

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 872**

51 Int. Cl.:

B82B 3/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2004 PCT/KR2004/002914**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2005 WO05054122**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2004 E 04819986 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 1689669**

54 Título: **Método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas usando grasa sólida como solvente**

30 Prioridad:

05.12.2003 KR 2003088303

09.11.2004 KR 2004090832

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

14.06.2017

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

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 616 872 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

Método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas usando grasa sólida como solvente

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas usando grasa sólida como solvente. Específicamente, la presente invención se refiere a un método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas de ingredientes activos que se usan ventajosamente en medicina, cosmética, alimentos funcionales o similares, usando grasa en fase sólida a temperatura ambiente como solvente.

Antecedentes técnicos

Una demanda para una técnica de una preparación eficaz y rápida de partículas muy finas en tamaño regular se ha requerido constantemente en varios campos industriales. Tales partículas finas en tamaño regular tienen muchas ventajas, particularmente entre las cuales buen flujo y poca desviación en interacción de partículas son muy ventajosas en aplicación industrial. En el campo médico, el tamaño de partícula de un agente terapéutico afecta mucho a la velocidad de disolución, biodisponibilidad, formulación y similares y, por ejemplo, cuanto menor sea la desviación en la interacción entre las partículas de un agente terapéutico, mejor llega a ser la estabilidad completa del agente terapéutico.

Cuando la partícula de un agente terapéutico se hace en tamaño a escala nanométrica en especialidades farmacéuticas, se pueden obtener las siguientes ventajas. En primer lugar, en un fármaco que tiene una velocidad de absorción entérica pequeña en administración oral, uno que tiene un tamaño menor se puede absorber más que uno que tiene un tamaño mayor, aumentando de esta manera la biodisponibilidad del agente terapéutico. Además, la forma farmacéutica de los fármacos puede variar, por ejemplo, un fármaco que se administra posiblemente solo a través de la ruta oral se puede administrar por inhalación. En una formulación farmacéutica de liberación controlada, la velocidad de liberación de un agente terapéutico es un factor muy importante. Cuando el tamaño de partícula de un agente terapéutico se forma para estar en la escala nanométrica, el tamaño de partícula se vuelve relativamente más uniforme, por tanto, la velocidad de liberación puede llegar a ser más esperable, siendo posible de esta manera proporcionar agente terapéutico más eficaz.

Para tomar varias ventajas de nanopartículas regulares como se ha descrito anteriormente, se han hecho muchos intentos para preparar un ingrediente activo como nanopartícula. Para este objeto, se han empleado convencionalmente técnicas mecánicas tal como aplastar, machacar, moler y similares para hacer las partículas relativamente grandes más pequeñas. En la industria farmacéutica, se ha usado comúnmente un método de moler una cantidad de masa de fármacos al intervalo de tamaño que es adecuado para el uso medicinal o farmacéutico con un molino de chorro de aire. Sin embargo, tal proceso mecánico implica el riesgo de contaminación y tiene una limitación en disminuir el tamaño de partícula hasta a aproximadamente decenas de micrómetros.

La patente en EE UU No. 5.154.684 divulga un método para preparar partículas de fármacos poco solubles en agua en el tamaño de cientos de nanómetros moliendo en húmedo los fármacos poco solubles en agua en presencia de un modificador de superficie. Esta técnica se debe aplicar después de una preparación de los fármacos en el tamaño de partícula de no más de 100 micrómetros usando un proceso de molienda convencional. Generalmente en este método, el tiempo necesario para la preparación de las partículas que tienen un intervalo de tamaño diana depende del dispositivo mecánico particular usado para ello. Por ejemplo, cuando se usa un molino de bolas, se pueden necesitar tiempos de procesamiento de hasta 5 días o más largos, sin embargo, cuando se usa un molino en medio de alta cizalla, 1 día sería suficiente para proporcionar partículas de un tamaño deseado. Sin embargo, en relación con el uso de un molino en medio de alta cizalla, debería preocupar la contaminación asociada con la alta corrosión del medio de molido y recipiente de molido. Además, se debe realizar un proceso de secado tal como secado por rociado o liofilización para conseguir forma en polvo, porque las nanopartículas resultantes del método de molienda en húmedo están en fase líquida. Durante el proceso de secado, se produce la coagulación de las partículas debido a fuerzas de atracción interpartícula, por tanto, es sustancialmente difícil obtener una dispersión de partículas en una escala nanométrica redispersando el polvo resultante en un líquido. Para resolver tal problema, la patente en EE UU No. 5.302.401 describe un agente anticoagulante empleado durante la liofilización. Además, la patente en EE UU No. 6.592.903 B2 describe una invención que comprende un estabilizador, un tensioactivo y un agente anticoagulante usados durante un proceso de secado por rociado. Además, la patente en EE UU No. 2003/0185869 A1 describe una aplicación de una técnica de molienda en húmedo para algunos fármacos poco solubles, usando lisozima como un estabilizador de superficie. Sin embargo, tal estabilizador de superficie proteico usado en la misma tiene muchas restricciones en un proceso de secado, por lo cual solo describe la preparación en fase líquida.

Otros métodos convencionalmente disponibles incluyen una técnica de recristalización que proporciona partículas finas de un ingrediente activo cambiando el entorno de una solución que contiene el ingrediente activo para producir la precipitación o cristalización de solutos. La técnica de recristalización se puede practicar de dos maneras diferentes: una está compuesta de disolver un agente terapéutico en un solvente adecuado y disminuir la temperatura, cambiando de esta manera la solubilidad del agente terapéutico para precipitar partículas; y la otra está

compuesta de añadir antisolvente a una solución que contiene el agente terapéutico disuelto, disminuyendo de esta manera la solubilidad del soluto para precipitar partículas. Sin embargo, la técnica de recristalización habitualmente requiere el uso de un solvente orgánico tóxico y con frecuencia produce floculación o coagulación de las partículas durante un proceso de secado en estado húmedo, que sigue después de la filtración de las partículas precipitadas. Como resultado, las partículas finales pueden ser irregulares en tamaño.

La patente en EE UU No. 2003/0104068 A1 divulga un método para preparar partículas finas que comprende: disolver polímeros en un solvente orgánico; disolver o dispersar un fármaco proteínico en el mismo; después enfriar rápidamente la solución a temperatura ultrabaja para solidificación; y liofilizar el producto resultante para proporcionar un polvo fino. En este caso, sin embargo, hay preocupaciones por la desnaturalización de un fármaco proteínico por el contacto con un solvente orgánico y la economía del proceso debido al enfriamiento rápido y proceso de liofilización.

Otras técnicas para reducir el tamaño de partícula incluyen emulsión. El método de emulsión se usa comúnmente en el campo cosmético, que comprende fundir sustancias poco solubles en agua con calor o disolverlas en un solvente orgánico, y después añadir la sustancias fundidas o disueltas a una solución acuosa que contiene un tensioactivo disuelto en la misma, con agitación a alta velocidad o con sonicación para dispersar las sustancias añadidas y proporcionar partículas finas. Sin embargo, en este método de emulsión, se requiere un paso para eliminar agua para proporcionar partículas finas en una forma en polvo, y el paso da varias restricciones al proceso. Además, cuando se usa un solvente orgánico para disolver la sustancia poco soluble en agua, siempre ha habido una preocupación por el solvente orgánico tóxico residual.

