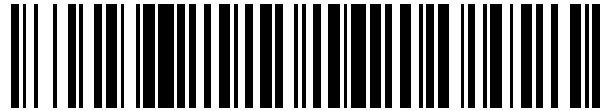


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 142**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2007 E 07746327 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2013138**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de nanopartículas de material activo**

30 Prioridad:

04.05.2006 KR 20060040317

04.05.2006 KR 20060040416

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

30.04.2014

73 Titular/es:

BIO-SYNECTICS INC. (50.0%)

**311, Sogang Business Incubator, 1-1 Sinsu-dong,
Mapo-gu**

Seoul 121-854, KR y

KIM, KAB-SIG (50.0%)

72 Inventor/es:

KIM, KAB SIG y

CHO, YOUNG TAI

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 458 142 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de nanopartículas de material activo

5 SECTOR TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nanopartículas de material activo utilizando un gas de un fluido supercrítico, mediante la disolución de un material activo en un disolvente que está en fase sólida a temperatura ambiente, para producir nanopartículas de materiales activos que se pueden utilizar de forma ventajosa en medicina, cosméticos, alimentos funcionales o similares.

TÉCNICA ANTERIOR

En diversos campos industriales, ha existido constantemente la demanda de una técnica de preparación efectiva y rápida de partículas muy pequeñas de tamaño regular. Estas partículas pequeñas de tamaño regular tienen muchas ventajas, entre las cuales en aplicaciones industriales son muy ventajosas sobre todo una buena fluidez y poca desviación en la interacción de las partículas. En el campo de la medicina, el tamaño de partículas de un agente terapéutico afecta en gran medida a la velocidad de disolución, biodisponibilidad, formulación y similares y, por ejemplo, cuanto menor es la desviación en la interacción entre las partículas de un agente terapéutico, mejor resulta la estabilidad del agente terapéutico global.

Cuando en los medicamentos las partículas de un agente terapéutico se producen en un tamaño de nanoescala, se pueden obtener las siguientes ventajas. En primer lugar, en un fármaco que tiene una pequeña velocidad de absorción entérica en administración oral, una partícula con un tamaño más pequeño puede ser mejor absorbida que una que tiene un tamaño más grande, aumentando de este modo la biodisponibilidad del agente terapéutico. Además, se puede variar la forma de dosificación de medicamentos, por ejemplo, un fármaco que sólo se puede administrar a través de vía oral se puede administrar por inhalación. En una formulación de fármacos de liberación controlada, la velocidad de liberación de un agente terapéutico es un factor muy importante. Cuando el tamaño de partículas del agente terapéutico está formado para estar en la nanoescala, el tamaño de partícula se hace relativamente más uniforme, de este modo la velocidad de liberación puede ser más esperable, siendo por lo tanto posible proporcionar agente terapéutico de forma más eficaz.

A efectos de tener las diferentes ventajas de las nanopartículas regulares tal como las que se han descrito anteriormente, se han llevado a cabo muchos intentos para preparar un ingrediente activo en forma de nanopartículas. Para este objetivo, se han utilizado convencionalmente las técnicas mecánicas, tales como la trituración, molienda y similares para hacer más pequeñas las partículas relativamente grandes. En la industria farmacéutica, se ha utilizado de forma común un procedimiento de molienda de una cantidad grande de medicamentos hasta el intervalo de tamaño que es adecuado para su utilización medicinal o farmacéutica con un molino de chorros de aire. Sin embargo, este procedimiento mecánico implica el riesgo de contaminación y ha tenido una limitación en la disminución del tamaño de partícula hasta aproximadamente decenas de micrómetros.

La patente de EE.UU. No. 5.145.684 da a conocer un procedimiento para la preparación de partículas de fármacos poco solubles en agua en un tamaño de cientos de nanómetros mediante molienda en húmedo de los fármacos poco solubles en agua en la presencia de un modificador de superficie. Esta técnica debe ser aplicada después de una preparación de los medicamentos en un tamaño de partícula no mayor de 100 micrómetros, utilizando un procedimiento de molienda convencional. En general, en este procedimiento, el tiempo necesario para la preparación de partículas que tienen un intervalo de tamaño específico depende del dispositivo mecánico particular utilizado para el mismo. Por ejemplo, cuando se utiliza un molino de bolas, pueden ser necesarios tiempos de procesamiento de hasta 5 días o más, sin embargo, cuando se utiliza un molino con medios de elevada cizalladura, 1 día sería suficiente para proporcionar partículas del tamaño deseado. Sin embargo, en conexión con la utilización de un molino con medios de elevada cizalladura, se debe tener en cuenta la contaminación asociada con la corrosión elevada de los medios de molienda y el recipiente de molienda. Además, debe llevarse a cabo un procedimiento de secado, tal como por pulverización o liofilización para conseguir la forma de polvo, debido a que las nanopartículas del procedimiento de molienda en húmedo están en fase líquida. Durante el procedimiento de secado, se produce la coagulación de las partículas debido a fuerzas de atracción entre las partículas y, por lo tanto, es sustancialmente difícil de obtener una dispersión de partículas en una escala nanométrica por redispersión del polvo resultante en un líquido. Con el fin de resolver este problema, la patente de EE.UU. No. 5.302.401 da a conocer un agente anticoagulante utilizado durante la liofilización. Además, la patente de EE.UU. No. 6.592.903 B2 da a conocer una invención que comprende un estabilizante, un agente tensoactivo y un agente anticoagulante utilizado durante un procedimiento de secado por pulverización. Además, la patente de EE.UU. No. 2003/0185869 A1 da a conocer una aplicación de una técnica de molienda en húmedo para algunos fármacos poco solubles, con la utilización de lisozima como un estabilizante de superficie. Sin embargo, este estabilizante de superficie proteico utilizado en la misma tiene muchas restricciones en un procedimiento de secado, en consecuencia, sólo se describe la preparación en fase líquida.

65

Entre otros procedimientos disponibles de forma convencional se incluyen una técnica de recristalización que proporciona partículas pequeñas de un ingrediente activo cambiando el entorno de una solución que contiene el ingrediente activo disuelto para provocar la precipitación o cristalización de los solutos. La técnica de recristalización puede ser puesta en práctica en dos formas diferentes: una que comprende la disolución de un agente terapéutico en un disolvente adecuado y la reducción de la temperatura, cambiando de este modo la solubilidad del agente terapéutico para precipitar las partículas, y otra que comprende añadir antidisolvente a una solución que contiene disuelto el agente terapéutico, disminuyendo de ese modo la solubilidad del soluto para precipitar partículas. Sin embargo, la técnica de recristalización requiere por lo general de la utilización de disolventes orgánicos tóxicos y, a menudo provoca la floculación o coagulación de las partículas durante un procedimiento de secado en condiciones de humedad, que sigue a la filtración de las partículas precipitadas. Como resultado, las partículas finales pueden tener un tamaño irregular.

La patente de EE.UU. No. 2003/0104068 A1 da a conocer un procedimiento para la preparación de partículas pequeñas que comprende: disolver un polímero en un disolvente orgánico; disolver o dispersar un fármaco proteínico en el mismo; a continuación enfriar rápidamente la solución a temperatura ultrabaja para su solidificación, y liofilizar el producto resultante para proporcionar un polvo fino. En este caso, sin embargo, existe la preocupación por la desnaturalización de un fármaco proteínico por el contacto con un disolvente orgánico y la economía del procedimiento debido a la refrigeración rápida y al procedimiento de liofilización.

