

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 453**

51 Int. Cl.:

C08J 3/12 (2006.01)

C08J 3/205 (2006.01)

C08L 29/04 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2005 PCT/EP2005/013933**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2006 WO06079409**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005 E 05817904 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 1841811**

54 Título: **Mejoras relacionadas con composiciones de disolución rápida**

30 Prioridad:

28.01.2005 GB 0501835

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

20.09.2018

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF LIVERPOOL (100.0%)
Foundation Building 765 Brownlow Hill
Liverpool, L69 7ZX, GB**

72 Inventor/es:

**BARNWELL, STEPHEN G;
COOPER, ANDREW, IAN;
DUNCALF, DAVID;
FOSTER, ALISON, JAYNE y
RANNARD, STEPHEN PAUL**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 682 453 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

Mejoras relacionadas con composiciones de disolución rápida

Campo técnico:

[0001] La presente invención se refiere a composiciones secas que se disuelven rápidamente en agua.

5 **Antecedentes de la invención:**

[0002] Muchos materiales útiles son insolubles en agua. Estos incluyen, sin limitación, muchos colorantes (es decir, pigmentos), algunos materiales fluorescentes y muchos materiales farmacéuticos. En algunas circunstancias, es posible dispersar estos materiales en agua mediante procesos que involucran una trituración fina, pero esto puede ser costoso y llevar mucho tiempo.

10 [0003] Nuestra solicitud de patente internacional copendiente PCT/GB03/03226 describe la formación de perlas sólidas porosas que comprenden una red tridimensional de celdas abiertas de un material polimérico soluble en agua. Estas son típicamente materiales "moldeados" formados por la eliminación tanto de agua como de una fase dispersa no acuosa de una emulsión de fase interna alta (HIPE) que tiene un polímero disuelto en la fase acuosa. Las perlas se forman dejando caer la emulsión HIPE en un fluido a baja temperatura tal como nitrógeno líquido, luego secando por congelación las partículas formadas para eliminar la mayor parte de la fase acuosa y la fase dispersa. Esto deja atrás el polímero en forma de una estructura "esquelética". El documento DE 21 22 662 se refiere a un método para preparar colorantes dispersables en agua que comprende las etapas de disolver colorantes insolubles en agua en forma de polvo (A) en un solvente orgánico inmiscible en agua (B); dispersar la solución en agua que comprende un agente dispersante (C) preferiblemente una sal aniónica soluble en agua) y opcionalmente otros agentes dispersantes, emulsionantes o humectantes (D); convertir la mezcla en una emulsión de aceite en agua y secar por aspersion para eliminar los componentes volátiles. Las perlas se disuelven rápidamente en agua y tienen la notable propiedad de que un componente insoluble en agua disperso en la fase dispersa de la emulsión antes de la congelación y el secado también puede dispersarse en agua sobre la solución del esqueleto polimérico de las perlas.

25 [0004] El proceso de producción de las perlas y los materiales relacionados es complejo. Requiere el uso de gases líquidos y equipos de vacío. El rendimiento es relativamente bajo. Existe una clara necesidad de diseñar un proceso más simple y más barato.

[0005] Quienes han trabajado anteriormente han estudiado formas de suministrar materiales insolubles en agua, tales como los carotenoides. El documento US 3998753 (Antoshkiw et al., 1974) divulga un método para preparar una composición de carotenoide dispersable en agua que comprende las etapas de formar una emulsión del carotenoide en un solvente volátil (tal como cloroformo) y diversos estructurantes (tales como gelatina) en agua. Esta emulsión se calienta con mezcla a alta velocidad para expulsar el solvente volátil y el producto de emulsión resultante se puede usar tal cual. Opcionalmente, el producto libre de solvente puede procesarse adicionalmente mediante secado por aspersion para eliminar el agua y dar un producto seco.

35 [0006] El documento US 4213900 (Daubach et al., 1978) toma un enfoque diferente. Aquí se usan ácido fórmico, formamida, N-metilformamida, butirólactona, etileno o propilenglicoles como agentes solubilizantes para colorantes insolubles en agua. Una vez que se ha formado una solución, se puede secar por aspersion para formar un polvo fino que se puede dispersar en agua.