La patente en EE UU No. 2004/0067251 A1 divulga un método para preparar partículas finas disolviendo ingredientes activos en un solvente orgánico y rociando la solución resultante a una solución acuosa que contiene un tensioactivo disuelto en la misma. La invención implica el uso de un solvente orgánico, y requiere un proceso de secado para eliminar el agua usada, para proporcionar las partículas como una forma en polvo, ya que las partículas resultantes están presentes en una fase acuosa. Durante el proceso de secado, es probable que se produzca la coagulación de las partículas, por tanto, las partículas coaguladas apenas se redispersan al mantener el tamaño de partícula a la escala nanométrica.

Recientemente, se han hecho muchos intentos para usar un fluido supercrítico en la preparación de partículas en escala nanométrica o amorfas. Un fluido supercrítico es un fluido que existe en forma líquida a una temperatura mayor que su temperatura crítica y a presión mayor que su presión crítica. Un fluido supercrítico comúnmente usado es dióxido de carbono. Como una de las técnicas que implica el uso de fluidos supercríticos en una preparación de nanopartículas, la expansión rápida de una solución supercrítica (de aquí en adelante, RESS) se conoce de las siguientes referencias bibliográficas: Tom et al. *Biotechnol. Prog.* 7(5):403-411. (1991); patente en EE UU No. 6.316.030 B1; patente en EE UU No. 6.352.737 B1; y patente en EE UU No. 6.368.620 B2. Según RESS, un soluto objeto se disuelve primero en un fluido supercrítico, y después la solución supercrítica se rocía rápidamente en un estado de presión relativamente baja a través de una boquilla. A continuación, la densidad del fluido supercrítico rápidamente disminuye. Como resultado, la capacidad del fluido supercrítico para solubilizar el soluto también se reduce rápidamente, y los solutos se forman en partículas o cristales muy pequeños.

Otras técnicas que usan un fluido supercrítico incluyen una recristalización en gas antisolvente (de aquí en adelante, GAS) (De-benedetti et al. *J. Control. Release* 24:27-44. (1993); documento WO 00/37169). El método comprende disolver un agente terapéutico en un solvente orgánico convencional para preparar una solución y rociar la solución resultante en un fluido supercrítico servido como antisolvente, a través de una boquilla. A continuación, el volumen se expande rápidamente tras el contacto entre la solución y el fluido supercrítico. Como resultado, la densidad y capacidad del solvente se hace mucho menor para producir supersaturación excesiva, por tanto, los solutos forman semillas o partículas.

La patente en EE UU No. 6.630.121 describe un método para preparar partículas finas nebulizando una solución que contiene ingredientes activos para proporcionar partículas finas con el uso de un fluido supercrítico, y secando las partículas resultantes con un gas seco. El método se puede usar independientemente de la solubilidad de los ingredientes activos respecto al fluido supercrítico. El documento WO 02/38127 A2 describe un método que usa la técnica SEDS (dispersión aumentada en solución por fluidos supercríticos) para preparar partículas finas de ingredientes activos y recubrir las partículas finas resultantes con un aditivo tal como un polímero. Además, la patente en EE UU No. 6.596.206 B2 describe una técnica de preparar partículas finas de ingredientes activos disolviendo los ingredientes activos en un solvente orgánico y enfocando energía acústica a la solución resultante de modo que la solución se puede expulsar en un fluido supercrítico como una forma de partículas finas.

Divulgación

Problema técnico

Esos estados de la técnica mencionados anteriormente proponen un método para producir partículas muy finas con tamaño relativamente uniforme, pero tienen varias desventajas.

La primera desventaja es probable que se produzca en un tubo para transferir una solución y una boquilla. En un método de preparación de partículas finas que usa un fluido supercrítico, el tamaño de partícula generalmente está determinado por el diámetro de una boquilla usada en el método, según esto el diámetro de una boquilla debería ser muy fino y preciso. Sin embargo, tras el uso repetido de una boquilla, el diámetro de la boquilla cambia, por tanto, el tamaño de partícula se vuelve irregular según pasa el tiempo. Además, debido al uso de una boquilla que tiene un diámetro ultrafino para la preparación de partículas ultrafinas, es probable que se produzca el atasco de la boquilla con mucha frecuencia. Además, durante el desatasco de la boquilla, el apelmazamiento de las partículas que permanecen en el tubo se produce frecuentemente.

La segunda desventaja de los estados de la técnica es que las especies de solutos aplicables y los solventes disponibles son muy limitados. La técnica RESS se puede aplicar adecuadamente solo siempre que los solutos se disuelvan bien en un fluido supercrítico. Dependiendo de los solutos, la solubilidad de los mismos posiblemente aumenta con el uso de un cosolvente, sin embargo, si la cantidad de cosolvente aumenta, la existencia de solvente residual después de la generación de partículas produciría el crecimiento cristales, que obstruye la preparación de las partículas en tamaño regular. En la técnica GAS, se debe seleccionar un solvente con gran cuidado. Solo siempre que el solvente que contiene los solutos disueltos en el mismo difunda rápidamente en el fluido supercrítico al ponerlos en contacto, se pueden generar partículas finas. Además, el crecimiento de partículas se puede prevenir, siempre que la cantidad de solvente restante entre las partículas durante la filtración se minimice. Además, la técnica GAS requiere un dispositivo de filtración especial para filtrar las partículas finas resultantes del solvente.

La tercera desventaja de los estados de la técnica es que hay muchas restricciones en la producción a escala comercial de nanopartículas por esos métodos convencionales que usan un fluido supercrítico. Para el uso a escala comercial de RESS, los solutos usados deben ser muy solubles en un fluido supercrítico, que son muy raros. Además, la preparación de partículas finas a escala nanométrica de una única especie de material implica la coagulación de las partículas, por tanto, se debe disolver juntamente un material anticoagulante tal como un emulsionante, celulosa o lípidos, y la mezcla del mismo se debe hacer en partículas finas en escala nanométrica. Sin embargo, la mayoría de los materiales anticoagulantes no serían solubles en dióxido de carbono que se usa principalmente como fluido supercrítico. Al preparar nanopartículas usando GAS, la solución que contiene los solutos disueltos en ella se inyecta en un reactor 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, cuando se aumenta la velocidad de inyección, los tamaños de partícula se vuelven irregulares y se producirían problemas adicionales en un proceso de filtración. Además, las partículas resultantes con la proporción de composición, que no se pretendía originalmente, se obtendrían en lugar de las partículas con la proporción de composición deseada, debido a las diferencias entre la solubilidad de los solutos respecto al solvente y la solubilidad del material anticoagulante añadida al mismo, para prevenir la coagulación de partículas.

Solución técnica

La presente invención se designa para resolver estos problemas de los estados de la técnica como se han descrito anteriormente. El objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar partículas finas en escala nanométrica o amorfas de ingredientes activos que usa un fluido supercrítico para la preparación de nanopartículas, en donde el método comprende preparar una mezcla que incluye los ingredientes activos y grasa sólida y después eliminar las grasas sólidas de la misma con un fluido supercrítico.

Modo de la invención

Según la presente invención, se proporciona un método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas, que comprende los pasos de: (1) preparar una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida como solvente y (2) presurizar la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida hasta la presión crítica o más añadiendo el gas de un fluido supercrítico en la mezcla, y después eliminar la grasa sólida de la mezcla liberando la grasa sólida junto con el gas del fluido supercrítico, en donde la temperatura dentro del reactor en el paso (2) está por debajo del punto de fusión de la grasa sólida contenida en la mezcla preparada en el paso (1), y en donde la grasa sólida es una grasa o mezcla de grasas que mantienen la fase sólida a la temperatura de 30°C o menos y que tiene 40~150°C de punto de fusión.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, el paso (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos y grasa sólida a un reactor y mezclarlos por fusión homogéneamente. Según la presente especificación, opcionalmente se pueden añadir uno o más tensioactivos en el reactor.

