, através da utilização de um processo preliminar que, em vez de reduzir o tamanho de partícula, fá-las crescer através de cristalização ou outro processo. O passo chave é a recirculação das partículas processadas através de um mecanismo de
35 separação que as recolha apenas quando estejam compreendidas dentro dos limites físicos desejados. O não cumprimento desses limites redirecciona as partículas de volta para a etapa de redução ou crescimento de tamanho de partícula.

No caso de redução de tamanho de partícula, um
homogeneizador de alta pressão ou um outro sistema em meio
líquido será construído com um sistema de classificação
baseado em tecnologia de membrana, e tal construção é
5 nova.

Assim, a invenção também proporciona um sistema para a
produção de partículas com uma distribuição de tamanho de
partícula reduzida, o qual compreende um sistema de
10 homogeneização de alta pressão e de um sistema de
separação de membrana. O sistema de separação de membrana
é, de preferência, um sistema de filtração de membrana.

A combinação de moagem e filtração por membrana
15 possibilita o ajuste do tamanho de partícula e a sua
classificação de acordo com um tamanho da partícula
desejado. No entanto, a presente invenção, que inclui
também a recirculação das partículas de maior dimensão
para a fase de moagem, permite um nível surpreendente de
20 controlo sobre o tamanho alvo de partícula e distribuição
de tamanho de partícula. Isto não pode ser alcançado por
nenhum dos processos isolados, nem pela sua combinação,
sem uma etapa de recirculação.

25 O processo da presente invenção pode então ser
utilizado para a produção de uma composição farmacêutica
que compreende os passos de formar uma suspensão que
compreende um fármaco e um solvente, em que o solvente
pode ser um anti-solvente onde a fármaco ou excipiente é
30 suspenso, e alimentar a referida suspensão para um passo
de moagem em meio líquido para a redução do tamanho de
partícula das partículas suspensas, e alimentar a referida
suspensão para um primeiro sistema de filtração por
membrana para a separação das partículas com o tamanho
35 desejado; envolve também recirculação de volta ao tanque
de alimentação das partículas que não satisfaçam os
critérios de tamanho e, opcionalmente, a recolha no tanque
de recolha do permeado do sistema de filtração por
membrana para a remoção do solvente e/ou remoção das

partículas abaixo de um tamanho alvo. Este processo é novo.

O método da invenção pode compreender a alimentação
5 das partículas, ou da suspensão compreendendo as referidas partículas, ao sistema de separação de membrana, em paralelo com o passo de sujeitar as partículas ao referido passo de redução de tamanho ou ao referido passo de aumento de tamanho.

10

Em alternativa, o método da invenção pode compreender a alimentação das partículas, ou da suspensão compreendendo as referidas partículas, ao sistema de separação de membrana em série com o passo de sujeitar as
15 partículas ao referido passo de redução de tamanho ou ao referido passo de aumento de tamanho.

Por exemplo, nos métodos da invenção, a alimentação da composição ou suspensão a partir, por exemplo, do tanque
20 de alimentação para a primeira membrana de filtração pode ser feita em paralelo ou em série em relação à moagem em meio líquido. Adicionalmente, a alimentação da suspensão ao moinho e, portanto, ao primeiro sistema de filtração por membrana pode ser feita sequencialmente ou
25 simultaneamente.

O método da invenção pode compreender ainda os passos de recirculação da fracção retida do primeiro sistema de membrana para o tanque de alimentação, e de recirculação
30 da suspensão moída a partir da moagem em meio líquido para o tanque de alimentação.

O método da invenção pode ainda compreender o passo de alimentar a suspensão moída a partir da moagem em meio
35 líquido para o primeiro sistema de membrana e a recirculação do retentado do sistema de membrana para o tanque de alimentação.

O método da invenção pode ainda compreender o passo de
40 alimentação da suspensão a partir do primeiro sistema de

membrana para a moagem em meio líquido e recirculação a suspensão moída a partir da moagem em meio líquido para o tanque de alimentação.