Entre otras técnicas para la reducción de tamaño de las partículas se incluyen el emulsionamiento. El procedimiento de emulsionamiento se utiliza de forma común en el sector cosmético, que comprende la fusión de sustancias poco solubles en agua con calor o disolución en un disolvente orgánico, y posteriormente añadir las sustancias fundidas o disueltas a una solución acuosa que contiene un tensoactivo disuelto en la misma, con agitación a alta velocidad o con sonicación para dispersar las sustancias añadidas y proporcionar partículas pequeñas. Sin embargo, en este procedimiento de emulsionamiento, se requiere una etapa de eliminación del agua para proporcionar las partículas pequeñas en forma de polvo, y esta etapa genera diversas restricciones al procedimiento. Además, cuando se utiliza un disolvente orgánico para disolver la sustancia poco soluble en agua, siempre existe la preocupación por el disolvente orgánico tóxico residual.

La patente de EE.UU. No. 2004/0067251 A1 da a conocer un procedimiento para la preparación de partículas pequeñas mediante la disolución de ingredientes activos en un disolvente orgánico y pulverización de la solución resultante a una solución acuosa que contiene un tensoactivo disuelto en la misma. La invención implica la utilización de un disolvente orgánico, y requiere de un procedimiento de secado para eliminar el agua que se utiliza, para proporcionar las partículas en forma de polvo, dado que las partículas resultantes están presentes en la fase acuosa. Durante el procedimiento de secado, es probable que se produzca la coagulación de las partículas, y por lo tanto las partículas coaguladas apenas se vuelven a dispersar para mantener el tamaño de partícula a una escala nanométrica.

Recientemente, se han hecho muchos intentos de utilizar un fluido supercrítico en la preparación de partículas amorfas o nanopartículas. Un fluido supercrítico es un fluido existente en forma líquida a una temperatura superior a su temperatura crítica y a una presión superior a su presión crítica. Un fluido supercrítico utilizado de forma común es el dióxido de carbono. Como una de las técnicas que implican la utilización de fluidos supercríticos en una preparación de nanopartículas, la expansión rápida de una solución supercrítica (en lo sucesivo, ERSS) es conocida a partir de la siguiente bibliografía: Tom y otros *Biotechnol. Prog.* 7 (5):403-411 (1991), la patente de EE.UU. No. 6.316.030 B1; la patente de EE.UU. No. 6.352.737 B1 y la patente de EE.UU. No. 6.368.620 B2. Según la ERSS, un soluto objetivo se disuelve en primer lugar en un fluido supercrítico, y posteriormente la solución supercrítica se pulveriza rápidamente a condiciones de relativamente baja presión a través de la tobera. A continuación, la densidad del fluido supercrítico cae rápidamente. Como resultado, la capacidad del fluido supercrítico para solubilizar el soluto también se reduce rápidamente, y los solutos se forman en partículas muy pequeñas o cristalinas.

Entre otras técnicas que utilizan un fluido supercrítico se incluyen la recristalización con gas antidisolvente (en adelante, GAS) (Debenedetti y otros *J. Control. Release* 24:27-44. (1993), documento WO 00/37169). El procedimiento comprende la disolución de un agente terapéutico en un disolvente orgánico convencional para preparar una solución y la pulverización de la solución resultante en un fluido supercrítico que sirve como un antidisolvente, a través de una tobera. A continuación, el volumen se expande rápidamente tras el contacto entre la solución y el fluido supercrítico. Como resultado, la densidad y la capacidad del disolvente se vuelven mucho más bajas provocando una sobresaturación excesiva y, por lo tanto, los solutos forman semillas o partículas.

La patente de EE.UU. No. 6.630.121 da a conocer un procedimiento para la preparación de partículas pequeñas mediante la nebulización de una solución que contiene ingredientes activos para proporcionar partículas pequeñas con la utilización de un fluido supercrítico, y el secado de las partículas resultantes con un gas seco. El procedimiento se puede utilizar independientemente de la solubilidad de los ingredientes activos en el fluido supercrítico. El documento WO 02/38127 A2 da a conocer un procedimiento que utiliza la técnica DSMS (Dispersión de Solución Mejorada mediante fluidos Supercríticos) para la preparación de partículas pequeñas de ingredientes activos y el recubrimiento de las partículas pequeñas resultantes con un aditivo tal como un polímero. Además, la Patente de EE.UU. No. 6.596.206 B2 da a conocer una técnica de preparación de partículas pequeñas de

ingredientes activos mediante disolución de los ingredientes activos en un disolvente orgánico y la focalización de energía acústica a la solución resultante de modo que la solución se puede expulsar en un fluido supercrítico en forma de partículas pequeñas.

- 5 Todas estas técnicas anteriores mencionadas anteriormente proponen un procedimiento para producir partículas muy pequeñas con un tamaño relativamente uniforme, pero tienen varias desventajas.

La primera desventaja es probable que tenga lugar en un tubo para la transferencia de una solución y una tobera. En un procedimiento de preparación de partículas pequeñas utilizando un fluido supercrítico, el tamaño de las partículas está determinado generalmente por el diámetro de la tobera utilizada en el procedimiento, en consecuencia, el diámetro de una tobera debe ser muy pequeño y preciso. Sin embargo, tras la utilización repetida de una tobera, el diámetro de la tobera cambia, por lo tanto, el tamaño de partícula se vuelve irregular a medida que transcurre el tiempo. Además, debido a la utilización de una tobera que tiene un diámetro ultrapequeño para la preparación de partículas ultrapequeñas, es probable que se produzca muy a menudo la obstrucción de la tobera. Además, durante el desatasco de la tobera, se produce con frecuencia la aglutinación de las partículas que permanecen en el tubo.

La segunda desventaja de las técnicas anteriores es que las especies de solutos aplicables y los disolventes disponibles son muy limitados. La técnica ERSS se puede aplicar adecuadamente sólo si los solutos se disuelven bien en un fluido supercrítico. Dependiendo de los solutos, es posible aumentar la solubilidad de los mismos con la utilización de un codisolvente, sin embargo, si aumenta la cantidad de codisolvente, la existencia de disolvente residual después de la generación de partículas provocaría el crecimiento de los cristales, lo que dificultaría la preparación de las partículas en tamaño regular. En la técnica de GAS, un disolvente debería seleccionarse con gran cuidado. Sólo si el disolvente que contiene los solutos disueltos en el mismo se difunde rápidamente en el fluido supercrítico a medida que entran en contacto entre sí, se pueden generar las partículas pequeñas. Además, el crecimiento de partículas se puede prevenir, siempre que la cantidad de disolvente que permanece entre las partículas durante la filtración se reduzca al mínimo. Además, la técnica de GAS requiere un dispositivo de filtración especial para la filtración de las partículas pequeñas resultantes del disolvente.

La tercera desventaja de las técnicas anteriores es que hay muchas restricciones en la producción a escala comercial de las nanopartículas por los procedimientos convencionales que utilizan un fluido supercrítico. Para la utilización a escala comercial de ERSS, los solutos utilizados deben ser muy solubles en un fluido supercrítico, lo que es muy poco habitual. Además, la preparación de partículas pequeñas en la nanoescala de una sola especie de material comprende la coagulación de las partículas, por lo tanto, un material anticoagulante tal como un emulsionante, celulosa o lípidos se debe disolver conjuntamente, y la mezcla de los mismos se debe hacer en partículas pequeñas en la nanoescala. Sin embargo, la mayoría de los materiales anticoagulantes no son solubles en el dióxido de carbono que se utiliza generalmente como fluido supercrítico. En la preparación de las nanopartículas utilizando GAS, la solución que contiene solutos disueltos en la misma se inyecta en un recipiente de reacción que contiene un fluido supercrítico, pero la velocidad de inyección es tan lenta que la preparación de partículas de tamaño uniforme es difícil. Sin embargo, al aumentar la velocidad de inyección, los tamaños de las partículas se vuelven irregulares y se producirían más problemas en un procedimiento de filtración. Además, se obtendrían las partículas resultantes con una relación de composición que no se pretendía originalmente, en lugar de partículas con la relación de composición deseada, debido a las diferencias entre la solubilidad de los solutos en disolvente y la solubilidad del material anticoagulante añadido al mismo para la prevención de la coagulación de las partículas.