40 [0007] Pamujula et al. (Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2004, 56: 1119-1125) divulgan un proceso para la producción de partículas portadoras de poli(láctida-co-glicólida) (PLGA) secadas por aspersion que contienen el fármaco citoprotector amifostina. En el procedimiento descrito, el fármaco se disolvió en agua y se emulsionó con una solución de portador de PLGA en un solvente inmiscible en agua (diclorometano). Esto se secó por aspersion para eliminar la mayoría del solvente y obtener nanopartículas, que se secaron entonces por congelación para eliminar cualquier solvente residual. El producto final del proceso estaba en forma de nanopartículas que tenían un tamaño medio de 240-257 nm.

45 [0008] Se conocen varios otros métodos que dan como resultado una "emulsión seca". Por ejemplo, Dollo et al. (Eur. J. of Pharmaceutical Sciences, 19, edición 4 páginas 273-280) divulgan una emulsión seca físicamente estabilizada con un fármaco lipófilo disuelto en la fase oleosa.

50 [0009] Hansen, Holm y Schultz (Int. J. Pharmaceutics, 287, edición 1-2, 9 de diciembre de 2004, páginas 55-66) divulgan un proceso para preparar polvos que contienen un fármaco poco soluble en agua disuelto en triglicéridos de cadena media (no volátiles), mediante emulsiones o/w secadas por aspersion. Los productos de este proceso aún contendrían el "solvente" para el fármaco, es decir, el triglicérido de cadena media no volátil. Por lo tanto, el producto del proceso de secado por aspersion se puede describir como una "emulsión seca" que reformará la emulsión inicial al agregar agua.

Breve descripción de la invención:

[0010] Ahora se ha determinado que se puede utilizar el secado por aspersión en lugar del secado por congelación para obtener materiales sólidos que se disuelven rápidamente directamente de una emulsión.

5 **[0011]** Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención proporciona un método que comprende las etapas de:

(i) proporcionar una emulsión de:

a) un solvente acuoso,

2. b) un material portador soluble en (a), siendo dicho material portador sólido a temperatura ambiente,

c) una segunda fase líquida volátil que no sea miscible con (a), y

10 d) un material que sea soluble en (c) pero no en (a), y

(ii) secar por aspersión la emulsión por encima de 100 grados Celsius para eliminar simultáneamente (a) y (c) y obtener así un polvo, en el que el material portador (b) tiene material (d) disperso en el mismo, siendo dicha dispersión de (d) una dispersión a nano escala,

en el que el material portador (b) es un polímero y/o un surfactante,

15 en el que el polímero es un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en:

polímeros naturales;

derivados de celulosa;

20 homopolímeros de uno cualquiera de, o copolímeros preparados a partir de dos o más de, los siguientes monómeros: alcohol vinílico, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida, acrilamida, metilpropano sulfonatos, aminoalquilacrilatos, aminoalquilmetacrilatos, hidroxietilacrilato, hidroxietilmetilacrilato, vinilpirrolidona, vinilimidazol, vinilaminas, vinilpiridina, etilenglicol y otros alquilenglicoles, óxido de etileno y otros óxidos de alquileo, etilenimina, estirenosulfonatos, etilenglicolacrilatos, etilenglicol metacrilato; y

mezclas de los mismos,

25 en el que el surfactante es no iónico y/o aniónico,

en el que el surfactante no iónico se selecciona del grupo que consiste en:

30 triglicéridos etoxilados, etoxilatos de alcohol graso, etoxilatos de alquifenol, etoxilatos de ácidos grasos, etoxilatos de amidas grasas, etoxilatos de amina grasa, alcanosatos de sorbitán, alcanosatos de sorbitán etilados, alquil etoxilatos, PluronicTM, alquilpoliglucósidos, etoxilatos de estearol, alquilpoliglicósidos, y mezclas de los mismos, y

en el que el surfactante aniónico se selecciona del grupo que consiste en:

35 alquiléter sulfatos, alquiléter carboxilatos, alquilbenceno sulfonatos, alquiléter fosfatos, dialquilsulfosuccinatos, alquilsulfonatos, jabones, alquilsulfatos, alquil carboxilatos, alquilsulfatos, parafina sulfonatos, n-alcanosulfonatos secundarios, alfa-olefinasulfonatos, isetionatosulfonatos y mezclas de los mismos.

[0012] El solvente acuoso (a) es generalmente y preferiblemente agua, pero puede comprender una solución de electrolito o una mezcla de solventes hidrófilos.