5 O método da invenção pode ainda compreender a alimentação da suspensão de permeado do primeiro sistema de membrana a um segundo sistema de membrana, a recirculação da fracção retida do segundo sistema de membrana para o tanque de recolha e recirculação do
10 permeado do segundo sistema de membrana para o tanque de alimentação.

O método da invenção pode ainda compreender a alimentação de solvente de reposição ao tanque de
15 alimentação.

O método da invenção pode ainda compreender o isolamento das partículas sólidas da suspensão processada obtida no permeado do segundo sistema de membrana.
20

O método da invenção descrito pode ainda compreender um passo de isolamento que compreende a secagem por atomização, filtração ou centrifugação.

25 O método da invenção, a moagem em meio líquido pode ser de qualquer tipo adequado; por exemplo do tipo de moagem por moinho de bolas ou do tipo de homogeneização a alta pressão.

30 No método da invenção, a composição ou a suspensão pode compreender um solvente ou uma mistura de solventes, incluindo água e/ou um ou mais solventes orgânicos.

No método da invenção, a mistura de alimentação pode
35 compreender, para além de surfactantes, polímeros ou outros componentes conhecidos no estado da técnica, quer dissolvidos, emulsionados ou em suspensão, com o objectivo de ajudar o processo ou melhorar a formulação.

No presente método, o módulo de membrana em ambos os sistemas de filtração de membrana pode ser do tipo plano, em espiral, tubular ou de fibras ocas.

5 No presente método, a membrana em ambos os sistemas de filtração por membrana pode ser de tipo inorgânica micropeneiro ou polimérica micro-perfurada (track-etched) ou outros.

10 No presente método, as partículas recolhidas no permeado do primeiro sistema de membrana são preferencialmente caracterizadas por terem uma distribuição de tamanho de partícula mais estreita do que as partículas moídas e a amplitude da distribuição do
15 tamanho das partículas pode ser menor do que 2 ou 2,0, 1,5, ou 1 ou 1,0.

No presente método, o tamanho dos poros da membrana em ambos os sistemas de membrana pode variar entre 1 nm e 100
20 µm.

As partículas obtidas por meio da presente invenção, possuem adequadamente uma distribuição que se aproxima de uma distribuição de tamanho monodispersa, e a sua
25 amplitude obtida através deste método pode ser inferior a 2,0 ou 1,5 ou 1,0.

As partículas obtidas pelo método acima descrito podem ser utilizadas para a fabricação de formulações
30 injectáveis, inaladas, tópicas ou orais.

Os métodos acima e as partículas obtidas através de tais métodos e utilizações das tais partículas são novos.

35 Preferencialmente, o sistema da presente invenção é tal que:

a) os meios para o fornecimento de uma composição que compreende partículas compreendem um tanque de alimentação (12);

5 b) os meios para submeter as partículas da referida composição a um passo de redução de tamanho ou de um passo de aumento de tamanho, compreendem uma moagem em meio líquido (10);

c) o primeiro sistema de separação de membrana para separar as referidas partículas de acordo com o tamanho
10 compreende um primeiro sistema de filtração de membrana (16);

e em que

e) os meios para a recolha do permeado do primeiro sistema de separação de membrana compreende um tanque de
15 recolha (18).

Os meios d) para a recirculação das partículas que não satisfaçam os critérios de tamanho de volta para o passo a) (ou directamente para o passo b), se desejado) pode ser
20 qualquer meio adequado, tal como um tubo ou conduta apropriada (equipado, se necessário, com uma bomba), como será evidente para o perito na arte, desde que funcione de modo a transportar a composição ou suspensão de volta para a parte desejada do sistema.

25

O sistema da invenção pode compreender, ou ainda compreender, qualquer uma das características acima referidas, no âmbito do método, cujas características permitem pôr em prática o processo da invenção.

30

Por exemplo, o aparelho da presente invenção pode ainda compreender um segundo sistema de separação de membrana para a remoção do solvente e / ou remoção das partículas abaixo ou acima de um tamanho alvo
35 seleccionado, após a recolha do referido permeado.