La solicitud de patente coreana No. 2004-90832 y el documento WO 2005/054122 dan a conocer un procedimiento para la preparación de nanopartículas utilizando una fase sólida grasa de sostenimiento a 30°C o menos, como un disolvente, tal como ácidos grasos saturados, ésteres y alcoholes con C10-C22, y la utilización de un gas de un fluido supercrítico a la temperatura de 20-40°C a una presión de 70-200 atm.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

El objetivo de la presente invención es dar a conocer un procedimiento para la preparación de nanopartículas de ingredientes activos mediante la utilización de un fluido subcrítico o supercrítico a baja temperatura a baja presión, para preparar nanopartículas con eficiencia satisfactoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Según la presente invención, se da a conocer un procedimiento para la preparación de partículas de ingredientes activos en la nanoescala, que comprende las etapas de: (1) preparar una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y un disolvente sólido, (2) poner a presión la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido de 41 a 91 bar (40 a 90 atmósferas), de 10 a 20°C, mediante la adición gas de un fluido supercrítico en un recipiente de reacción que contiene la mezcla, y (3) eliminar el disolvente sólido de la mezcla mediante la liberación del disolvente sólido junto con el gas del fluido supercrítico, manteniendo la temperatura y la presión en el recipiente de reacción a 10 a 20°C, y 41 a 91 bar (40 a 90 atmósferas), respectivamente.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "gas de un fluido supercrítico" se refiere a un gas inerte, que no presenta reactividad, tal como dióxido de carbono gaseoso o nitrógeno gaseoso, pero que puede ser un fluido supercrítico en condiciones específicas de temperatura y presión, es decir, más allá de su punto crítico.

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, los términos, "temperatura crítica" y "presión crítica", se refieren a la temperatura y la presión específica, respectivamente, a las que el gas de un fluido supercrítico puede ser licuado como un fluido supercrítico.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, los términos, "temperatura subcrítica" y "presión subcrítica", se refieren a la temperatura y presión alrededor de la temperatura y la presión crítica, respectivamente. Por ejemplo, en caso de que el gas de un fluido supercrítico sea dióxido de carbono gaseoso, las condiciones de temperatura y presión subcríticas pueden significar, pero sin que constituyan limitación, unas condiciones de temperatura de 32°C o menos y unas condiciones de presión de 71 bar (70 atmósferas) o menos, respectivamente.

15 Entre los ingredientes activos útiles en el procedimiento para la preparación de nanopartículas o partículas amorfas (en lo sucesivo, se hace referencia a "nanopartículas") según la presente invención se incluyen, por ejemplo, compuestos orgánicos, compuestos organometálicos, extractos naturales, péptidos, proteínas, polisacáridos o similares, que exhiben actividades fisiológicas específicas en medicamentos, alimentos funcionales, cosméticos o similares, y no hay ninguna restricción específica en su fase a temperatura ambiente, tal como fase sólida o líquida y en sus propiedades eléctricas tales como ser neutros o iónicos.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "nanopartículas" se refiere a partículas en las que el 90% o más de las partículas tienen un tamaño de 5 µm o menos, preferentemente de 2 µm o menos, más preferentemente de 1 µm o menos, aún más preferentemente de 0,5 µm o menos.

25 El disolvente sólido, que también puede denominarse como "grasa sólida", útil en el procedimiento para la preparación de nanopartículas según la presente invención, es un compuesto o una mezcla de los mismos que se mantiene en fase sólida a temperatura ambiente, es decir, a 30°C o menos, que tiene un punto de fusión relativamente bajo, tal como de 30 a 150°C, preferentemente de 30 a 90°C y que muestra una gran solubilidad en el fluido supercrítico. Por ejemplo, el disolvente sólido utilizado en la solicitud de patente coreana No. 2.004-90.832 se puede utilizar también en la presente invención. Por ejemplo, el disolvente sólido puede ser uno o más seleccionados entre el grupo que comprende ácidos grasos saturados, ésteres y alcoholes C10-C22; mono o diglicéridos que tienen un grupo ácido graso saturado C10-C22; hidrocarburos C16 o superiores; compuestos que tienen ácidos grasos reducidos a partir de triglicéridos C10-C22; compuestos de diol lineales o ramificados C6-C22, preferentemente C6-C10 tales como 1,6-hexanodiol, y mezclas de los mismos.

30 Según una realización preferente de la presente invención, cuando se utiliza una mezcla de un compuesto de diol y otro disolvente sólido diferente al diol como disolvente sólido, la cantidad del otro disolvente sólido que se utiliza es, preferentemente, pero sin que constituya limitación, 1-1000 partes en peso por 100 partes en peso del compuesto de diol utilizado, en términos de eficiencia de la producción de nanopartículas.

35 En el procedimiento para la preparación de nanopartículas de la presente invención la mezcla, que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido en la etapa (1), puede comprender además un tensoactivo. Preferentemente, el tensoactivo puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que comprende tensoactivos sintéticos, tensoactivos naturales, lípidos y polímeros.

40 Además, en el procedimiento para la preparación de nanopartículas de la presente invención la mezcla, que comprende uno o más ingredientes activos y disolvente sólido en la etapa (1), puede comprender además un agente anticoagulante de tipo no tensoactivo (o agente de antiagregación o anticristalización). Preferentemente, el agente anticoagulante de tipo no tensoactivo puede ser uno o más seleccionado entre el grupo que comprende monosacáridos, polisacáridos, fibras dietéticas, gomas y proteínas.

45 En el procedimiento para la preparación de nanopartículas de la presente invención, las nanopartículas se pueden preparar mediante la utilización de los ingredientes activos como un único componente. Opcionalmente, se puede utilizar además un agente anticoagulante para la prevención de la coagulación de las nanopartículas resultantes. Tales agentes anticoagulantes útiles en la presente invención pueden clasificarse en uno de tipo agente tensoactivo y uno de tipo no tensoactivo. Tal como el agente anticoagulante de tipo tensoactivo, se pueden utilizar varios tensoactivos sintéticos y naturales, lípidos, polímeros y similares. Tal como agente anticoagulante de tipo no tensoactivo, se pueden utilizar monosacáridos, polisacáridos, fibras dietéticas, gomas, proteínas y similares. En la presente memoria descriptiva, los fosfolípidos tales como lecitina, lisolecitina, fosfatidilcolina, fosfatidil etilamina y similares se denominan como agentes tensoactivos, a pesar de que se pueden clasificar en general como lípidos. Generalmente, los tensoactivos se pueden dividir, por su afinidad por el agua, en un tipo hidrofílico y un tipo lipofílico, que se determina por el valor de HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo). En función de sus grupos funcionales, hay cuatro tipos de tensoactivos, tales como tensoactivos catiónicos, aniónicos, neutros y zwitteriónicos. Un agente anticoagulante de tipo tensoactivo o no tensoactivo útil en la presente invención no se limita específicamente a un

cierto tipo o especie, siempre que se impida la coagulación de los ingredientes activos, y esté bien disuelto en el disolvente sólido y no se elimine fácilmente por un fluido supercrítico.