Según otra forma de realización preferida de la presente invención, el paso (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos y grasa sólida a un reactor y mezclarlos por fusión homogéneamente; enfriar rápidamente la mezcla fundida a la temperatura de 10°C o menos para solidificación; pulverizar la mezcla solidificada; añadir uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensioactivo o solución acuosa de los mismos al polvo pulverizado y mezclarlos homogéneamente; y secar el producto mezclado a la temperatura por debajo del

punto de fusión de la grasa sólida en donde el agente anticoagulante de tipo no tensioactivo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, polisacáridos, fibras alimenticias, gomas y proteínas.

5 Según otra forma de realización preferida de la presente invención, el paso (1) comprende: añadir uno o más tensioactivos y grasa sólida a un reactor y mezclarlos por fusión homogéneamente; enfriar rápidamente la mezcla fundida a la temperatura de 10°C o menos para solidificación; pulverizar la mezcla solidificada; añadir uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensioactivo junto con uno o más ingredientes activos o solución acuosa de los mismos al polvo pulverizado y mezclarlos homogéneamente; y secar el producto mezclado a la temperatura por debajo del punto de fusión de la grasa sólida en donde el agente anticoagulante de tipo no tensioactivo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, polisacáridos, fibras alimenticias, gomas y proteínas.

15 Según otra forma de realización descrita en el presente documento, el paso (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos, grasa sólida y opcionalmente uno o más tensioactivos a un reactor, añadir además el gas de un fluido supercrítico de modo que se proporcione un estado subcrítico o supercrítico y después mezclar por fusión la mezcla calentando.

20 Según otra forma de realización descrita en el presente documento, el paso (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos, grasa sólida y opcionalmente uno o más tensioactivos a un reactor, presurizar la mezcla a la presión crítica o más añadiendo el gas de un fluido supercrítico a la mezcla y después mezclar por fusión la mezcla calentando, y rociar la mezcla fundida a presión atmosférica.

25 Según otra forma de realización descrita en el presente documento, el paso (1) comprende: añadir uno o más ingredientes activos, grasa sólida y opcionalmente uno o más tensioactivos a un reactor, presurizar la mezcla a la presión crítica o más añadiendo el gas de un fluido supercrítico a la mezcla y después mezclar por fusión la mezcla calentando, y pulverizar la mezcla fundida rociándola a presión atmosférica; añadir uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensioactivo o solución acuosa de los mismos a la mezcla pulverizada y mezclarlos homogéneamente; y secar la mezcla a temperatura ambiente.

30 El término "gas de un fluido supercrítico" usado en el presente documento, se refiere a un gas inerte, que no tiene reactividad tal como un gas dióxido de carbono o un gas nitrógeno, pero puede ser un fluido supercrítico en condiciones específicas de temperatura y presión, es decir, más allá de su punto crítico.

35 Los ingredientes activos útiles en el método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas (de aquí en adelante denominadas "nanopartículas") según la presente invención incluyen, por ejemplo, compuestos orgánicos, compuestos organometálicos, extractos naturales, péptidos, proteínas, polisacáridos que muestran actividades fisiológicas específicas. Dichas actividades pueden ser actividades en especialidades farmacéuticas, alimentos funcionales, cosméticos y similares. Según la presente especificación no ha restricción específica en su fase a temperatura ambiente tal como fase sólida o líquida y propiedades eléctricas tal como ser neutro o iónico.

40 "Nanopartículas" usado en el presente documento, se refiere a partículas en donde el 90% o más de las partículas tienen un tamaño de μm o menos, preferiblemente $2 \mu\text{m}$ o menos, más preferiblemente $1 \mu\text{m}$ o menos, aún más preferiblemente $0,5 \mu\text{m}$ o menos.

45 La grasa sólida útil en el método para preparar las nanopartículas descritas en el presente documento, es una grasa o mezcla de grasas que mantiene la fase sólida a temperatura ambiente, es decir, a 30°C o menos, que tiene un punto de fusión relativamente bajo que es de 40~150°C. La grasa sólida usada en el método de la presente invención es una grasa o una mezcla de grasas que mantiene la fase sólida a una temperatura de 30°C o menos y que tiene 40~150°C de punto de fusión. Por tanto, la grasa sólida se funde fácilmente con calor y sirve como un solvente para los ingredientes activos. Además, la grasa sólida es muy soluble en el fluido supercrítico. La grasa sólida incluye, por ejemplo, ácidos grasos saturados, ésteres y alcoholes con C10~C22; mono- o diglicéridos que tienen un grupo ácido graso saturado con C10~C22; hidrocarburos con C16 o más; o una mezcla de los mismos. Además, se pueden usar triglicéridos con C10~C22 después de solidificarlos reduciendo el ácido graso.

55 Según el método para preparar nanopartículas descrito en el presente documento, las nanopartículas se pueden preparar usando los ingredientes activos como un componente único. Opcionalmente, un agente anticoagulante se puede usar además para prevenir la coagulación de las nanopartículas resultantes. Tales agentes anticoagulantes útiles en el método de la presente especificación se pueden clasificar en un tipo tensioactivo y un tipo no tensioactivo. Como el agente anticoagulante de tipo tensioactivo, se pueden usar varios tensioactivos sintéticos y naturales, lípidos, polímeros y similares. Como el agente anticoagulante de tipo no tensioactivo, se pueden usar monosacáridos, polisacáridos, fibras alimenticias, gomas, proteínas y similares. Se hace referencia en el presente documento a fosfolípidos tal como lecitina, lisolectina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y similares como un tensioactivo, aunque se pueden clasificar como lípidos en general. Los tensioactivos se pueden dividir generalmente, según su afinidad por agua, en un tipo hidrofílico y uno lipofílico, que se determinan por el valor HLB (equilibrio hidrofílico-lipofílico). Según los grupos funcionales, hay cuatro tipos de tensioactivos tal como catiónicos, aniónicos, neutros y dipolares. Un tensioactivo útil en el método de la presente especificación no está específicamente