De preferência, no sistema, os meios para a recirculação das partículas recirculam as partículas para um tanque de alimentação (12) que alimenta o moinho em
40 meio líquido(10).

O sistema pode, se desejado, ser configurado de tal modo que a alimentação da composição ou da suspensão a partir do tanque de alimentação (12) para o sistema de
5 filtração por membrana (16) é feita em paralelo com a moagem em meio líquido (10).

Em alternativa, o sistema pode ser configurado de tal modo que a alimentação da composição a partir do tanque de
10 alimentação (12) para o sistema de filtração por membrana (16) é feita em série com a moagem em meio líquido (10).

Num aspecto adicional, o sistema pode ser configurado de tal modo que a alimentação da referida composição seja
15 feita à referida moagem em meio líquido (10) para a redução do tamanho das partículas da referida suspensão; e a alimentação da referida composição para o referido primeiro sistema de filtração de membrana (16) para separação das partículas, ocorram sequencialmente ou
20 simultaneamente.

O aparelho pode ser configurado de tal modo que o retentado do primeiro sistema de filtração de membrana (16) é recirculado para um tanque de alimentação (12) e de
25 tal modo que a suspensão moída da moagem em meio líquido (10) é recirculada para um tanque de alimentação (12).

No sistema, é de preferência utilizado um moinho em meio líquido (10), e este é de preferência do tipo de
30 moinho de bolas ou do tipo de homogeneização a alta pressão.

No sistema, o módulo de membrana, em qualquer um ou em ambos primeiro e segundo sistemas de separação de
35 membrana, é preferencialmente do tipo plano, em espiral, tubular ou de fibras ocas.

No sistema, a membrana em um ou em ambos o primeiros e o segundo sistema de separação de membrana é

preferencialmente do tipo micropeneiro inorgânico ou polimérico micro-perfurada.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

5

As Figuras 1 e 2 ilustram os diagramas de processo da presente invenção, com a moagem em meio líquido e o sistema de membranas operando em paralelo e em série, respectivamente.

10

Referindo agora a invenção com mais pormenor, na fig. 1, é mostrado o passo de moagem em meio líquido 10 que é alimentado por uma suspensão a partir do tanque 12 e a suspensão moída é depois recirculada de volta para o tanque 12. O tanque 12 também alimenta uma bomba 14 que transporta a suspensão através de um primeiro sistema de membranas 16, sendo recirculada de volta para o tanque 12. A suspensão no permeado do primeiro sistema de filtração de membrana 16 é recolhida num tanque 18. A suspensão do tanque 18 alimenta uma bomba 20 que transporta a suspensão através de um segundo sistema de membrana 22, sendo recirculada de volta para o tanque 18. A corrente de permeado do segundo sistema de membrana 22 é recirculada para o tanque 12. Um tanque adicional 24 pode alimentar, se necessário, solvente de reposição ao tanque 12 através de uma bomba 26.

Em mais detalhe, referindo ainda a invenção da fig. 1, a taxa de redução do tamanho de partícula no passo de moagem em meio líquido 10 pode ser ajustada de acordo com as condições de funcionamento seleccionadas. A pressão no compartimento do retentado e do permeado dos sistemas de filtração de membrana 16 e 22 pode ser ajustada de acordo com a eficiência de separação pretendida. O caudal e a pressão no sistema de filtração de membrana 16 podem ser ajustados em função da taxa de redução do tamanho de partícula no passo de moagem em meio líquido 10. Com um conjunto adequado de condições de funcionamento do processo combinado, as partículas menores do que um tamanho pré-definido serão continuamente removidas da

suspensão no tanque 12, as quais irão ser continuamente recolhidas no tanque 18. Assim, a suspensão recolhida no tanque 18 irá possuir uma distribuição de tamanho de partícula que se aproxima de uma distribuição monodispersa e terá um tamanho de partícula que é ditado pelo tamanho do poro da membrana seleccionada.