5 Según una realización preferente de la presente invención, cuando se utiliza un compuesto diol como disolvente sólido, algunos materiales que muestran una baja solubilidad en un disolvente sólido general distinto del diol, por ejemplo, un tensoactivo polimérico o un agente anticoagulante tal como Eudragit o hidroxipropil metil celulosa, se pueden disolver bien. De este modo, dichos agentes tensoactivos o anticoagulantes se pueden utilizar para preparar nanopartículas de algunos de los ingredientes activos que son difíciles de preparar en nanopartículas mediante la utilización de grasa sólida general. En el caso de que los ingredientes activos se puedan preparar en nanopartículas mediante la utilización de grasa sólida general, la eficiencia de la producción se puede mejorar. Además, si el ingrediente activo es sensible al calor, la pérdida de actividad del ingrediente activo debido al calor durante la producción de nanopartículas se puede reducir ya que el compuesto de diol puede disolver el ingrediente activo o debido a la temperatura relativamente baja, en comparación con la grasa sólida en general.

15 Además, en el procedimiento de la presente invención, cuando no se logra una disolución suficiente de los ingredientes activos y agentes tensoactivos mediante la utilización de solamente el disolvente sólido, se pueden utilizar adicionalmente uno o más codisolventes seleccionados del grupo que comprende alcohol, agua y mezclas de los mismos. Para el alcohol como el codisolvente, es preferente un alcohol menos C2-C6, y el etanol es el más preferente. Cuando se utiliza una solución mezcla de alcohol y agua como codisolvente, es preferente una solución mezcla del 70-80% en peso de alcohol y el 20-30% en peso de agua. Además, se pueden disolver los ingredientes activos junto con agentes anticoagulantes tales como sacarosa, lactosa y xilitol, mediante la utilización de codisolventes tales como alcohol o agua.

25 En la etapa (2) del procedimiento para la preparación de nanopartículas según la presente invención, la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido se pone a presión entre 41 y 91 bar (40 a 90 atmósferas), entre 10 y 20°C, mediante la adición de gas de un fluido supercrítico en un recipiente de reacción que contiene la mezcla.

30 En la etapa (3) del procedimiento para la preparación de nanopartículas según la presente invención, el disolvente sólido se separa de la mezcla mediante la liberación del disolvente sólido junto con el gas del fluido supercrítico, manteniendo la temperatura y la presión en el recipiente de reacción entre 10 y 20°C y 41 a 91 bar (40 a 90 atmósferas), respectivamente.

35 En las etapas (2) y (3) del procedimiento para la preparación de nanopartículas según la presente invención, cuando las condiciones de temperatura son menores que 10°C o la condiciones de presión son menores de 41 bar (40 atmósferas), la productividad del procedimiento global se vuelve insatisfactoria, ya que el disolvente sólido no se elimina fácilmente. Por el contrario, cuando las condiciones de temperatura son mayores que 40°C o las condiciones de presión son mayores de 405 bar (400 atmósferas), puede tener lugar la pérdida de ingredientes activos.

40 En las etapas (2) y (3) del procedimiento para la preparación de nanopartículas según la presente invención, las condiciones de temperatura y de presión pueden ser seleccionadas apropiadamente, según los tipos específicos de ingrediente activo o disolvente sólido, o con el fin de mejorar la eficiencia de la producción de nanopartículas.

45 Por ejemplo, en caso de que sean necesarias unas condiciones de baja temperatura y baja presión para mejorar la eficiencia de la producción de nanopartículas, la temperatura y la presión en las etapas (2) y (3) del presente procedimiento se fijan a, respectivamente, 10 a 20°C y 41 a 91 bar (40 a 90 atmósferas), preferentemente de 51 a 81 bar (50 a 80 atmósferas), más preferentemente de 51 a 71 (50 a 70 atmósferas). Dichas condiciones de baja temperatura y baja presión son particularmente útiles en el caso de que los ingredientes activos se liberen junto con el gas del fluido supercrítico o el disolvente sólido en el que se disuelven los ingredientes activos, y por lo que la distribución del tamaño de partículas resultante se vuelve demasiado amplia y el tamaño promedio de partículas se vuelve demasiado grande. Además, cuando los ingredientes activos son sensibles al calor, las condiciones de baja temperatura y baja presión pueden reducir la pérdida de actividad debido al calor durante el procedimiento para la producción de nanopartículas. Además, dado que el disolvente sólido se elimina en condiciones de presión más bajas que las convencionales, no se requieren equipos de alta presión y, de este modo se pueden reducir los costes de los equipos y de operación.

55 En lo sucesivo, se explicará el procedimiento para la preparación de nanopartículas de la presente invención etapa a etapa, con más detalles.

60 En la etapa (1) del procedimiento para la preparación de nanopartículas según la presente invención, se prepara una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y disolvente sólido. Los detalles de los mismos se describen a continuación.

65 Según una realización preferente de la presente invención, la etapa (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos, el disolvente sólido y, opcionalmente, uno o más tensoactivos en un recipiente de reacción y mezclar a fusión los mismos de forma homogénea.