- restringido a cierto tipo o especie, siempre que prevenga la coagulación de los ingredientes activos, y se disuelva bien en las grasas sólidas y no se elimine fácilmente por un fluido supercrítico. Por tanto, en el método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas de la presente invención, la mezcla preparada del paso (1) puede comprender además uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos sintéticos, tensioactivos naturales, lípidos, polímeros, monosacáridos, polisacáridos, fibras alimenticias, gomas y proteínas. Además, en el método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas de la presente invención, al menos un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos sintéticos, tensioactivos naturales, lípidos y polímeros se puede añadir además al reactor en el paso (1).
- Además, cuando no se alcanza suficiente disolución de los ingredientes activos y tensioactivos usando solo grasas sólidas, se pueden usar además uno o más alcoholes como cosolvente en el método descrito en el presente documento, en donde el cosolvente es preferiblemente uno o más alcoholes inferiores con C2~C6, y etanol es el más preferido. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas de la presente invención se puede usar además un cosolvente en el paso (1). Además, el método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas de la presente invención el cosolvente puede ser uno o más alcoholes con C2~C6.
- De aquí en adelante, el método para preparar las nanopartículas de la presente invención se ilustra ahora paso a paso con más detalles.
- En el paso (1) del método para preparar nanopartículas según la presente invención, se prepara una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida. Los detalles del mismo se describen ahora como sigue.
- Según una forma de realización preferida descrita en el presente documento, uno o más ingredientes activos y grasa sólida se añaden a un reactor en donde la cantidad de la grasa sólida es 0,1~1000 partes en peso por 1 parte en peso de los ingredientes activos. En esta fase, cuando es necesario, se pueden opcionalmente añadir al reactor, 0,001~10 partes en peso de tensioactivo o 0,001~10 partes en peso de alcohol inferior, o una mezcla de 0,001~10 partes en peso de tensioactivo y 0,001~10 partes en peso de alcohol inferior, basado en 1 parte en peso de los ingredientes activos.
- El tensioactivo opcionalmente añadido debe tener solubilidad relativamente grande en las grasas sólidas de modo que se forme una solución homogénea cuando se disuelve junto con los ingredientes activos en grasa sólida, o en grasa sólida que contiene un alcohol inferior descrito anteriormente. Además, se pueden seleccionar diferentes tensioactivos, dependiendo de las propiedades de los ingredientes activos y el uso o el propósito de uso de las nanopartículas resultantes. Cuando las nanopartículas resultantes se usan por último en la forma de una dispersión en agua, se selecciona preferiblemente un tensioactivo con un valor HLB alto, y cuando el propósito es aumentar la velocidad de absorción interna, se selecciona preferiblemente un tensioactivo con un valor HLB relativamente bajo.
- Como se ha mencionado anteriormente, los ingredientes activos y grasa sólida se añaden a un reactor y cuando es necesario, tensioactivo o alcohol inferior o una mezcla de los mismos se añade adicionalmente al reactor, y después la mezcla en el reactor se funde gradualmente según se calienta.
- Según sube la temperatura dentro del reactor, la grasa sólida se funde, y los principios activos y tensioactivo se disuelven o dispersan en la misma. La temperatura se sube hasta que se forma una solución o dispersión homogénea. Se prefiere empezar agitando desde el punto cuando se hace posible, ya que hará la solución o dispersión de la mezcla más homogéneamente y reduce el tiempo de trabajo. El punto cuando se hace posible la agitación, depende de la especie específica de los ingredientes activos, tensioactivo y grasa sólida usados en el método, sin embargo, la determinación del punto de inicio de agitación la hará fácilmente en el sitio de trabajo el experto en este campo.
- Según otra forma de realización preferida descrita en el presente documento, como se ha mencionado anteriormente, una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida se prepara mediante: añadir el uno o más ingredientes activos, grasa sólida y opcionalmente uno o más tensioactivos a un reactor; mezclarlos por fusión homogéneamente; enfriar rápidamente la mezcla resultante para solidificación; pulverizar la mezcla solidificada; añadir uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes de coagulación de tipo no tensioactivo o solución acuosa de los mismos al polvo resultante, y mezclarlos homogéneamente; y secar la mezcla resultante a temperatura ambiente. En los procesos anteriores, el proceso de secado no está particularmente limitado a un cierto método, pero se debe realizar por debajo del punto de fusión de la grasa sólida usada.
- Según otra forma de realización preferida descrita en el presente documento, cuando los ingredientes activos son esos sensibles a la temperatura o solubles en agua tal como péptidos, proteínas o polisacáridos, la mezcla que comprende los agentes activos y grasas sólidas se prepara mediante: en primer lugar, añadir uno o más tensioactivos y grasa sólida a un reactor y mezclarlos por fusión homogéneamente; enfriar rápidamente la mezcla fundida para solidificación; pulverizar la mezcla solidificada; después añadir los ingredientes activos junto con uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensioactivo o solución acuosa de los mismos, al polvo resultante, y mezclarlos homogéneamente; y secar la mezcla resultante a temperatura ambiente. En los

procesos anteriores, el proceso de secado no está particularmente limitado a un cierto método, pero se debe realizar por debajo del punto de fusión de la grasa sólida usada.

5 En la solidificación de la mezcla por enfriamiento rápido, se prefiere disminuir rápidamente la temperatura de la solución de la mezcla fundida a la temperatura de 10 °C o menos. Cuando el enfriamiento se realiza despacio, se puede producir crecimiento cristalino de los ingredientes activos, y en tales circunstancias, las nanopartículas de los ingredientes activos apenas se logran y las partículas obtenidas es probable que tengan una amplia distribución de partículas.

10 El producto sólido obtenido del enfriamiento rápido, se muele convencionalmente, por ejemplo, por molienda en seco y similares. Cuanto menor sea el tamaño de las partículas molidas, es decir, cuando mayor sea el área de superficie de las partículas, más ventajosos es en procesos posteriores tal como un proceso de eliminación de grasa. El tamaño de partícula después del proceso de molienda preferiblemente es 100 micrómetros o menos, pero no está limitado a ello.

15 Según otra forma de realización preferida descrita en el presente documento, la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida se prepara mediante: añadir el uno o más ingredientes activos, grasa sólida y opcionalmente uno o más tensioactivos a un reactor; añadir además el gas de un fluido supercrítico (por ejemplo, gas CO₂) a la mezcla de modo que se formen condiciones subcríticas o supercríticas; y después fundir la mezcla resultante calentando.

20 Según otra forma de realización preferida descrita en el presente documento, la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida se prepara mediante: añadir el uno o más ingredientes activos, grasa sólida y opcionalmente uno o más tensioactivos a un reactor; añadir al mismo el gas de un fluido supercrítico hasta la presión por encima de la presión crítica y fundir la mezcla; y después rociar la mezcla fundida a presión atmosférica.

25 Según otra forma de realización preferida descrita en el presente documento, una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida se prepara mediante: añadir el uno o más ingredientes activos, grasa sólida y opcionalmente uno o más tensioactivos a un reactor; añadir al mismo el gas de un fluido supercrítico hasta la presión por encima de la presión crítica y fundir la mezcla; después rociar la mezcla fundida a presión atmosférica para pulverización; añadir uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensioactivo o una solución acuosa de los mismos a la mezcla resultante y mezclar homogéneamente; y secar la mezcla a temperatura ambiente. En los procesos anteriores, el proceso de secado no está particularmente limitado a un cierto método, pero se debe realizar por debajo del punto de fusión de la grasa sólida usada.

30 En el caso de usar un fluido supercrítico en el paso (1) del método de la presente especificación, después de que los componentes de la mezcla estén fundidos por completo y mezclados homogéneamente, un fluido supercrítico tal como CO₂ se añade lentamente a un reactor para presurizar la mezcla hasta la presión a la que el gas de un fluido supercrítico se licua como un fluido supercrítico, es decir, la presión crítica (para CO₂, 70 atm) o más. La presión dentro del reactor en esta fase depende del tamaño del reactor y la cantidad de la mezcla, pero generalmente se prefiere 50-200 atm. La temperatura en esta fase es una temperatura que puede proporcionar la suficiente fluidez a la solución de la mezcla para agitar.

35 Una vez se alcanza la presión crítica o más subiendo la presión dentro del reactor con el gas de un fluido supercrítico, se prefiere llevar a cabo agitación durante 10 minutos adicionales o más en ese estado, de modo que el fluido supercrítico se pueda permear lo suficiente en la solución de la mezcla.

40 Al completar la agitación adicional, mientras se añade lentamente allí el gas de fluido supercrítico adicionalmente, el puerto de escape conectado a otro reactor a presión atmosférica, se abre al completo para rociar la solución resultante de la mezcla al reactor a presión atmosférica. En este momento, el fluido supercrítico se evapora instantáneamente, enfriando rápidamente de esta manera los alrededores y produciendo 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 vuelve corta de energía y tiempo demandados para el crecimiento cristalino, por tanto, es posible obtener productos sólidos en los que los solutos que incluyen los ingredientes activos, tensioactivo y similar y la grasa sólida se mezclen homogéneamente en la forma de partículas muy finas. En los productos sólidos obtenidos de ellos, las partículas en escala nanométrica muy finas de los ingredientes activos se dispersan uniformemente. Además, puesto que el tensioactivo también está uniformemente mezclado con los ingredientes activos, la dispersabilidad y estabilidad de las partículas finas finalmente producidas mejora significativamente.