40 **[0013]** Tanto el solvente acuoso (a) como la segunda fase líquida volátil inmiscible en agua (c) se eliminan simultáneamente durante el proceso de secado por aspersión, y no se necesita una etapa de eliminación separada bien sea para la segunda fase líquida (por ejemplo, llevándola a ebullición) o el solvente acuoso (por ejemplo, mediante secado por congelación). Por "volátil" aquí se entiende que la segunda fase líquida es suficientemente volátil para ser eliminada como una fase de vapor durante el proceso de secado. La "eliminación por quema" de uno de los solventes no se requiere en el método de la invención.

45 **[0014]** El secado por aspersión es particularmente efectivo para eliminar tanto los componentes volátiles acuosos como los no acuosos para dejar atrás el portador y el material de "carga útil" en una forma de partículas finas.

5 **[0015]** El secado se realiza a una temperatura superior a 100 grados Celsius. En el caso de un aparato de secado por aspersión, esto significa que la temperatura de entrada del aparato de secado por aspersión es, por ejemplo, superior a 100 grados Celsius. Las condiciones de secado particularmente preferidas son aquellas en las que la temperatura de secado está por encima tanto del punto de ebullición del agua como del punto de ebullición de la segunda fase líquida volátil.

10 **[0016]** La estructura final del material obtenido no está bien entendida. Sin embargo, se cree que la eliminación mediante secado por aspersión del solvente acuoso y la segunda fase líquida da como resultado una dispersión muy fina a nanoescala del material insoluble en agua (d) a través del material portador soluble en agua (b). Se cree que los materiales secos resultantes no están encapsulados, ya que los cuerpos discretos de los materiales inmiscibles en agua (d) no están presentes en el producto seco. Tampoco son "emulsiones secas" los materiales secos, ya que poca o ninguna parte del solvente volátil que comprende la fase "oleosa" de la emulsión permanece después de la etapa de secado. Al agregar agua al producto seco, la emulsión no se reforma, como sería con una "emulsión seca".

15 **[0017]** Al mezclar el material portador con agua, el portador (b) se disuelve y el material insoluble en agua (d) se dispersa a través del agua en una forma suficientemente fina que se comporta como un material soluble en muchos aspectos. Sorprendentemente, la efectividad de los materiales suministrados de esta manera difícilmente se reduce en comparación con los materiales suministrados usando un método de preparación por secado por congelación con patrón en emulsión.

Descripción detallada de la invención:

20 **[0018]** Para que la presente invención pueda entenderse mejor y llevarse a la práctica, se describe a continuación con referencia a diversas características preferidas y realizaciones particulares.

Material portador:

25 **[0019]** El material portador es soluble en agua, que incluye la formación de fases acuosas estructuradas así como una solución iónica verdadera de especies molecularmente monodispersas. El material portador es un agente surfactante, un polímero o una mezcla de dos o más de estos.

Materiales portadores poliméricos:

30 **[0020]** Cuando está presente, el material portador polimérico es un material que los expertos en la técnica considerarían como "soluble en agua", es decir, si forma una solución homogénea en agua. Los polímeros solubles en agua generalmente poseen grupos colgantes polares o ionizables (por ejemplo -C=O, -OH, -N(R₁)(R₂) en los cuales R₁ y R₂, que pueden ser el mismo o diferentes, son independientemente H o (C1 a C4)alquilo, -N(R₃)(R₄)(R₅)⁺ en el que R₃, R₄ y R₅, que pueden ser el mismo o diferentes, son independientemente H o (C1 a C4)alquilo, -CON (R6) (R7) en donde R6 y R7, que pueden ser iguales o diferentes, son H o alquilo (C1 a C4), CH₂CH₂O-, -CO₂H o sus sales, -SO₃H o sus sales) en una cadena principal que puede ser hidrófoba.

35 **[0021]** Si se incorporan materiales portadores poliméricos solubles en agua en los productos de la presente invención, el tiempo empleado para que los productos se disuelvan puede reducirse significativamente, en comparación con muestras "listas para usar" de los materiales portadores poliméricos. Se cree que esto se debe al resultado estructural de, en particular, el proceso de secado por aspersión. Se cree que lo mismo es cierto para los surfactantes. La naturaleza de los productos debería ser tal que la disolución de los productos en un gran exceso de agua se produzca preferiblemente en menos de tres minutos, más preferiblemente menos de dos minutos, más preferiblemente menos de un minuto.

40 **[0022]** El tamaño de partícula y las distribuciones del material de "carga útil" se pueden adaptar escogiendo distintos polímeros y polímeros solubles en agua con diferentes pesos moleculares. Esto permite cierto control sobre la actividad/disponibilidad del "material de carga útil".