- 5 Según otra realización preferente de la presente invención, la etapa (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos, el disolvente sólido y, opcionalmente, uno o más tensoactivos en un recipiente de reacción y mezclar a fusión los mismos de forma homogénea; enfriar rápidamente la mezcla para su solidificación; pulverizar la mezcla solidificada; añadir uno o más tensoactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo o una solución acuosa de los mismos al polvo pulverizado y mezclarlos de forma homogénea, y secar el producto mezclado a temperatura ambiente.
- 10 Según otra realización preferente de la presente invención, la etapa (1) comprende: añadir uno o más tensoactivos y el disolvente sólido en un recipiente de reacción, y mezclar a fusión los mismos de forma homogénea; enfriar rápidamente la mezcla para su solidificación; pulverizar la mezcla solidificada; añadir uno o más tensoactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo junto con los uno o más ingredientes activos o una solución acuosa de los mismos, al polvo pulverizado y mezclarlos de forma homogénea, y secar el producto mezclado a temperatura ambiente.
- 15 Según otra realización preferente de la presente invención, la etapa (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos, el disolvente sólido y, opcionalmente, uno o más tensoactivos en un recipiente de reacción, añadir además el gas de un fluido supercrítico, y posteriormente mezclar a fusión la mezcla mediante calentamiento.
- 20 Según otra realización preferente de la presente invención, la etapa (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos, el disolvente sólido y, opcionalmente, uno o más tensoactivos en un recipiente de reacción, poner a presión de la mezcla mediante la adición de gas de un fluido supercrítico en la mezcla y posteriormente mezclar a fusión la mezcla, y pulverizar la mezcla fundida a la presión atmosférica.
- 25 Según otra realización preferente de la presente invención, la etapa (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos, el disolvente sólido y, opcionalmente, uno o más tensoactivos en un recipiente de reacción, poner a presión la mezcla mediante la adición de gas de un fluido supercrítico y posteriormente mezclar a fusión la mezcla, y pulverizar la mezcla fundida mediante pulverización a presión atmosférica; añadir uno o más tensoactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo o solución acuosa de los mismos a la mezcla pulverizada y
- 30 mezclarlos de forma homogénea, y secar la mezcla a temperatura ambiente.
- Según otra realización preferente de la presente invención, la etapa (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos, el disolvente sólido y, opcionalmente, uno o más tensoactivos en un recipiente de reacción, y mezclar a fusión la mezcla de forma homogénea; añadir uno o más tensoactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo o solución acuosa de los mismos a la mezcla fundida y mezclarlos de forma homogénea; enfriar rápidamente la mezcla para su solidificación, y pulverizar y secar la mezcla solidificada.
- 35 Según otra realización preferente de la presente invención, la etapa (1) comprende: añadir el disolvente sólido y, opcionalmente, uno o más tensoactivos en un recipiente de reacción, y mezclar a fusión la mezcla de forma homogénea; añadir uno o más ingredientes activos y uno o más tensoactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo o solución acuosa de los mismos a la mezcla fundida y mezclarlos de forma homogénea; enfriar rápidamente la mezcla para su solidificación, y pulverizar y secar la mezcla solidificada.
- 40 Según realización preferente de la presente invención, se añaden uno o más ingredientes activos y grasa sólida a un recipiente de reacción en el que la cantidad de disolvente sólido es 0,1-1000 partes en peso por 1 parte en peso de los ingredientes activos. En esta etapa, cuando sea necesario, se pueden añadir opcionalmente al recipiente de reacción 0,001-10 partes en peso de agente tensoactivo, o 0,001-10 partes en peso de un alcohol inferior o una solución mezcla del 70 al 80% en peso del alcohol y del 20 al 30% en peso de agua como codisolvente, o una mezcla de 0,001-10 partes en peso de agente tensoactivo y 0,001-10 partes en peso de un alcohol inferior o una solución mezcla del 70 al 80% en peso del alcohol y del 20 al 30% en peso de agua como codisolvente, en base a 1 parte en peso de los ingredientes activos. Además, se pueden añadir preferentemente 0,01-50 partes en peso de una solución acuosa de uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo seleccionados del grupo que comprende monosacáridos, polisacáridos, fibras dietéticas, gomas y proteínas, en base a 100 partes en peso del disolvente sólido.
- 45 El tensoactivo añadido de forma opcional debe tener una solubilidad relativamente alta en el disolvente sólido a fin de formar una solución homogénea cuando esté disuelto junto con los ingredientes activos en disolvente sólido, o en un disolvente sólido que contiene un alcohol inferior descrito anteriormente. Además, se pueden seleccionar diferentes agentes tensoactivos, dependiendo de las propiedades de los ingredientes activos y la utilización o el propósito de utilización de las nanopartículas resultantes. Cuando las nanopartículas resultantes se utilizan finalmente en forma de una dispersión en agua, se selecciona preferentemente un agente tensoactivo con un valor de HLB alto, y cuando el propósito es aumentar la tasa de absorción interna, se selecciona preferentemente un agente tensoactivo con un valor de HLB relativamente bajo.
- 50 Tal como se ha mencionado anteriormente, se añaden los ingredientes activos y el disolvente sólido a un recipiente de reacción y, cuando sea necesario, se añade además al recipiente de reacción el tensoactivo o el alcohol inferior o
- 55
- 60
- 65

una solución mezcla del 70 al 80% en peso del alcohol y del 20 al 30% en peso de agua como codisolvente, y posteriormente la mezcla en el recipiente de reacción se funde gradualmente a medida que se calienta. Si es necesario, se pueden añadir el agente tensoactivo y el codisolvente después de que los ingredientes activos y disolvente sólido están claramente fundidos.

5 A medida que la temperatura dentro del recipiente de reacción se eleva, el disolvente sólido se convierte en una masa fundida, y los ingredientes activos y los agentes tensoactivos o similares, se disuelven en la misma. Se eleva la temperatura hasta que se forma una solución homogénea. Es preferente iniciar la agitación desde el momento en el que se hace posible, ya que hará a la solución de la mezcla más homogénea y reducirá el tiempo de trabajo. El momento en el que la agitación se hace posible depende de los tipos específicos de los ingredientes activos, tensoactivos y disolvente sólidos utilizados en el procedimiento, sin embargo, la determinación del momento de inicio de la agitación se realizará fácilmente en el lugar de trabajo por el técnico en la materia.

15 Según otra realización preferente de la presente invención, tal como se ha mencionado anteriormente, una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido se prepara mediante: adición de los uno o más ingredientes activos, el disolvente sólido y opcionalmente uno o más tensoactivos a un recipiente de reacción; el mezclado a fusión de los mismos conjuntamente de forma homogénea; el enfriado rápido de la mezcla resultante para su solidificación; la pulverización de la mezcla solidificada; la adición de uno o más tensoactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo o solución acuosa de los mismos al polvo resultante, y la mezcla de los mismos de forma homogénea, y el secado de la mezcla resultante a temperatura ambiente. En los procedimientos anteriores, el procedimiento de secado no está particularmente restringido a un determinado procedimiento, pero debe llevarse a cabo por debajo del punto de fusión del disolvente sólido utilizado. El término "punto de fusión del disolvente sólido" que se utiliza en la presente memoria descriptiva, se refiere a la temperatura a la que se observa por primera vez la fusión de la superficie del disolvente sólido cuando la temperatura se eleva.

25 Según otra realización preferente de la presente invención, cuando los ingredientes activos son sensibles a la temperatura o solubles en agua, tales como péptidos, proteínas o polisacáridos, la mezcla que comprende los agentes activos y el disolvente sólido se prepara mediante: la adición en primer lugar de uno o más tensoactivos y el disolvente sólido en un recipiente de reacción y la mezcla a fusión de los mismos de forma homogénea; enfriamiento rápido de la mezcla fundida para su solidificación; la pulverización de la mezcla solidificada; a continuación la adición de los ingredientes activos junto con uno o más tensoactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo o una solución acuosa de los mismos, al polvo resultante, y la mezcla de forma homogénea, y el secado de la mezcla resultante a temperatura ambiente. En los procedimientos anteriores, el procedimiento de secado no está restringido particularmente a un determinado procedimiento, pero debe llevarse a cabo por debajo del punto de fusión del disolvente sólido utilizado.

40 En la solidificación de la mezcla mediante enfriamiento rápido, es preferente disminuir rápidamente la temperatura de la solución de la mezcla fundida a la temperatura de 10°C o inferior. Cuando el enfriamiento se lleva a cabo lentamente, puede producirse el crecimiento cristalino de los ingredientes activos, y en tales circunstancias, las nanopartículas de los ingredientes activos son difíciles de conseguir y es probable que las partículas obtenidas tengan una distribución de partículas amplia.

45 El producto sólido obtenido de la refrigeración rápida, se muele convencionalmente, por ejemplo, mediante molienda en seco y similares. Cuanto más pequeño es el tamaño de las partículas molidas, es decir, cuanto mayor sea el área de superficie de las partículas, más ventajas tiene en procedimientos posteriores, tales como un procedimiento de eliminación de grasa. El tamaño de las partículas después del procedimiento de molienda es, preferentemente, de 100 micrómetros o inferior, pero sin que constituya limitación.

50 Según otra realización preferente de la presente invención, la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido se prepara mediante: la adición de uno o más ingredientes activos, el disolvente sólido y opcionalmente uno o más tensoactivos a un recipiente de reacción; la adición adicional del gas de un fluido supercrítico (por ejemplo, gas CO₂) a la mezcla, preferentemente para formar condiciones subcríticas o supercríticas, y posteriormente la fusión de la mezcla resultante mediante calentamiento.

55 Según otra realización preferente de la presente invención, la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido se prepara mediante: la adición de uno o más ingredientes activos, el disolvente sólido y opcionalmente uno o más tensoactivos a un recipiente de reacción; la adición a los mismos del gas de un fluido supercrítico, preferentemente hasta una presión sobre la presión crítica y la fusión de la mezcla y, a continuación, la pulverización de la mezcla fundida a la presión atmosférica.