Em maior detalhe, referindo-se ainda a invenção da fig. 1, a moagem em meio líquido 10 pode ser por exemplo do tipo de moagem por moinho de bolas ou do tipo de homogeneização a alta pressão ou outro. A suspensão no tanque 12 pode ser constituída por um solvente, ou mistura de solventes. O solvente na suspensão do tanque 12 pode ser por exemplo água e/ou um ou mais solventes orgânicos. A mistura de alimentação, pode compreender, para além do fármaco, outras substâncias, ou dissolvidas, emulsionadas ou em suspensão, com o objectivo de ajudar o processo ou melhorar a formulação. O módulo de membrana nos sistemas de membranas de filtração 16 e 22 podem ser do tipo plano, em espiral, tubular ou de fibras ocas. A membrana no sistema de membrana 16 é escolhida com base no tamanho de partícula alvo a ser atingida para a suspensão final substancialmente monodispersa no tanque 18. Portanto, a membrana seleccionada em 16 deve permitir a permeação de partículas com um tamanho desejado pré-definido. O tipo de membrana a ser seleccionada em 16 e 22 é preferencialmente do tipo micropeneiro inorgânica, polimérica micro-perfurada, ou de outro tipo adequado que seja caracterizado por uma distribuição apertada de tamanho de poros. A membrana no sistema de membrana 22 é seleccionada de modo a permitir a permeação de partículas do tanque 18 que possuam um tamanho alvo, e, adicionalmente, para permitir que o solvente permeie e que seja recirculado de volta para o tanque 12.

35

A Figura 2 mostra o mesmo sistema como na Fig. 1 onde a alimentação para o sistema de membrana 16 é feita em série com a moagem em meio líquido 10.

As vantagens da presente invenção incluem, sem limitação, a produção de partículas substancialmente monodispersas a partir de suspensões que tenham um valor de amplitude elevado. Tais partículas substancialmente monodispersas podem ser pós-processadas dependendo do modo de administração previsto. No caso de administração de fármacos injectáveis, a suspensão substancialmente monodispersa pode ser utilizada sem processamento adicional, desde que os critérios de operação necessários sejam cumpridos. Para administração oral ou por inalação de fármacos, a suspensão substancialmente monodispersa pode ser isolada por um processo adequado tal como filtração, secagem por atomização, ou por centrifugação.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Uma suspensão com 5% (w/w) de fármaco A em água foi processada num sistema de microfiltração de escoamento tangencial. Foi utilizada uma membrana plana hidrofílica micro-perfurada de com um tamanho de poro de 30 μm . O fluxo crítico foi determinado pela execução de experiências com valores de pressão diferentes. Em seguida, as experiências foram realizadas abaixo das condições de fluxo crítico de forma a minimizar a formação de um bolo na superfície da membrana e para melhorar a selectividade do processo. O tamanho das partículas foi analisado por microscopia. A suspensão de alimentação tinha um amplitude de 1,1 ($D_{10} = 30 \mu\text{m}$, $D_{50} = 85 \mu\text{m}$ e $D_{90} = 125 \mu\text{m}$). Após o processamento, o permeado tinha um amplitude de 0,7 ($D_{10} = 17 \mu\text{m}$, $D_{50} = 34 \mu\text{m}$ e $D_{90} = 42 \mu\text{m}$), isto é, uma redução no tamanho de partícula médio de 60% e na amplitude de 34%. Além disso, os resultados mostram que a membrana seleccionada foi capaz de classificar eficientemente a suspensão de alimentação para tamanhos de partículas que são dependentes do tamanho de poro da membrana seleccionada.