45 **[0023]** Ejemplos de materiales adecuados portadores poliméricos solubles en agua incluyen:

(a) gomas de origen natural tales como goma de guar o goma de algarrobo, o un polisacárido tal como dextrano, como polímeros naturales; y

50 (b) goma de xantano, xiloglucano, acetato de celulosa, metilcelulosa, metil-etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetil-celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilbutilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales (por ejemplo la sal de sodio - SCMC), o carboximetilhidroxietilcelulosa y sus sales (por ejemplo, la sal de sodio como derivados de celulosa.

[0024] Cuando el material polimérico es un copolímero, puede ser un copolímero estadístico (hasta ahora también conocido como un

(d) copolímeros preparados a partir de dos o más monómeros listados en la Tabla 1 a continuación;

(e) mezclas de los mismos

5 **Tabla 1**

[0025] alcohol vinílico

ácido acrílico,

ácido metacrílico

acrilamida,

10 metacrilamida

acrilamida metilpropano sulfonatos

amino alquilacrilatos

aminoalquilmetacrilato

hidroxietilacrilato

15 hidroxietilmetacrilato

vinil pirrolidona

vinil imidazol

vinil aminas

vinilpiridina

20 etilenglicol y otros alquilen glicoles

óxido de etileno y otros óxidos de alquileno

etilenimina

estirenosulfonatos

etilenglicolacrilatos

25 etilenglicol metacrilato

[0026] Cuando el material polimérico es un copolímero, este puede ser un copolímero estadístico (hasta ahora también conocido como copolímero aleatorio), un copolímero de bloques, un copolímero de injerto o un copolímero hiperramificado. Los comonómeros diferentes de los listados también pueden incluirse además de los listados si su presencia no destruye la naturaleza soluble en agua del material polimérico resultante.

30 **[0027]** Ejemplos de homopolímeros adecuados incluyen polivinil alcohol, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, poli(acrilamidas (tales como poli-N-isopropilacrilamida), polimetacrilamida; poli(acrilaminas, polimetilacrilaminas (tales como polidimetilaminoetilmetacrilato y poli-N-morfolinoetilmetacrilato, polivinilpirrolidona, polivinilimidazol, polivinilpiridina, polietilenimina y derivados etoxilados de los mismos. El polivinil alcohol es un material portador particularmente preferido.

35 **Materiales portadores surfactantes:**

[0028] Se pueden usar mezclas de surfactantes. En tales mezclas puede haber componentes individuales que sean líquidos, con la condición de que el material portador en general sea un sólido.

[0029] Los surfactantes aniónicos son particularmente preferidos como materiales portadores.

Segunda fase líquida:

[0030] Las composiciones de la invención comprenden una segunda fase líquida volátil, que no es miscible con el solvente acuoso.

[0031] La segunda fase líquida de la emulsión se puede seleccionar de uno o más del siguiente grupo de solventes orgánicos volátiles:

- 5 • alcanos, tales como heptano, n-hexano, isooctano, dodecano, decano;

[0032] Ejemplos de surfactantes aniónicos adecuados incluyen alquiléter sulfatos; alquiléter carboxilatos; alquilbenceno sulfonatos; alquiléter fosfatos; dialquil sulfosuccinatos; alquilsulfonatos; jabones; alquil sulfatos; alquil carboxilatos; alquifosfatos; parafina sulfonatos; n-alcano sulfonatos secundarios; alfa-olefina sulfonatos; isetionato sulfonatos.

- 10 **[0033]** Ejemplos de surfactantes catiónicos adecuados incluyen sales de amina grasa; sales de diamina grasa; compuestos de amonio cuaternario; surfactantes de fosfonio; surfactantes de sulfonio; surfactantes de sulfonxonio.

- 15 **[0034]** Ejemplos de surfactantes zwitteriónicos adecuados incluyen derivados de N-alquilo de aminoácidos (tales como glicina, betaína, ácido aminopropiónico); surfactantes de imidazolina; óxidos de amina; amidobetainas.

[0035] Se pueden usar mezclas de surfactantes. En tales mezclas puede haber componentes individuales que sean líquidos, con la condición de que el material portador en general sea un sólido.

[0036] Los surfactantes aniónicos son particularmente preferidos como materiales portadores.