60 Según otra realización preferente de la presente invención, una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido se prepara mediante: la adición de uno o más ingredientes activos, grasa sólida y, opcionalmente, uno o más tensoactivos a un recipiente de reacción; la adición a los mismos del gas de un fluido supercrítico, preferentemente hasta una presión sobre la presión crítica y la fusión de la mezcla, a continuación, la pulverización de la mezcla fundida a la presión atmosférica para su pulverizado, la adición de uno o más tensoactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo o una solución acuosa de los mismos a

la mezcla resultante y la mezcla de forma homogénea, y el secado de la mezcla a temperatura ambiente. En los procedimientos anteriores, el procedimiento de secado no está particularmente restringido a un determinado procedimiento, pero debe llevarse a cabo por debajo del punto de fusión del disolvente sólido utilizado.

5 En el caso de utilizar un fluido supercrítico en la etapa (1) de la presente invención, después de que los componentes de la mezcla se funden completamente y se mezclan de forma homogénea, un fluido supercrítico, tal como el CO₂ se añade lentamente en un recipiente de reacción para poner a presión la mezcla, preferentemente hasta la presión en la que el gas de un fluido supercrítico se licua como un fluido supercrítico, es decir, la presión crítica (para el CO₂, 70 atm) o superior. La presión dentro del recipiente de reacción en esta etapa depende del tamaño de recipiente de reacción y la cantidad de la mezcla. La temperatura en esta etapa es una temperatura que pueda proporcionar la fluidez suficiente para la agitación de la solución de la mezcla.

15 Una vez que se consigue la presión crítica o más aumentando la presión dentro del recipiente de reacción con el gas de un fluido supercrítico, es preferente llevar a cabo agitación durante 10 minutos adicionales o más en ese estado, de modo que el fluido supercrítico pueda impregnarse suficientemente en la solución de la mezcla.

20 Al completar la agitación adicional, mientras que se añade lentamente al mismo el gas del fluido supercrítico adicional, el puerto de salida, que está conectado a otro recipiente de reacción a presión atmosférica, se abre al máximo para la pulverización de la solución resultante de la mezcla en el recipiente de reacción a presión atmosférica. En este momento, el fluido supercrítico se vaporiza instantáneamente, enfriando de ese modo rápidamente los alrededores y causando la solidificación de la solución resultante de la mezcla en un instante. La solidificación de la solución de la mezcla es tan instantánea que se genera una carencia de la energía y el tiempo exigido para el crecimiento de cristales, por lo tanto es posible obtener productos sólidos en los que los solutos que incluyen los ingredientes activos, tensoactivo y similares y el disolvente sólido se mezclan de forma homogénea en forma de partículas muy pequeñas. En los productos sólidos obtenidos de los mismos, las partículas muy pequeñas en la nanoescala de los ingredientes activos se dispersan uniformemente. Además, puesto que el tensoactivo también se mezcla uniformemente con los ingredientes activos, se mejoran significativamente la dispersabilidad y la estabilidad de las partículas pequeñas finalmente producidas.

30 El propósito de esta etapa es hacer que las partículas de ingredientes activos sean más pequeñas y más uniformes en el producto sólido. Por lo tanto, siempre y cuando el tamaño de partícula del producto sólido que contiene los ingredientes activos esté en el intervalo que no causa ningún problema a la facilidad de trabajo en los procedimientos posteriores, no es necesario ajustar específicamente el tamaño de partículas del propio producto sólido. En consecuencia, no es necesario ajustar el diámetro de la tobera de pulverización o la velocidad de pulverización, con el fin de ajustar el tamaño de partícula del producto sólido en sí mismo producido por pulverización a las condiciones de presión atmosférica. Por lo tanto, deja de ser una preocupación el riesgo de deformación o la obstrucción de la tobera pulverizadora.

40 En la pulverización de la solución de la mezcla a otro recipiente de reacción en condiciones de presión atmosférica, se coloca preferentemente una placa de soporte cónica dentro del recipiente de reacción en condiciones de presión atmosférica, a una distancia de la salida de pulverización, tal como la tobera, con el fin de solidificar la solución pulverizada en forma de polvos más finos. Al hacer esto, los sólidos se pueden formar en partículas más pequeñas, y en la siguiente etapa, el disolvente sólido se puede eliminar más fácilmente con el fluido supercrítico.

45 Según otra realización preferente de la presente invención, una mezcla homogénea que comprende ingredientes activos y otros aditivos se puede obtener por enfriamiento y pulverización de la mezcla fundida del ingrediente activo, tensoactivo y disolvente sólido, si es necesario, después de añadir adicionalmente tensoactivo y/o agente anticoagulante de tipo no tensoactivo o una solución acuosa del mismo a la mezcla.

50 Según la realización preferente de la presente invención, a la mezcla en polvo obtenida mediante la utilización de un fluido supercrítico o por molienda, cuando sea necesario, se puede añadir uno o más tensoactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo o una solución acuosa de los mismos o, alternativamente, cuando los ingredientes activos son sensibles a la temperatura o solubles en agua tales como péptidos, proteínas o polisacáridos, se pueden añadir el agente tensoactivo y/o el agente anticoagulante de tipo no tensoactivo o solución acuosa de los mismos junto con los ingredientes activos. La mezcla resultante puede ser mezclada de forma homogénea mediante la utilización de un mezclador de tipo general.

60 En lo anterior, cuando sea necesario, se añade el agente anticoagulante de tipo no tensoactivo en la cantidad de 0,001-10 partes en peso por 1 parte en peso de los ingredientes activos. Cuando se añade la solución acuosa del agente tensoactivo o del agente anticoagulante de tipo no tensoactivo, el estado físico de la mezcla resultante puede variar dependiendo de la cantidad de agua y el tipo de tensoactivo y agente anticoagulante utilizados, pero si la cantidad de agua añadida es generalmente el 30% (p/p) o menos de la cantidad de disolvente sólido que se utiliza, se puede formar fácilmente la mezcla en polvo. La cantidad de agua añadida no está limitada específicamente, siempre y cuando los componentes solubles en agua se puedan dispersar suficientemente en la mezcla preparada. Cuando se utiliza el 40% (p/p) o más de agua, la mezcla adopta forma de masa o pasta, que se puede secar fácilmente a temperatura ambiente por varios procedimientos convencionales. El procedimiento de secado no está

particularmente restringido a un determinado procedimiento, pero debe llevarse a cabo por debajo del punto de fusión del disolvente sólido utilizado. Además, se entenderá fácilmente por un técnico en la materia que, cuanto menos sea el tamaño de partícula utilizado, más fácilmente puede eliminarse el agua mediante un procedimiento convencional de secado a presión reducida. Después de completar el procedimiento de secado, el contenido de agua residual en relación con el contenido de disolvente sólido es, preferentemente, no mayor del 30%.

Se describen a continuación los detalles de las etapas (2) y (3) en el procedimiento de la presente invención para la preparación de nanopartículas

Manteniendo la temperatura del recipiente de reacción que contiene la mezcla obtenida a partir de las etapas anteriores, que incluye la etapa (1) en el intervalo de 10-20°C, se añade el gas de un fluido supercrítico al recipiente de reacción para presurizarlo a 41-91 bar, preferentemente a 51-91 bar (40-90 atm, preferentemente 50-90 atm). Posteriormente, manteniendo el recipiente de reacción por debajo de dicha temperatura y presión mediante el control de una válvula de entrada y una válvula de salida para el gas de un fluido supercrítico, tal como dióxido de carbono, se libera gradualmente el gas de un fluido supercrítico. Junto con la liberación del gas del fluido supercrítico, se libera también el disolvente sólido, es decir, se retira del recipiente de reacción. En esta etapa, manteniendo dichas condiciones de temperatura y presión, se puede prevenir la disolución y la liberación del ingrediente activo junto con el fluido supercrítico y el disolvente sólido, y se puede suprimir el crecimiento de las partículas del ingrediente activo provocado por la fusión y recristalización del ingrediente activo.