Exemplo 2

Uma suspensão com 10% (w/w) de fármaco A em água foi moída utilizando um homogeneizador de alta pressão. A suspensão moída foi analisada por microscopia, mostrando
5 um amplitude de 1,0 ($D_{10} = 2,8 \mu\text{m}$, $D_{50} = 4,8 \mu\text{m}$ e $D_{90} = 7,5 \mu\text{m}$). A suspensão moída foi então processada por um sistema de membrana utilizando membranas poloméricas micro perfuradas em dois testes diferentes. No primeiro teste foi utilizada uma membrana de $1 \mu\text{m}$ de tamanho de poro. A
10 suspensão de permeado do primeiro teste mostrou partículas com um amplitude de 0,7 ($D_{10} = 1,5 \mu\text{m}$, $D_{50} = 2,1 \mu\text{m}$ e $D_{90} = 2,9 \mu\text{m}$), isto é, uma redução no tamanho de partícula médio de 56% e na amplitude de 32%. No segundo teste, a mesma suspensão moída foi processada utilizando uma
15 membrana com um tamanho de poro de $3 \mu\text{m}$. Neste caso, a suspensão de permeado mostrou partículas com um amplitude de 0,7 ($D_{10} = 1,8 \mu\text{m}$, $D_{50} = 2,6 \mu\text{m}$ e $D_{90} = 3,7 \mu\text{m}$), isto é, uma redução do tamanho médio de partícula de 46% (portanto não tão pronunciado como anteriormente, devido
20 ao maior tamanho de poro) e na amplitude de 25%. Além disso, os resultados mostram que as membranas seleccionadas foram capazes de eficientemente classificar a suspensão de alimentação para dimensões de partícula que são dependentes do tamanho de poro da membrana
25 seleccionada. A única diferença nos dois testes foi a utilização de membranas de diferentes tamanhos de poro, o que demonstra claramente o papel que o sistema de classificação desempenha.

Exemplo 3

Uma suspensão com 5% (w/w) de um fármaco A em água (700 mL) foi processada sequencialmente por um homogeneizador de alta pressão e um sistema de microfiltração de escoamento tangencial, com o passo de
35 separação por membrana a ser levado a cabo entre cada ciclo do processo de homogeneização. Uma membrana plana hidrofílica plimerica micro perfurada de policarbonato foi utilizada, com um tamanho de poro de $30 \mu\text{m}$. O permeado do primeiro sistema de filtração de membrana foi ainda
40 processado por uma membrana de policarbonato de $3 \mu\text{m}$

micro-perfurada para concentrar as partículas e remover o solvente. Foi continuamente adicionada água ao tanque de alimentação para manter o volume de alimentação constante. O homogeneizador foi operado a uma pressão de 500 bar

5 utilizando uma câmara de 200 μm nos 6 primeiros ciclos, e câmaras de 200 e 100 μm em série para os ciclos subsequentes. O tamanho das partículas da suspensão de alimentação foi analisado por difracção de raio laser. O tamanho de partícula das amostras do permeado foi

10 analisado por microscopia dada a concentração muito baixa de partículas em suspensão (índice baixo de obscuração por difracção de raio laser). A suspensão de alimentação tinha um D50 inicial de 32 μm e uma amplitude de 1,9 (D10 = 5,6 μm , D50 = 32,0 μm e D90 = 67,2 μm). O D50 no tanque de

15 alimentação demonstrou a seguinte evolução com o número de ciclos: ciclo 1-10,4 μm ; ciclo 2-10,1 μm ; ciclo 3-6,9 μm ; e ciclo 8-3,8 μm . Após 8 ciclos, a suspensão de alimentação tinha uma amplitude de 1,6 (D10 = 1,7 μm , D50 = 3,8 μm e D90 = 7,9 μm). A análise por microscopia da

20 suspensão de permeado após 8 ciclos mostrou partículas com uma amplitude de 0,9 (D10 = 4,2 μm , D50 = 6,5 μm e D90 = 10,0 μm). A classe mais baixa, D10, não mostrou uma redução significativa, mas o tamanho médio de partícula foi reduzido cinco vezes e o D90 mais do que seis vezes. A

25 amplitude foi reduzida em mais de metade, em 54%. O exemplo demonstra que o processo também pode ser utilizado para atingir determinadas secções da curva de distribuição, deixando outras inalteradas. Neste caso, a curva de distribuição quando representado num gráfico foi

30 significativamente deslocada para a esquerda, mas a sua parte mais à esquerda não foi substancialmente modificada.