Materiales portadores inorgánicos:

- 20 **[0037]** El material portador también puede ser un material inorgánico soluble en agua que no sea ni un agente surfactante ni un polímero. Se han encontrado adecuadas sales orgánicas simples, particularmente en mezcla con materiales portadores poliméricos y/o surfactantes como se describió anteriormente. Las sales adecuadas incluyen carbonato, bicarbonatos, haluros, sulfatos, nitratos y acetatos, particularmente sales solubles de sodio, potasio y magnesio. Los materiales preferidos incluyen, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio. Estos materiales tienen la ventaja de que son baratos y fisiológicamente aceptables. También son relativamente inertes, así como compatibles con muchos materiales que se encuentran en productos domésticos y farmacéuticos. En general, las muestras secadas por aspersión que contienen un material portador inorgánico dieron tamaños de partícula más pequeños en la redisolución que las muestras comparativas secadas por congelación.

- 30 **[0038]** Las mezclas de materiales portador son ventajosas. Las mezclas preferidas incluyen combinaciones de sales inorgánicas y surfactantes y polímeros y surfactantes. Cuando están presentes sales inorgánicas, el material portador comprende típicamente 10-50 % en peso de surfactante y 90-50 % en peso de la sal inorgánica.

Segunda fase líquida:

- 35 **[0039]** Las composiciones de la invención comprenden una segunda fase líquida volátil, que no es miscible con el solvente acuoso.

[0040] La segunda fase líquida de la emulsión se puede seleccionar de uno o más del siguiente grupo de solventes orgánicos volátiles:

- 40 • alcanos, tales como heptano, n-hexano, isooctano, dodecano, decano;
- hidrocarburos cíclicos, tales como tolueno, xileno, ciclohexano;
- alcanos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, triclorometano (cloroformo), fluorotriclorometano y tetracloroetano;
- ésteres tales como acetato de etilo;
- cetonas como 2-butanona;
- 45 • éteres tales como éter dietílico;
- siliconas cíclicas volátiles tales como bien sea lineales o ciclometiconas que contienen de 4 a 6 unidades de silicio. Ejemplos adecuados incluyen DC245 y DC345, ambos disponibles de Dow Corning Inc.

- 5 **[0041]** Las segundas fases líquidas preferidas tienen un punto de ebullición de menos de 150 grados Celsius y, más preferiblemente, tienen un punto de ebullición de menos de 100 grados Celsius, para facilitar el secado, particularmente el secado por aspersión bajo condiciones prácticas y sin el uso de equipos especializados. Los segundos materiales en fase líquida preferidos son no inflamables, o tienen un punto de inflamación por encima de las temperaturas encontradas en el método de la invención.
- [0042]** Preferiblemente, la segunda fase líquida comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 % v/v de la emulsión, más preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % v/v.
- [0043]** Los solventes particularmente preferidos son los solventes halogenados, más preferiblemente los solventes que contienen cloro, más preferiblemente los solventes seleccionados de (di- o tri-clorometano).
- 10 **Materiales como portadores:**
- [0044]** Los productos de la presente invención incluyen materiales de "carga útil" que se dispersarán cuando los productos se disuelvan parcialmente en un medio acuoso. Estos son materiales insolubles en agua, que son solubles en la segunda fase líquida. La dispersión en un medio acuoso de tales materiales hidrófobos se mejora mucho en los productos de la invención. Estos materiales hidrófobos se disuelven en la fase discontinua de la emulsión antes del secado.
- 15 **[0045]** Las soluciones o dispersiones que comprenden el vehículo (surfactante y/o polímero) y un material hidrófobo se pueden formar exponiendo a un medio acuoso productos de acuerdo con la presente invención, en donde dichos productos comprenden el material hidrófobo y se pueden obtener por medio del método de la presente invención.
- 20 **[0046]** La presente invención es susceptible de un rango muy amplio de aplicaciones con respecto a la elección del material hidrófobo a transportar. Las realizaciones mencionadas a continuación se seleccionan de un rango de aplicaciones que incluyen productos de cuidado personal y doméstico, productos agroquímicos y farmacéuticos, perfumes y saborizantes, tintas y colorantes y otras aplicaciones. La lista no pretende ser limitante.
- 25 **[0047]** Por ejemplo, hay muchos casos en productos de cuidado personal tales como desodorantes, productos de limpieza y cuidado de la piel y el cabello o en productos domésticos tales como productos lavandería, limpieza y aseo o productos de limpieza o aseo del hogar para superficies duras y blandas donde es deseable administrar materiales hidrófobos en un ambiente acuoso. Debido a la naturaleza hidrófoba de estos materiales, frecuentemente son difíciles de dispersar en un entorno acuoso. El uso de los productos de la presente invención facilita esta dispersión y en muchos casos permite que los materiales hidrófobos se dispersen de manera más efectiva que anteriormente.
- 30 **[0048]** Puede ser necesario dispersar los materiales hidrófobos en el punto donde se usa una formulación. En este caso, los materiales de la presente invención estarán contenidos en una formulación hasta que se use exponiéndolos a un entorno acuoso, en cuyo momento el vehículo soluble/dispersable en agua que forma el producto liberará el material hidrófobo.
- 35 **[0049]** Los productos particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención comprenden una sustancia farmacéuticamente activa insoluble en agua y un vehículo fisiológicamente aceptable soluble en agua.
- 40 **[0050]** Además de encontrar una aplicación ventajosa en el punto de uso, los productos de la presente invención pueden usarse para introducir materiales hidrófobos en formulaciones, por ejemplo, formulaciones líquidas durante la fabricación de estas formulaciones. En este caso, los productos de la presente invención liberarán, en contacto con un entorno acuoso, el material hidrófobo en una forma en la que puede incorporarse más fácilmente en el producto que se está fabricando.
- 45 **[0051]** Los productos de la presente invención pueden usarse para transportar materiales a sitios donde pueden incorporarse en formulaciones. Al convertir líquidos en productos de acuerdo con la invención, se puede evitar la necesidad de transportar grandes cantidades de líquidos, dando como resultado un ahorro de costes significativo y un transporte más seguro de materiales, que son potencialmente peligrosos cuando se transportan en forma líquida. Los materiales que serían potencialmente inestables si se almacenan o transportan en forma líquida se pueden incorporar a los productos de la presente invención y almacenarse o transportarse con menos riesgo de degradación.
- 50 **[0052]** Se prevé que la incorporación de materiales hidrófobos potencialmente inestables, por ejemplo vacunas, vitaminas o componentes de perfume, en los productos de la presente invención los protegerá de la degradación durante el almacenamiento antes del uso. Por ejemplo, se espera que una denominada profragancia incorporada en un material portador seco de acuerdo con la invención muestre una hidrólisis reducida en comparación con el mismo material en solución o expuesto a aire húmedo.
- 55