Cuando se eliminan el fluido supercrítico y el disolvente sólido, la presión del interior del recipiente de reacción se mantiene preferentemente en un intervalo en el que el disolvente sólido se disuelve fácilmente en el fluido supercrítico, pero en el que el ingrediente activo difícilmente se disuelve en el fluido supercrítico o en el disolvente sólido que está disuelto en el fluido supercrítico. La mayoría de los ingredientes activos no se disuelven en el fluido supercrítico, pero algunos pueden ser disueltos y, en este caso, la presión de dentro del recipiente de reacción durante la eliminación del fluido supercrítico y el disolvente sólido se mantiene preferentemente a 50 atm, aproximadamente, para impedir la disolución y liberación de la sustancia activa junto con el fluido supercrítico y el disolvente sólido.

El tiempo necesario para eliminar el disolvente sólido con un fluido supercrítico es muy dependiente del tipo y la cantidad de disolvente sólido utilizado. Con el fin de obtener partículas de ingredientes activos con una mayor pureza, es preferente tomar el mayor tiempo posible en eliminar el disolvente sólido, minimizando de esta manera la cantidad residual del disolvente sólido. El disolvente sólido que se utiliza preferentemente en la presente invención no es tóxico para el cuerpo humano, por lo tanto, la cantidad residual no está particularmente limitada a un intervalo específico. Sin embargo, considerando la pureza de los ingredientes activos resultantes, la cantidad residual es preferentemente no mayor del 10% en peso, preferentemente no mayor del 5% en peso del peso total.

El disolvente sólido que se elimina de la mezcla por el procedimiento descrito anteriormente, se puede recoger en un recipiente de reacción separado y posteriormente se utiliza de nuevo en el futuro.

A continuación, la presente invención se ilustra en detalle con referencia a los ejemplos según se indica, sin embargo, de ninguna manera la presente invención queda limitada a por estos ejemplos.

Ejemplo 1

Se colocaron 30 g de alcohol miristílico como disolvente sólido en un vaso de precipitados de 250 ml de volumen y se calentaron lentamente a 100°C y, posteriormente, se añadió al mismo 1 g de polivinilpirrolidona (K 30) como un agente tensoactivo y 1 g de paclitaxel como un ingrediente activo. La mezcla resultante se fundió completamente y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente para obtener producto sólido.

Se cargaron 5 g del producto sólido resultante en un recipiente de reacción resistente a la presión. A continuación, mientras se mantenía la temperatura dentro del recipiente de reacción a 15-20°C, se añadió dióxido de carbono gaseoso para elevar la presión dentro del recipiente de reacción a 61-91 bar (60-90 atm). Mientras se mantuvo dicha temperatura y presión, se eliminó el alcohol miristílico mediante la adición continua del dióxido de carbono gaseoso durante 8 horas. Como resultado, se obtuvieron 0,31 g de polvo mezcla de paclitaxel y polivinilpirrolidona.

El polvo mezcla obtenido se dispersó en agua destilada, y el tamaño de partícula del mismo se determinó con la utilización de un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S), y el resultado se muestra en la tabla 1.

Ejemplo 2 (Comparativo)

Se cargaron 10 g del producto sólido obtenido en el ejemplo 1 en el recipiente de reacción resistente a la presión. A continuación, mientras se mantiene la temperatura dentro del recipiente de reacción a 25-32°C, se añadió dióxido de carbono gaseoso para elevar la presión dentro del recipiente de reacción a, aproximadamente, 101 bar (100 atm). Mientras se mantiene dicha temperatura y presión, se eliminó el alcohol miristílico mediante la adición continua del

dióxido de carbono gaseoso durante 10 horas. Como resultado, se obtuvieron 0,62 g de polvo mezcla de paclitaxel y polivinilpirrolidona.

5 La mezcla de polvo obtenida se dispersó en agua destilada, y el tamaño de partículas del mismo se determinó con la utilización de un analizador de tamaño de partículas (Horiba LA910S), y el resultado se muestra en la tabla 1.

[Tabla 1]

Distribución de tamaño de partículas (μm) de los polvos finales obtenidos a partir de los ejemplos 1 y 2

	D50	D70	D90	Promedio
Ejemplo 1	0,0930	0,1098	0,1602	0,1073
Ejemplo 2	0,4954	10,1310	30,2567	8,7291

10 A partir del resultado que se muestra en la tabla 1, puede apreciarse que a temperatura elevada y presión elevada, algunos de los ingredientes activos se funden en el disolvente sólido que se disuelve en el fluido supercrítico, y recristalizan y, por lo tanto, la distribución del tamaño de partícula se vuelve más amplia.

Ejemplo 3 (no según la presente invención)

15 Se colocaron 21 g de alcohol cetílico como un disolvente sólido en un vaso de precipitados de 250 ml de volumen y se calentaron lentamente a 100°C, y posteriormente se añadieron al mismo 0,56 g de polivinilpirrolidona (K 30) como un agente tensoactivo y 0,7 g de itraconazol como un ingrediente activo. La mezcla resultante se fundió completamente y después se enfrió lentamente a 70°C. Se añadió a la misma 3,85 ml de una solución, que se había
20 preparado por disolución de 400 mg de hidroxipropilmetil celulosa en un disolvente mixto de 80% de etanol y 20% de agua, y la mezcla se agitó suficientemente durante 5 minutos y se solidificó lentamente a temperatura ambiente para obtener el producto sólido. El producto sólido obtenido se secó durante 24 horas a temperatura ambiente a presión reducida.

25 Se cargaron 1,6 g del producto sólido resultante en el recipiente de reacción resistente a la presión. A continuación, mientras se mantiene la temperatura dentro del recipiente de reacción a 22-28°C, se añadió dióxido de carbono gaseoso para elevar la presión dentro del recipiente de reacción a 61-91 bar (60-90 atm). Mientras se mantenía dicha temperatura y presión, se eliminó el alcohol cetílico mediante la adición continua del dióxido de carbono gaseoso durante 8 horas. Como resultado, se obtuvieron 0,1 g de polvo mezclado de hidroxipropilmetil celulosa, itraconazol y polivinilpirrolidona.
30

La mezcla de polvo obtenida se dispersó en agua destilada, y el tamaño de partículas del mismo se determinó con la utilización de un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S), y el resultado se muestra en la tabla 2.