35 Resumindo,

Exemplo	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	Amplitude
Exemplo 1 feed	30.0	85.0	125.0	1.1

Exemplo 1 final	17.0	34.0	42.0	0.7
Exemplo 2a feed	2.8	4.8	7.5	1.0
Exemplo 2a final	1.5	2.1	2.9	0.7
Exemplo 2b feed	2.8	4.8	7.5	1.0
Exemplo 2b final	1.8	2.6	3.7	0.7
Exemplo 3 feed	5.6	32.0	67.2	1.9
Exemplo 3 final	4.2	6.5	10.0	0.9

Estas quatro experiências também demonstram que a amplitude final é independente da dimensão do tamanho de partícula; enquanto que a amplitude final das amostras na classe fina (exemplos 1 e 2, D50s de 2,1-6,5 mm) é de cerca de 0,7, a amplitude final da amostra de tamanho maior(exemplo 3), 0,9, é da mesma ordem de magnitude.

Ainda que a anterior descrição escrita da invenção permita a um perito fazer e usar o que é considerado presentemente como a melhor prática da mesma, os especialistas compreenderão e apreciarão a existência de variações, combinações e equivalentes da forma de realização específica, métodos e exemplos. A invenção não deve ser limitada pela forma de realização, método e exemplos descritos acima, mas por todas as formas de realização e métodos no âmbito e no espírito da invenção tal como reivindicada.

Sete Casas, 18 Julho 2013

Reivindicações

1. Um método para produzir partículas de ingredientes activos farmacêuticos (APIs); produtos intermediários de medicamentos, excipientes ou medicamentos com uma distribuição de tamanho de partícula reduzida, compreendendo as etapas de:

- a) fornecer uma composição que compreende uma suspensão de partículas de ingredientes activos farmacêuticos (APIs); produtos intermediários de medicamentos, excipientes ou medicamentos num solvente;
 - b) submeter as partículas na referida composição a um passo de redução de tamanho ou um passo de aumento de tamanho;
 - c) alimentar as partículas referidas a um sistema de separação de membrana (16) para separar as partículas referidas de acordo com o tamanho;
 - d) recirculação das partículas que não satisfaçam os critérios de tamanho de volta para o passo a) para serem submetidas novamente aos passos subsequentes;
- caracterizado por a alimentação das partículas ao sistema de separação de membrana (16) ser feita em paralelo com o passo de submeter as partículas a um passo de redução ou a um passo de aumento de tamanho.

2. Um método de acordo com a reivindicação 1 compreendendo ainda o passo de:

- e) recolher o permeado do sistema de separação de membrana (16) contendo as partícula que satisfazem os critérios de tamanho num recipiente de recolha (18).

3. Um método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a suspensão ser uma composição farmacêutica que compreende partículas de um fármaco.

4. Um método de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por o sistema de separação de membrana (16) compreender um sistema de filtração por membrana.

5. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o tamanho de partícula ser reduzido por moagem.

6. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por compreender ainda, após o passo e), o passo de alimentação de um segundo sistema de separação de membrana (22) para a remoção do solvente e / ou remoção das partículas abaixo ou acima de um tamanho seleccionado.

7. Um método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores para produzir uma composição farmacêutica caracterizado por compreender os passos de:

- i. formação de uma suspensão que compreende partículas de um fármaco e um solvente;
- ii. alimentar a referida suspensão a um passo de moagem em meio líquido (10) para a redução do tamanho de partícula da dita suspensão;
- iii. alimentar a referida suspensão a um sistema de filtração de membrana (16) para a separação das partículas;
- iv. recirculação de volta para o passo i. das partículas que não satisfaçam os critérios de tamanho; para serem submetidas novamente aos passos subsequentes;

caracterizado por a alimentação das partículas a partir do tanque de alimentação (12) ao sistema de separação de membrana (16) ser feita em paralelo com o passo de moagem em meio líquido (10).

8. Um método de acordo com a reivindicação 7 compreendendo ainda o passo de:

- v. recolher no tanque de recolha (18) o permeado do primeiro sistema de separação de membrana (16) contendo as partículas que satisfazem os critérios de tamanho.

9. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por no passo iv. as partículas serem recirculadas para um tanque de alimentação (12) que alimenta o passo de moagem em meio líquido (10).

10. Um método de acordo com as reivindicações 8 e/ou 9 caracterizado por compreender ainda, após o passo v., o passo de alimentar um segundo sistema de filtração de membrana (22) para a remoção do solvente e / ou remoção das partículas abaixo de um tamanho de destino seleccionado.

11. Método de acordo com as reivindicações 6 ou 10, caracterizado por compreender ainda a alimentação das partículas do permeado ou da suspensão compreendendo tais partículas a um segundo sistema de separação de membrana (22), a recirculação do material retido do segundo sistema de separação de membrana (22) para o tanque de recolha (18), e a recirculação do permeado do segundo sistema de separação de membrana (22) para o tanque de alimentação (12).

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por compreender ainda a alimentação de solvente de reposição ao tanque de alimentação (12).

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por compreender ainda o isolamento das partículas sólidas da suspensão processada.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o passo de isolamento compreender a secagem por atomização, filtração ou centrifugação.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por um passo de moagem em meio líquido (10) ser utilizado e pode ser do tipo de moagem por moinho de bolas ou do tipo de homogeneização a alta pressão.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por ser utilizada uma suspensão de partículas, podendo compreender um solvente ou uma mistura de solventes.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por o solvente poder compreender água e/ou um solvente orgânico.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a mistura de alimentação compreender, para além de surfactantes, polímeros ou outros componentes conhecidos no estado da técnica adequados para ajudar o processo ou melhorar a formulação, quer dissolvidos, emulsionados ou em suspensão nessa mistura.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o módulo de membrana em qualquer ou em ambos primeiro (16) e segundo (22) sistemas de separação de membrana poder ser do tipo plano, tubular, espiral ou de fibras ocas.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a membrana em qualquer ou em ambos primeiro (16) e segundo (22) sistemas de

separação de membrana poder ser de tipo inorgânica micropeneiro ou polimérica micro-perfurada.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por a amplitude da distribuição do tamanho das partículas da composição ou suspensão de permeado ser menor do que 2,0.

22. Método de acordo com a reivindicação 21 caracterizado por a amplitude da distribuição do tamanho das partículas da composição ou suspensão de permeado ser menor do que 1,5.

23. Método de acordo com a reivindicação 22 caracterizado por a amplitude da distribuição do tamanho das partículas da composição ou suspensão de permeado ser menor do que 1,0.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o tamanho de poro da membrana em qualquer ou em ambos primeiro (16) e segundo (22) sistemas de separação de membrana poder variar entre 1 nm e 100 micron.

25. Sistema adequado para a produção de partículas de ingredientes activos farmacêuticos (APIs); produtos intermediários de medicamentos, excipientes ou medicamentos com uma distribuição de tamanho de partícula reduzida, compreendendo:

- a) meios para proporcionar uma composição que compreende uma suspensão de partículas num solvente
- b) meios para submeter as partículas na referida composição a um passo de redução de tamanho ou um passo de aumento de tamanho;

- c) meios que compreendem um sistema de separação de membrana para separar as referidas partículas de acordo com o tamanho;
- d) meios para a recirculação das partículas que não satisfaçam os critérios de tamanho de volta para o passo a);

caracterizado por a alimentação da composição a partir meios para proporcionar uma composição para o sistema de separação de membrana (16) ser feita em paralelo com o passo de redução de tamanho ou um passo de aumento de tamanho.

26. Sistema de acordo com a reivindicação 25 caracterizado por compreender ainda, meios para recolher o permeado do sistema de separação de membrana (16) contendo as partículas que satisfazem os critérios de tamanho.