- 5 **[0053]** Algunos ejemplos específicos de productos en los que se pueden usar los productos de la presente invención se dan a continuación. Estos se proporcionan solo como ejemplos y no están destinados a limitar la aplicabilidad de la presente invención. Sin embargo, aquellos expertos en la técnica entenderán que los materiales de la presente invención tendrán utilidad en otras áreas que no se ejemplifican específicamente en este documento.
- [0054]** Los materiales hidrófobos que se liberan de los productos de la presente invención en el momento de su uso pueden incluir:
- agentes antimicrobianos, por ejemplo: Triclosan™, climbazol, octapirox, cetoconizol, ácido ftalimoperoxihexanoico (PAP), compuestos de amonio cuaternario;
 - 10 • agentes anticaspa, por ejemplo: piritiona de zinc;
 - agentes aclaradores de la piel, por ejemplo 4-etilresorcinol;
 - agentes fluorescentes, por ejemplo: 2,5-bis (2-benzoxazolil) tiofeno para uso en tejidos (tales como algodón, nailon, polialgodón o poliéster) en productos de lavandería;
 - agentes acondicionadores de la piel, por ejemplo colesterol;
 - 15 • agentes antiespumantes, por ejemplo, isoparafina
 - agentes acondicionadores del cabello, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, hidrolizados de proteínas, péptidos, ceramidas y aceites acondicionadores hidrófobos, por ejemplo, aceites de hidrocarburos tales como aceites de parafina y/o aceites minerales, ésteres grasos tales como mono-, di- y triglicéridos, aceites de silicona tales como polidimetilsiloxanos (por ejemplo, dimeticona) y mezclas de los mismos;
 - 20 • agentes acondicionadores de telas, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario que tienen 1 a 3, preferiblemente 2 cadenas de alqu(en)ilo (C8-C24) sustituidas opcionalmente unidas al átomo de nitrógeno por uno o más grupos éster; monopartículas hidrófobas tales como un poliéster de sacarosa, por ejemplo, tetrabebolato de sacarosa; siliconas, por ejemplo, polidimetilsiloxano;
 - 25 • agentes espesantes, por ejemplo, éteres de celulosa modificados de manera hidrófoba tales como hidroxietilcelulosas modificadas;
 - colorantes por ejemplo colorantes destinados a cambiar el color de telas, fibras, piel o cabello;
 - agentes protectores de UV tales como filtros solares, por ejemplo, metoxicinamato de octilo (Parsol MCX), metoxidibenzoilmetano de butilo (Parsol 1789) y benzofenona-3 (Uvinul M-40), ácido ferúlico;
 - 30 • precursores de lejía o lejía, por ejemplo, ácido 6-N-ftalimidoperoxihexanoico (PAP) o compuestos fotoblanqueadores. La dispersión del blanqueador de los cuerpos porosos de la presente invención da como resultado que el blanqueador se disperse más finamente y reduzca el daño puntual visto cuando las partículas más grandes del blanqueador entran en contacto con un tejido;
 - antioxidantes, por ejemplo, vitaminas hidrófobas tal como la vitamina E, retinol, antioxidantes a base de hidroxitolueno tal como Irganox™ o antioxidantes disponibles comercialmente, tales como la serie Trollox™.
 - 35 • insecticidas, pesticidas, herbicidas y otros agroquímicos, por ejemplo aquellos que se almacenan como composiciones sólidas antes del uso pero que se transforman en líquido para asperjar (u otra aplicación) en animales o cultivos;
 - perfumes o saborizantes o precursores de los mismos;
 - materiales farmacéuticamente activos o como veterinarios.
 - 40 **[0055]** Las composiciones de la presente invención pueden tener ventajas específicas adicionales. Por ejemplo, existe una necesidad de composiciones farmacéuticas, que el consumidor pueda tomar sin la necesidad de ingerir la composición con una bebida tal como agua. Estas composiciones interactúan con la humedad en la cavidad oral para liberar el ingrediente activo, que luego es ingerido por el consumidor. Incorporando la molécula activa farmacéuticamente o en veterinaria en los productos de la presente invención, se pueden preparar composiciones farmacéuticas que satisfagan esta necesidad. De manera similar a la descrita anteriormente, los ingredientes activos farmacéuticos y veterinarios pueden formularse de tal manera que liberen el material activo en las cavidades nasal, ocular, pulmonar o rectal o en la piel donde pueden actuar tópicamente o pueden absorberse transdérmicamente para actuar sistémicamente.
 - 45