45 El propósito de este paso es hacer que las partículas de ingredientes activos sean más finas y más uniformes en el producto sólido. Por tanto, siempre que el tamaño de partícula del producto sólido que contiene los ingredientes activos esté en el intervalo que no produce ningún problema a la facilidad de trabajo en procesos posteriores, no es necesario ajustar específicamente el tamaño de partícula del producto sólido mismo. Según esto, no es necesario ajustar el diámetro de la boquilla del spray o la velocidad de rociado, para ajustar el tamaño de partícula del producto sólido mismo producido por rociado en estado de presión atmosférica. Por tanto, no es necesario preocuparse más del riesgo de deformación o atasco de la boquilla del spray.

Al rociar la solución de la mezcla en otro reactor a presión atmosférica, una placa de apoyo cónica se coloca preferiblemente dentro del reactor en el estado de presión atmosférica, a una distancia de la salida del espray tal como la boquilla, para que solidifique la solución rociada en forma de polvos más finos. Al hacer esto, los sólidos se pueden formar en partículas más finas, y en el siguiente paso, la grasa sólida se puede eliminar más fácilmente con el fluido supercrítico.

Según la forma de realización preferida descrita en el presente documento, a la mezcla en polvo obtenida usando un fluido supercrítico o molienda, cuando sea necesario, se pueden añadir uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensioactivo o solución acuosa de los mismos, o alternativamente cuando los principios activos son esos sensibles a temperatura o solubles en agua tal como péptidos, proteínas o polisacáridos, se puede añadir el tensioactivo y/o el agente anticoagulante de tipo no tensioactivo junto con los ingredientes activos o solución acuosa de los mismos. La mezcla resultante se puede mezclar homogéneamente usando un mezclador general. En lo anterior, cuando sea necesario, el agente anticoagulante de tipo no tensioactivo se puede añadir 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 de tensioactivo o el agente anticoagulante de tipo no tensioactivo, el estado físico de la mezcla resultante puede variar según la cantidad de agua y la especie del tensioactivo y el agente anticoagulante, pero si la cantidad de agua añadida es generalmente del 30% (p/p) o menos de la cantidad de grasas usadas, la mezcla formará fácilmente un polvo. La cantidad de agua añadida no está específicamente limitada, siempre que pueda dispersar suficientemente los componentes solubles en agua en la mezcla preparada. Cuando se usa el 40% (p/p) o más de agua, la mezcla toma la forma de masa o pasta, que se puede secar fácilmente a temperatura ambiente por varios métodos convencionales. El proceso de secado no está particularmente limitado a un cierto método, pero se debe realizar por debajo del punto de fusión de la grasa sólida usada. Además, el experto en este campo entendería fácilmente que, cuanto menor sea el tamaño de partícula usado, más agua se puede eliminar fácilmente por un proceso de secado convencional a presión reducida. Después de completar el proceso de secado, el contenido en agua residual relativo al contenido en grasa sólida preferiblemente no es más del 30%.

En el paso (2) según el método para preparar nanopartículas descrito en el presente documento, la grasa sólida se elimina de la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y la grasa sólida, usando un fluido supercrítico. Los detalles del mismo se describen como sigue.

Mientras se mantiene la temperatura del reactor que contiene la mezcla obtenida de los pasos precedentes incluyendo el paso (1), al mantener la temperatura por debajo del punto de fusión de la grasa sólida presente en la mezcla, preferiblemente manteniendo la temperatura en el intervalo de 20~40°C, se añade el gas de un fluido supercrítico al reactor para presurizarlo a 70-400 atm. A continuación, a dicha presión, el gas de un fluido supercrítico se libera gradualmente, en donde la presión del reactor se mantiene constantemente controlando una válvula de entrada y una válvula de salida para el gas de un fluido supercrítico tal como dióxido de carbono. Junto con la liberación del gas del fluido supercrítico, la grasa sólida también se libera, es decir, se elimina del reactor. En esta fase, si la temperatura dentro del reactor es demasiado alta, la grasa sólida se funde, produciendo por tanto el crecimiento de cristal del ingrediente activo, tensioactivo, agente anticoagulante y similar que estaban uniformemente dispersados en la mezcla. Como resultado, posiblemente no se obtienen nanopartículas regulares. Por la razón anterior, la temperatura del reactor preferiblemente se mantiene por debajo del punto de fusión de la grasa sólida presente en la mezcla, y en términos de facilidad de trabajo, es más preferido en el intervalo de 20~40°C. Por tanto, en el método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas de la presente invención, la temperatura dentro del reactor en el paso (2) puede ser 20~40°C. Además, en el paso (2) del método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas de la presente invención, la grasa sólida se puede eliminar de la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida a 70~400 atm añadiendo el gas de fluido supercrítico a la mezcla.

El tiempo que lleva eliminar las grasas sólidas con un fluido supercrítico depende bastante de la especie y cantidad de grasa sólida usada. Para obtener las partículas de ingredientes activos con mayor pureza, se prefiere dedicar tiempo a eliminar las grasas sólidas siempre que sea posible, minimizando de esta manera la cantidad residual de las grasas sólidas. Las grasas sólidas preferiblemente usadas en el método de la presente especificación son no tóxicas para el cuerpo humano, por 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 preferiblemente no más del 10% en peso del peso total. Como excepción, cuando se usa grasa sólida tal como compuestos de tipo mono-, di- y triglicéridos, que también se usa generalmente como un tensioactivo, no sería un problema incluso si la cantidad residual de la grasa sólida es más del 10% del peso total.

La grasa sólida eliminada de la mezcla por el método descrito anteriormente, se puede recoger en un reactor separado y después usar de nuevo en el futuro.

De aquí en adelante, la presente invención se ilustra en detalle con una referencia a los ejemplos como sigue, sin embargo, la presente invención no está limitada por ningún medio a esos ejemplos.

Ejemplo 1

Un reactor de 80 ml resistente a la presión se cargó con 2 g de cetoconazol como un ingrediente activo y 18 g de alcohol cetílico como una grasa sólida y se calentó lentamente, y se empezó a agitar cuando la temperatura dentro del reactor alcanzó 70°C. Cuando la temperatura dentro del reactor alcanzó 80°C por calentamiento adicional, la mezcla se volvió una solución homogénea en fase líquida transparente.

A continuación, la presión dentro del reactor se elevó añadiendo un gas dióxido de carbono como un gas de un fluido supercrítico, abriendo una válvula de entrada para alimentar un fluido supercrítico. El gas dióxido de carbono se añadió continuamente al reactor hasta que la presión dentro del reactor alcanzó 120 atm que está por encima de la presión crítica del gas dióxido de carbono. A continuación, la válvula de entrada para alimentar el fluido supercrítico se cerró, y se llevó a cabo agitación adicional durante 20 minutos. Completar la agitación adicional, mientras el gas dióxido de carbono se añadía lentamente de nuevo abriendo la válvula de entrada para alimentar un fluido supercrítico, una válvula de spray que está conectada a un reactor de recogida a presión atmosférica se abrió por completo de una vez de modo que se rocía la solución de la mezcla por completo. En esta fase, una válvula de purga equipada a un reactor de recogida permaneció abierta del todo, para mantener el estado de presión atmosférica del reactor de recogida. Además, el interior del reactor de recogida estaba equipado con una placa cónica colocada enfrente de la boquilla de rociado, para proporcionar polvos más finos de la solución rociada desde la boquilla. Después de completar el rociado de la solución, el gas dióxido de carbono se alimentó todavía durante 10 minutos adicionales y después la válvula de entrada y rociado del fluido supercrítico se cerraron.