35 [Tabla 2]

Distribución de tamaño de partículas (μm) de los polvos finales obtenidos a partir del ejemplo 3

	D50	D70	D90	Promedio
Ejemplo 3	0,4640	0,5834	0,8938	0,8499

40 Ejemplo 4 (no según la presente invención)

Se colocaron 3 g de 1,6-hexanodiol en un recipiente y se calentaron lentamente a 100°C, y posteriormente se añadieron 50 mg de hidroxipropilmetil celulosa como un agente tensoactivo a la misma. La mezcla resultante se fundió completamente y después se enfrió a 80°C. Se añadieron 100 mg de itraconazol como un ingrediente activo y
45 se agitaron para fundirlos por completo para formar un líquido transparente. A continuación, se añadieron lentamente 0,4 g de solución acuosa de lactosa (1 g/3 ml) gota a gota y la mezcla se agitó suficientemente durante 5 minutos. A continuación, la mezcla fundida se vertió en una placa de acero inoxidable a temperatura ambiente para su solidificación. La mezcla sólida obtenida se secó a presión reducida para proporcionar un producto sólido en el que las partículas pequeñas del ingrediente activo están dispersas uniformemente en el diol en fase sólida.
50

Se cargaron 1,66 g del producto sólido resultante en el recipiente de reacción resistente a la presión. A continuación, mientras se mantiene la temperatura dentro del recipiente de reacción a 18-27°C, se añadió dióxido de carbono gaseoso para elevar la presión dentro del recipiente de reacción a 71-101 bar (70-100 atm). Mientras se mantuvo dicha temperatura y presión, se eliminó el 1,6-hexanodiol mediante la adición continua el dióxido de carbono gaseoso durante 8 horas. Como resultado, se obtuvieron 0,12 g de polvo mixto de itraconazol e hidroxipropilmetil
55 celulosa.

La mezcla de polvo obtenida se dispersó en agua destilada, y el tamaño de partículas del mismo se determinó con la utilización de un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S), y el resultado se muestra en la tabla 3.
60

Ejemplo 5 (no según la presente invención)

Se colocaron 3 g de 1,6-hexanodiol en un recipiente y se calentaron lentamente a 100°C, y posteriormente se añadieron 100 mg de polivinilpirrolidona (K 30) como un agente tensoactivo a la misma. La mezcla resultante se fundió completamente y después se enfrió a 80°C. Se añadieron 100 mg de itraconazol como ingrediente activo y se agitaron para derretirlos por completo para formar un líquido transparente. A continuación, se añadieron lentamente 0,4 g de solución acuosa de lactosa (1 g/3 ml) gota a gota y la mezcla se agitó suficientemente durante 5 minutos. A continuación, la mezcla fundida se vertió en una placa de acero inoxidable a temperatura ambiente para su solidificación. La mezcla sólida obtenida se secó a presión reducida para proporcionar un producto sólido en el que las partículas pequeñas del ingrediente activo están dispersas uniformemente en el diol fase sólida.

Se cargaron 1,7 g del producto sólido resultante en el recipiente de reacción resistente a la presión. A continuación, mientras se mantiene la temperatura dentro del recipiente de reacción a 18-27°C, se añadió dióxido de carbono gaseoso para elevar la presión dentro del recipiente de reacción a 71-101 bar (70-100 atm). Mientras se mantenía dicha temperatura y la presión, se eliminó 1,6-hexanodiol mediante la adición continua el dióxido de carbono gaseoso durante 8 horas. Como resultado, se obtuvieron 0,14 g de polvo mixto de itraconazol y polivinilpirrolidona.

La mezcla de polvo obtenida se dispersó en agua destilada, y el tamaño de partículas del mismo se determinó con la utilización de un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S), y el resultado se muestra en la tabla 3.

[Tabla 3]

Distribución de tamaño de partículas (µm) de los polvos finales obtenidos a partir de los ejemplos 4 y 5

	D50	D70	D90	Promedio
Ejemplo 4	0,6136	0,9971	5,7745	1,7563
Ejemplo 5	0,5765	0,9014	6,0685	1,7549

Ejemplo 6 (no según la presente invención)

Se obtuvieron 0,1 g de polvo mixto de itraconazol y Eudragit L-100 mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 4 excepto porque se utilizaron 100 mg de Eudragit L-100 como agente tensoactivo.

El Eudragit L-100 en el polvo mixto obtenido no se disolvió en el disolvente neutro, tal como agua destilada, por lo que no se pudo determinar el tamaño de partícula del polvo mixto obtenido. Sin embargo, el estado del polvo mixto final fue muy similar al del ejemplo 4.

Ejemplo 7 (no según la presente invención)

Se obtuvieron 0,1 g de polvo mixto de itraconazol y Eudragit S-100 mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 4 excepto porque se utilizaron 100 mg de Eudragit S-100 como un agente tensoactivo.

El Eudragit S-100 en el polvo mixto obtenido no se disolvió en el disolvente neutro, tal como agua destilada, por lo que no se pudo determinar el tamaño de partícula del polvo mixto obtenido. Sin embargo, el estado del polvo mixto final fue muy similar al del ejemplo 4.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Según la presente invención, se pueden prevenir de manera significativa la pérdida de ingredientes activos y el recrecimiento de las partículas y, de este modo se pueden preparar con buena eficiencia nanopartículas más pequeñas de ingredientes activos. Además, se puede reducir la pérdida de actividad por el calor durante el procedimiento para la preparación de nanopartículas. Las nanopartículas preparadas mediante la presente invención se pueden utilizar de forma adecuada en productos medicinales, alimentos funcionales o generales, cosméticos y similares, debido a sus excelentes propiedades de dispersabilidad, absorción y actividad fisiológica.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de nanopartículas de ingrediente activo, que comprende las etapas de:
- 5 (1) preparar una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y un disolvente sólido,
(2) poner a presión la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido de 41 a 91 bar (40 a 90 atmósferas) entre 10 y 20°C mediante la adición de gas de un fluido supercrítico en un recipiente de reacción que contiene la mezcla, y
10 (3) eliminar el disolvente sólido de la mezcla mediante la liberación del disolvente sólido junto con el gas del fluido supercrítico, manteniendo la temperatura y la presión en el recipiente de reacción de 10 a 20°C y de 41 a 91 bar (40 a 90 atmósferas).
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo es uno o más materiales fisiológicamente activos seleccionados del grupo que comprende compuestos orgánicos, compuestos organometálicos, extractos naturales, péptidos, proteínas y polisacáridos.
- 15 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente sólido se selecciona del grupo que comprende ácidos grasos saturados, ésteres y alcoholes C10-C22; mono o diglicéridos que tienen grupos ácidos grasos saturados C10-C22; hidrocarburos C16 o superiores; compuestos que tienen ácidos grasos de triglicéridos reducidos C10-C22; compuestos de diol lineales o ramificados C6-C22 y mezclas de los mismos.
- 20 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente sólido es un compuesto diol.
5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el disolvente sólido es una mezcla de un compuesto diol y otro disolvente sólido diferente al diol.
- 25 6. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido en la etapa (1) comprende además uno o más tensoactivos.
- 30 7. Procedimiento, según la reivindicación 6, en el que el tensoactivo es uno o más seleccionados del grupo que comprende tensoactivos sintéticos, tensoactivos naturales, lípidos y polímeros.
8. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y el disolvente sólido en la etapa (1) comprende además uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensoactivo.
- 35 9. Procedimiento, según la reivindicación 8, en el que el agente anticoagulante de tipo no tensoactivo es uno o más seleccionados del grupo que comprende monosacáridos, polisacáridos, fibras dietéticas, gomas y proteínas.
- 40 10. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que en la etapa (1) se utiliza además un codisolvente.
11. Procedimiento, según la reivindicación 10, en el que el codisolvente es uno o más seleccionados del grupo que comprende alcoholes, agua, y mezclas de los mismos.
- 45 12. Procedimiento, según la reivindicación 11, en el que el codisolvente es uno o más alcoholes C2-C6.
13. Procedimiento, según la reivindicación 11, en el que el codisolvente es una o más soluciones mezcla de 70-80% en peso de alcohol y 20-30% en peso de agua.
- 50 14. Procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la presión dentro del recipiente de reacción en la etapa (3) es de 51-81 bar (50-80 atm).