5 **[0056]** Usando el material polimérico apropiado en los productos de la presente invención, se pueden fabricar materiales que permanecen intactos hasta que las condiciones (por ejemplo, temperatura o pH) cambien a aquellas bajo las cuales puede producirse la dispersión. Por lo tanto, la dispersión puede retrasarse hasta que se haya alcanzado una cierta temperatura o hasta que el pH haya cambiado a un valor adecuado tal como ocurriría a medida que los productos pasen por el tracto GI.

[0057] La acidez en el tracto gastrointestinal se reduce al ir descendiendo por el tracto gastrointestinal, y los materiales que dispersan los ingredientes activos hidrófobos solo cuando los materiales son expuestos a condiciones de pH más altas permiten que los materiales activos farmacéuticamente o en veterinaria se liberen solo en el intestino habiendo pasado intactos a través del estómago.

10 **[0058]** Ejemplos adicionales de situaciones en las que los productos de la presente invención se usan para incorporar un material hidrófobo en una formulación durante la fabricación de ese producto incluyen:

15 • la introducción de materiales hidrófobos tales como agentes fluorescentes; enzimas; blanqueadores; polímeros hidrófobos, por ejemplo, poliacrilatos hidrófobamente modificados, siliconas, polivinilpirrolidona hidrófobamente modificada, sulfalquil polisacáridos, polímeros Jaguar y JR; alcoholes o ácidos grasos; colorantes, por ejemplo, colorantes de sombreado o colorantes negros para recuperación de color en productos de lavandería;

• el uso de productos de acuerdo con la presente invención que contienen colorantes hidrófobos en la fabricación de composiciones de chorro de tinta solubles en agua;

20 • la introducción de productos que contienen diferentes materiales hidrófobos permite a un fabricante producir una única formulación base en la que pueden introducirse los materiales hidrófobos deseados mediante el uso del producto apropiado de la presente invención;

• el uso de productos que contienen polímeros hidrófobos que se dispersan en el agua para formar un látex. El uso de tales látex que contienen polímeros hidrófobos apropiados depositados sobre el textil imparte resistencia al arrugamiento o propiedades de planchado fácil, al textil.