A continuación, la presión dentro del reactor de recogida que contiene los polvos sólidos rociados se elevó hasta aproximadamente 150 atm añadiendo gas dióxido de carbono en el reactor de recogida. La presión dentro del reactor de recogida se mantuvo constantemente a la presión de 100 atm o más controlando una válvula de purga del reactor de recogida, mientras se añade continuamente el gas dióxido de carbono. Con la presión constantemente mantenida, el alcohol cetílico usado como grasa sólida se extrajo durante 8 horas con el gas del fluido supercrítico para obtener 1,8 g de partículas sólidas finas con grasa eliminada. El tamaño de partícula de la mezcla en polvo obtenida se determinó mediante un analizador del tamaño de partícula (Mastersizer Microplus) dispersando la mezcla en polvo obtenida en agua destilada, y el resultado se mostró en la tabla 1.

Ejemplo 2

Se colocaron 30 g de alcohol cetílico y 2 g de cetoconazol en un vaso de precipitado de 250 ml de volumen y se calentó a 80°C con agitación hasta que la mezcla se fundió por completo para formar un líquido transparente. Después de fundir completamente la mezcla, se llevó a cabo además agitación adicional durante aproximadamente 10 minutos para el mezclado homogéneo. A continuación, la mezcla fundida se echó en una placa de acero inoxidable que estaba preenfriada a 10°C o menos para el enfriamiento rápido y solidificación, obteniéndose de esta manera el producto sólido en que el ingrediente activo estaba disperso uniformemente en la grasa en forma de partículas finas. El producto sólido resultante se molió en partículas finas, junto con 2 g de D-(+)-sacarosa como agente anticoagulante mediante un dispositivo de molido doméstico, para proporcionar polvo graso. Se colocaron 5,5 g de ese polvo de grasa en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico usado como grasa sólida se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1 para obtener 0,6 g de una mezcla en polvo de cetoconazol y sacarosa. La mezcla en polvo se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula de la misma con un analizador de tamaño de partícula (Mastersizer Microplus). Los resultados se mostraron en la tabla 1.

Ejemplo 3

Se colocaron 20 g de alcohol cetílico y 1 g de cetoconazol en un vaso de precipitado de 250 ml de volumen y se calentó a 80°C con agitación hasta que la mezcla se fundió por completo para formar un líquido transparente. Después de fundir completamente la mezcla, se llevó a cabo además agitación adicional durante aproximadamente 10 minutos para el mezclado homogéneo. A continuación, la mezcla fundida se echó en una placa de acero inoxidable que estaba preenfriada a 10°C o menos para el enfriamiento rápido y solidificación, obteniéndose de esta manera el producto sólido en que el ingrediente activo estaba disperso uniformemente en la grasa en forma de partículas finas. El producto sólido resultante se molió en partículas finas con un tamaño de partícula de aproximadamente 100 µm mediante un dispositivo de molido doméstico, para proporcionar polvo de grasa. Al polvo de grasa resultante, se añadió una solución de 1 g de sacarosa como agente anticoagulante en 5 ml de agua y se agitó con una espátula para el mezclado uniforme del polvo de grasa y la solución de sacarosa, obteniéndose de esta manera una mezcla del polvo de grasa y sacarosa. Puesto que la mezcla resultante del polvo de grasa y sacarosa tenía poco contenido en agua, se transformó fácilmente en forma de polvo. Se colocaron 13,5 g de ese polvo de grasa y sacarosa en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico usado como grasa sólida se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1 para obtener 0,9 g de una mezcla en polvo de cetoconazol y sacarosa. La mezcla en polvo se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula de la misma con un analizador de tamaño de partícula (Mastersizer Microplus). Los resultados se mostraron en la tabla 1.

Ejemplo 4

Se preparó una mezcla de un polvo de grasa y sacarosa por el mismo método que en el ejemplo 3, excepto que se añadió una solución de 2 g de sacarosa como agente anticoagulante en 5 ml de agua a 21 g del polvo de grasa compuesto de cetoconazol y alcohol cetílico (1 g y 20 g, respectivamente). Se colocaron 10,4 g de la mezcla del polvo de grasa y sacarosa en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico usado como grasa sólida se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 1,0 g de una mezcla en polvo de cetoconazol y sacarosa. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Mastersizer Microplus). Los resultados se mostraron en la tabla 1.

Ejemplo 5

Se preparó una mezcla de un polvo de grasa y sacarosa por el mismo método que en el ejemplo 3, excepto que se añadió una solución de 1 g de sacarosa como agente anticoagulante en 8 ml de agua a 21 g del polvo de grasa compuesto de cetoconazol y alcohol cetílico (1 g y 20 g, respectivamente). Se colocaron 10,0 g de la mezcla del polvo de grasa y sacarosa en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico usado como grasa sólida se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,4 g de una mezcla en polvo de cetoconazol y sacarosa con excelente flujo. Se encontró que la mezcla en polvo resultante se adsorbía a la pared interna del reactor en una cantidad significativa. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Mastersizer Microplus). Los resultados se mostraron en la tabla 1.

[Tabla 1]

Tamaño medio de partícula (µm) de los polvos finales obtenidos de los ejemplos 1~5						
	Materia prima (Ingrediente activo)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Tamaño medio de partícula	10,41	1,79	1,02	1,04	1,10	0,75

Ejemplo 6

Se preparó una mezcla de polvo de grasa, polivinilpirrolidona y sacarosa por el mismo método que en el ejemplo 3, excepto que se añadió una solución de 0,1 g de polivinilpirrolidona (polivinilpirrolidona K 30) como tensioactivo y 1 g de sacarosa como un agente anticoagulante de tipo no tensioactivo en 8 ml de agua, a 21 g del polvo de grasa compuesto de cetoconazol y alcohol cetílico (1 g y 20 g, respectivamente). Se colocaron 10,0 g de la mezcla del polvo de grasa, polivinilpirrolidona y sacarosa en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico usado como grasa sólida se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,64 g de una mezcla en polvo de cetoconazol, sacarosa y polivinilpirrolidona con excelente flujo. Se encontró que la mezcla en polvo resultante se adsorbía a la pared interna del reactor en una cantidad significativa. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 7

Se preparó una mezcla de polvo de grasa y sacarosa por el mismo método que en el ejemplo 3, excepto que el polvo de grasa que contenía cetoconazol y polivinilpirrolidona dispersada uniformemente en el mismo como partículas finas, se preparó disolviendo 0,1 g de polivinilpirrolidona y 1 g de cetoconazol con 20 g de alcohol cetílico, y al polvo de grasa preparado anteriormente, se añadió una solución de 1 g de sacarosa como agente anticoagulante en 8 ml de agua. Se colocaron 10,0 g de la mezcla del polvo de grasa y sacarosa en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico usado como grasa sólida se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,62 g de una mezcla en polvo de cetoconazol, sacarosa y polivinilpirrolidona con excelente flujo. Se encontró que la mezcla en polvo resultante se adsorbía a la pared interna del reactor en una cantidad significativa. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 8