27. Sistema de acordo com a reivindicação 25 para a produção de ingredientes activos farmacêuticos (APIs); produtos intermediários de medicamentos, excipientes ou medicamentos compreendendo:

- a) meios para o fornecimento de uma composição que compreende uma suspensão de partículas num solvente partículas que compreendem um tanque de alimentação (12);
- b) meios para submeter as partículas da referida composição a um passo de redução de tamanho ou de um passo de crescimento de tamanho, que compreendem um moinho em meio líquido (10);
- c) sistema de separação de membrana para separar as referidas partículas de acordo com o tamanho que compreende um sistema de filtração de membrana (16);

caracterizado por a alimentação da composição a partir do tanque de alimentação (12) para o sistema de separação de membrana (16) ser feita em paralelo com o passo de redução de tamanho ou um passo de aumento de tamanho.

28 Sistema de acordo com a reivindicação 27 caracterizado por compreender ainda meios para a recolha do permeado do sistema de separação de membrana (16) contendo as partículas que satisfazem os critérios de tamanho.

29. Sistema de acordo com a reivindicação 28 caracterizado por os meios para a recolha do permeado do sistema de separação de membrana (16) contendo as partículas que satisfazem os critérios de tamanho compreenderem um tanque de recolha (18).

30. Sistema de acordo com a reivindicação 27 ou 29, caracterizado por compreender adicionalmente um segundo sistema de separação de membrana (22) para a remoção do solvente e / ou remoção das partículas abaixo ou acima de um tamanho alvo seleccionado, após a recolha do referido permeado.

31. Sistema, de acordo com qualquer das reivindicações 27 ou 29, caracterizado por os meios para a recirculação das partículas recircularem as partículas para um tanque de alimentação (12) que alimenta o referido moinho em meio líquido (10).

32. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 27 a 31 caracterizado por o retido do sistema de filtração de membrana (16) é recirculado para um tanque de alimentação (12) e de tal forma que a suspensão moída do moinho em meio líquido (10) é recirculada para um tanque de alimentação (12).

33. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 27 a 32, caracterizado por a moagem em meio líquido (10) ser do tipo de moinho de bolas ou do tipo de homogeneização de alta pressão.

34. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 27 a 33, caracterizado por o módulo de membrana em um ou em ambos primeiro (16) e segundo (22) sistemas de separação de membrana ser do tipo plano, tubular, espiral ou de fibras ocas.

35. Sistema de acordo com qualquer uma das reivindicações 27 a 34, caracterizado por a membrana de um ou de ambos primeiro (16) e segundo (22) sistemas de separação de membrana ser do tipo micropeneiro inorgânica ou polimérica micro-perfurada.

36. Sistema para a produção de partículas com uma distribuição de tamanho de partícula reduzida de acordo com qualquer uma das reivindicações 27 a 35, caracterizado por compreender um sistema de homogeneização de alta pressão (10) e um sistema de separação de membrana (16).

Sete Casas, 23 de Janeiro de 2015

Fig. 1

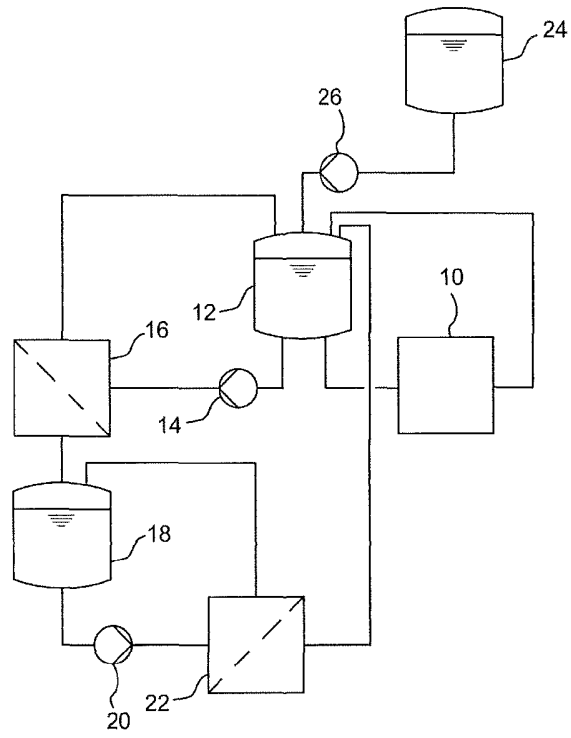


Fig. 2