Se preparó un polvo graso que contenía cetoconazol y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en el mismo como partículas finas disolviendo 0,1 g de polivinilpirrolidona y 1 g de cetoconazol con 20 g de alcohol cetílico por el mismo método que en el ejemplo 3. Al polvo graso resultante, se añadió una solución de 1 g de sacarosa como agente anticoagulante en 14 ml de agua y se mezcló homogéneamente. La mezcla resultante se secó en un secador de vacío hasta que el contenido en agua llegó a ser el 5% (p/p) o menos relativo a la cantidad de alcohol cetílico. Se colocaron 9 g de la mezcla seca preparada anteriormente en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,8 g de una mezcla

en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 9

5 Se preparó una mezcla de polvo graso y sacarosa por el mismo método que en el ejemplo 8, excepto que se añadió una solución de 2 g de sacarosa como agente anticoagulante en 14 ml de agua al polvo graso preparado disolviendo 0,1 g de polivinilpirrolidona y 1 g de cetoconazol junto con 20 g de alcohol cetílico. El alcohol cetílico se eliminó de 9 g de la mezcla resultante del polvo graso y sacarosa por el mismo método que en ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 1,1 g de una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 10

15 Se preparó una mezcla de polvo graso y xilitol por el mismo método que en el ejemplo 8, excepto que se añadió una solución de 1 g de xilitol como agente anticoagulante en 14 ml de agua al polvo graso preparado disolviendo 0,1 g de polivinilpirrolidona y 1 g de cetoconazol junto con 20 g de alcohol cetílico. El alcohol cetílico se eliminó de 9 g de la mezcla resultante del polvo graso y xilitol por el mismo método que en ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,8 g de una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 11

25 Se preparó una mezcla de polvo graso, xilitol, dioctil sulfosuccinato de sodio (DOSS) y dodecilsulfato de sodio (SLS) por el mismo método que en el ejemplo 8, excepto que se añadió una solución de 1 g de xilitol como agente anticoagulante y 0,08 g de DOSS y 0,008 g de SLS como tensioactivos adicionales en 14 ml de agua al polvo graso preparado disolviendo 0,1 g de polivinilpirrolidona y 1 g de cetoconazol junto con 20 g de alcohol cetílico. El alcohol cetílico se eliminó de 10 g de la mezcla resultante del polvo graso, xilitol, DOSS y SLS por el mismo método que en ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,9 g de una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 12

35 Se disolvieron 0,25 g de polivinilpirrolidona y 1 g de cetoconazol junto con 20 g de alcohol cetílico, para preparar un polvo graso que contenía cetoconazol y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en el mismo como una forma de partículas finas. Al polvo graso resultante, se añadió una solución de 1 g de xilitol como agente anticoagulante en 14 ml de agua y se mezcló uniformemente. A continuación, la mezcla se secó en un secador de vacío hasta que el contenido en agua llegó a ser el 5% (p/p) o menos relativo a la cantidad de alcohol cetílico. Se colocaron 9 g de la mezcla seca preparada anteriormente en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,88 g de una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 13

50 Se preparó un polvo graso que contenía cetoconazol y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en el mismo como partículas finas disolviendo 0,25 g de polivinilpirrolidona y 1 g de cetoconazol junto con 20 g de alcohol cetílico por el mismo método que en el ejemplo 2. Al polvo graso resultante, se añadió una solución de 1 g de sacarosa como agente anticoagulante en 14 ml de agua y se mezcló homogéneamente. La mezcla resultante se secó en un secador de vacío hasta que el contenido en agua llegó a ser el 5% (p/p) o menos relativo a la cantidad de alcohol cetílico. Se colocaron 9 g de la mezcla seca preparada anteriormente en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,87 g de una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 14

60 Se preparó una mezcla de un polvo graso, xilitol, DOSS y SLS por el mismo método que en el ejemplo 12, excepto que se añadió una solución de 1 g de xilitol como agente anticoagulante y 0,2 g de DOSS y 0,004 g de SLS como tensioactivos adicionales en 14 ml de agua al polvo graso preparado disolviendo 0,25 g de polivinilpirrolidona y 1 g de cetoconazol junto con 20 g de alcohol cetílico. El alcohol cetílico se eliminó de 9,06 g de la mezcla resultante del polvo graso, xilitol, DOSS y SLS por el mismo método que en ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,96 g de

una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

5 Ejemplo 15

Se preparó una mezcla de un polvo graso y sacarosa por el mismo método que en el ejemplo 3, excepto que el polvo graso que contenía cetoconazol y éster de ácido graso de sacarosa uniformemente dispersado en el mismo como partículas finas se preparó disolviendo 0,13 g de éster de ácido graso de sacarosa y 1 g de cetoconazol junto
10 20 g de alcohol cetílico por el mismo método que en el ejemplo 2, y al polvo graso preparado anteriormente se añadió una solución de 1 g de sacarosa como agente anticoagulante en 9 ml de agua. Se colocaron 9,0 g de la mezcla de polvo graso y sacarosa en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico usado como grasa sólida se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 1,18 g de una
15 mezcla en polvo de éster de ácido graso de sacarosa, sacarosa y cetoconazol con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 16

Se preparó un polvo graso que contenía cetoconazol y éster de ácido graso de sacarosa uniformemente dispersado en el mismo como partículas finas disolviendo 0,25 g de éster de ácido graso de sacarosa y 1 g de cetoconazol junto
20 con 20 g de alcohol cetílico por el mismo método que en el ejemplo 2. Al polvo graso resultante, se añadió una solución de 1 g de sacarosa como agente anticoagulante en 14 ml de agua y se mezcló homogéneamente. La mezcla resultante se secó en un secador de vacío hasta que el contenido en agua llegó a ser el 5% (p/p) o menos
25 relativo a la cantidad de alcohol cetílico. Se colocaron 10 g de la mezcla seca preparada anteriormente en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,89 g de una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

30

Ejemplo 17

Se preparó un polvo graso que contenía cetoconazol y éster de ácido graso de sacarosa uniformemente dispersado en el mismo como partículas finas disolviendo 0,25 g de éster de ácido graso de sacarosa y 1 g de cetoconazol junto
35 con 20 g de alcohol cetílico por el mismo método que en el ejemplo 2. Al polvo graso resultante, se añadió una solución de 1 g de xilitol como agente anticoagulante en 14 ml de agua y se mezcló homogéneamente. La mezcla resultante se secó en un secador de vacío hasta que el contenido en agua llegó a ser el 5% (p/p) o menos relativo a la cantidad de alcohol cetílico. Se colocaron 10 g de la mezcla seca preparada anteriormente en un reactor
40 resistente a la presión, y el alcohol cetílico se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,87 g de una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

45 Ejemplo 18

Se preparó un polvo graso que contenía lovastatina y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en el mismo como partículas finas disolviendo 0,25 g de polivinilpirrolidona y 1 g de lovastatina junto con 20 g de alcohol cetílico por el mismo método que en el ejemplo 2. Al polvo graso resultante, se añadió una solución de 1 g de xilitol como agente anticoagulante en 14 ml de agua y se mezcló homogéneamente. La mezcla resultante se secó en un secador
50 de vacío hasta que el contenido en agua llegó a ser el 5% (p/p) o menos relativo a la cantidad de alcohol cetílico. Se colocaron 10 g de la mezcla seca preparada anteriormente en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 0,85 g de una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la
55 tabla 2.

Ejemplo 19

Se preparó un polvo graso que contenía paclitaxel y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en el mismo como partículas finas disolviendo 0,25 g de polivinilpirrolidona y 1 g de paclitaxel junto con 20 g de alcohol cetílico por el mismo método que en el ejemplo 2. Al polvo graso resultante, se añadió una solución de 1 g de xilitol como agente anticoagulante en 14 ml de agua y se mezcló homogéneamente. La mezcla resultante se secó en un secador de vacío hasta que el contenido en agua llegó a ser el 5% (p/p) o menos relativo a la cantidad de alcohol cetílico. Se colocaron 10 g de la mezcla seca preparada anteriormente en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 1,02 g de una
60 mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el

65

tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Ejemplo 20

5 Se preparó un polvo graso que contenía itraconazol y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en el mismo como partículas finas disolviendo 0,25 g de polivinilpirrolidona y 1 g de itraconazol junto con 20 g de alcohol cetílico por el mismo método que en el ejemplo 2. Al polvo graso resultante, se añadió una solución de 1 g de xilitol como agente anticoagulante en 14 ml de agua y se mezcló homogéneamente. La mezcla resultante se secó en un secador de vacío hasta que el contenido en agua llegó a ser el 5% (p/p) o menos relativo a la cantidad de alcohol cetílico. Se colocaron 10 g de la mezcla seca preparada anteriormente en un reactor resistente a la presión, y el alcohol cetílico se eliminó de la misma por el mismo método que en el ejemplo 1, obteniéndose de esta manera 1,05 g de una mezcla en polvo con excelente flujo. La mezcla en polvo resultante se dispersó en agua destilada para medir el tamaño de partícula con un analizador de tamaño de partícula (Horiba LA910S). Los resultados se mostraron en la tabla 2.

[Tabla 2]

Distribución del tamaño de partícula (µm) de las mezclas en polvo finales obtenidas de los ejemplos 6-20				
Ejemplo	D50	D70	D90	Media
6	0,4796	0,6785	1,0873	0,5941
7	0,4678	0,6346	1,1100	0,7205
8	0,4787	0,6983	1,4772	0,9289
9	0,5114	0,7515	1,3731	0,7695
10	0,5045	0,7341	1,3185	0,7565
11	0,5966	0,8978	1,4914	0,8793
12	0,4528	0,6064	1,0082	0,6542
13	0,4630	0,6223	1,0392	0,6603
14	0,5061	0,6921	1,0850	0,6191
15	0,5243	0,7500	1,2812	0,9024
16	0,5278	0,8728	1,6520	0,8335
17	0,5702	0,8982	1,5235	0,7759
18	0,4452	0,6164	1,0012	0,5954
19	0,4764	0,6074	1,0068	0,6052
20	0,5164	0,6257	1,1200	0,7021

Aplicabilidad industrial

20 Según la presente invención, se obtienen partículas finas a escala nanométrica o amorfas, eliminando grasas sólidas de una mezcla que comprende ingredientes activos y grasas sólidas con un fluido supercrítico. Las nanopartículas preparadas por la presente invención se pueden usar adecuadamente en especialidades farmacéuticas, alimentos funcionales o generales, cosméticos y similares, debido a su excelente dispersabilidad, propiedad de absorción, actividad fisiológica y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas que comprende los pasos de: (1) preparar una mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida como solvente y (2) presurizar la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida a la presión crítica o más añadiendo el gas de un fluido supercrítico a la mezcla, y después eliminar la grasa sólida de la mezcla liberando la grasa sólida junto con el gas del fluido supercrítico, en donde la temperatura dentro del reactor en el paso (2) está por debajo del punto de fusión de la grasa sólida contenida en la mezcla preparada en el paso (1), y en donde la grasa sólida es una grasa o mezcla de grasas que mantienen la fase sólida a la temperatura de 30°C o menos y que tiene 40~150°C de punto de fusión.
2. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según la reivindicación 1, en donde el paso (1) comprende: añadir uno o más principios activos y grasa sólida a un reactor y mezclarlos por fusión homogéneamente.
3. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según la reivindicación 1, en donde el paso (1) comprende: añadir uno o más principios activos y grasa sólida a un reactor y mezclarlos por fusión homogéneamente; enfriar rápidamente la mezcla fundida a la temperatura de 10°C o menos para solidificación; pulverizar la mezcla solidificada; añadir uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensioactivo o solución acuosa de los mismos al polvo pulverizado y mezclarlos homogéneamente; y secar el producto mezclado a la temperatura por debajo del punto de fusión de la grasa sólida, en donde el agente anticoagulante de tipo no tensioactivo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, polisacáridos, fibras alimenticias, gomas y proteínas.
4. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según la reivindicación 1, en donde el paso (1) comprende: añadir uno o más tensioactivos y grasa sólida a un reactor y mezclarlos por fusión homogéneamente; enfriar rápidamente la mezcla fundida a la temperatura de 10°C o menos para solidificación; pulverizar la mezcla solidificada; añadir uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensioactivo junto con uno o más ingredientes activos o solución acuosa de los mismos al polvo pulverizado y mezclarlos homogéneamente; y secar el producto mezclado a la temperatura por debajo del punto de fusión de la grasa sólida, en donde el agente anticoagulante de tipo no tensioactivo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, polisacáridos, fibras alimenticias, gomas y proteínas.
5. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según la reivindicación 1, en donde el paso (1) comprende: añadir uno o más principios activos y grasa sólida a un reactor, añadir además el gas de un fluido supercrítico de modo que se proporcione un estado subcrítico o supercrítico, y después mezclar por fusión la mezcla calentando.
6. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según la reivindicación 1, en donde el paso (1) comprende: añadir uno o más principios activos y grasa sólida a un reactor, presurizar la mezcla a la presión crítica o más añadiendo el gas de un fluido supercrítico a la mezcla y después mezclar por fusión la mezcla calentando, y rociar la mezcla fundida a presión atmosférica.
7. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según la reivindicación 1, en donde el paso (1) comprende: añadir uno o más principios activos y grasa sólida a un reactor, presurizar la mezcla a la presión crítica o más añadiendo el gas de un fluido supercrítico a la mezcla y después mezclar por fusión la mezcla calentando, y después pulverizar la mezcla fundida rociándola a presión atmosférica; añadir uno o más tensioactivos y/o uno o más agentes anticoagulantes de tipo no tensioactivo o solución acuosa de los mismos a la mezcla pulverizada y mezclarlos homogéneamente; y secar la mezcla a la temperatura por debajo del punto de fusión de la grasa sólida, en donde el agente anticoagulante de tipo no tensioactivo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos, polisacáridos, fibras alimenticias, gomas y proteínas.
8. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el ingrediente activo es compuestos orgánicos, compuestos organometálicos, extractos naturales, péptidos, proteínas o polisacáridos que muestran actividades fisiológicas.
9. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la grasa sólida se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos saturados, ésteres y alcoholes con C10~C22; mono- o diglicéridos que tienen un grupo ácido graso saturado con C10~C22; hidrocarburos con C16 o más; triglicéridos que tienen grupo ácido graso saturado con C10~C22; y una mezcla de los mismos.

- 5
- 10
- 15
- 20
10. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la mezcla preparada del paso (1) comprende además uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos sintéticos, tensioactivos naturales, lípidos, polímeros, monosacáridos, polisacáridos, fibras alimenticias, gomas y proteínas.
 11. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 y 5 a 7, en donde al menos un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos sintéticos, tensioactivos naturales, lípidos y polímeros se añade además al reactor en el paso (1).
 12. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde se usa además un cosolvente en el paso (1).
 13. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según la reivindicación 12, en donde el cosolvente es uno o más alcoholes con C2~C6.
 14. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la temperatura dentro del reactor en el paso (2) es 20~40°C.
 15. El método para preparar partículas a escala nanométrica o amorfas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde, en el paso (2), la grasa sólida se elimina de la mezcla que comprende uno o más ingredientes activos y grasa sólida a 70-400 atm añadiendo el gas de un fluido supercrítico a la mezcla.