25 **[0059]** Los materiales de la presente invención pueden incluir dentro del material portador, materiales solubles en agua, que se dispersarán cuando los cuerpos se dispersen en un medio acuoso. Los materiales solubles en agua pueden incorporarse a la redícula disolviéndolos en el medio líquido a partir del cual están hechos.

Ejemplos de materiales adecuados solubles en agua adecuados incluyen:

[0060]

30 • Vitaminas solubles en agua tales como la vitamina C;

• agentes fluorescentes solubles en agua tales como la sal de sodio de 4,4'-bis(sulfoestiril)bifenilo (comercializada con el nombre comercial Tinopal CBS-X);

• clorhidrato de aluminio activado;

• complejos de metales de transición utilizados como catalizadores de blanqueo;

35 • polímeros y oligómeros solubles en agua tales como poliésteres de ácido isoftálico), gerol, goma de xantano o poliacrilatos; ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA);

o mezclas de los mismos

40 **[0061]** En algunos casos, el propio material portador soluble en agua puede no ser inerte, pero también puede tener actividad útil. Por ejemplo, los portadores sugeridos anteriormente incluyen materiales que se sabe que son activos como constructores de la detergencia (carbonato de sodio) o como un antiácido (bicarbonato de sodio).

Método de preparación:

45 **[0062]** Como se indicó anteriormente, el método para preparar los productos de la invención comprende secar por aspersion una emulsión que contiene una fase acuosa que comprende un portador y una fase "oleosa" volátil que comprende un material de "carga útil".

[0063] Preferiblemente, la fase oleosa volátil comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 % v/v de la emulsión, más preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 68 % v/v.

[0064] Las emulsiones se preparan típicamente bajo condiciones que son bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, usando una barra de agitación magnética, un homogeneizador o un agitador mecánico

rotacional. Las emulsiones no necesitan ser particularmente estables, siempre que no experimenten una separación de fases extensa antes de la etapa de secado.

5 **[0065]** La homogeneización usando un dispositivo de mezcla de alto cizallamiento es una forma particularmente preferida de fabricar una emulsión en la que la fase acuosa es la fase continua. Se cree que esta evitación de la emulsión gruesa y la reducción del tamaño de la gotita de la fase dispersa de la emulsión da como resultado una dispersión mejorada del material de "carga útil" en el producto seco. En un método preferido de acuerdo con la invención, se prepara una emulsión acuosa continua con un tamaño promedio de gotita en fase dispersa (usando la intensidad pico de Malvern) de entre 500 nm y 3000 nm. Se ha encontrado que un homogeneizador de laboratorio tipo T25 "Ultra-Turrux" (o equivalente) proporciona una emulsión adecuada cuando se opera por más de un minuto a más de 10,000 rpm.

15 **[0066]** En realizaciones preferidas de la invención, existe una relación direccional entre el tamaño de gotita de la emulsión y el tamaño de las partículas del material de "carga útil", que puede detectarse después de la dispersión de los materiales de la invención en solución acuosa. Se ha determinado que un aumento en la velocidad de homogeneización para las emulsiones precursoras puede disminuir el tamaño de partícula final después de la redisolución.

20 **[0067]** Se cree que el tamaño de partícula rediseñado se puede reducir en casi la mitad cuando la velocidad de homogeneización aumenta de 13.500 rpm a 21.500 rpm. El tiempo de homogeneización también juega un papel importante en el control del tamaño de partícula rediseñado. El tamaño de partícula disminuye nuevamente cuando aumenta el tiempo de homogeneización, y la distribución del tamaño de partícula se hace más amplia al mismo tiempo.

[0068] Para un rango de tamaño de emulsión intermedio de 500-3000 nm, el rango de tamaño de partícula redispersada es típicamente de 180-300 nm.

25 **[0069]** El secado por aspersion es bien conocido por aquellos versados en la técnica. En el caso de la presente invención debe tenerse cuidado debido a la presencia de un solvente volátil no acuoso en la emulsión que se seca. Con el fin de reducir el riesgo de explosión cuando se usa un solvente inflamable, se puede emplear un gas inerte, por ejemplo nitrógeno, como medio de secado en un denominado sistema cerrado de secado por aspersion. El solvente puede recuperarse y reutilizarse.

[0070] Se ha encontrado que el aparato de secado por aspersion de laboratorio tipo "Buchi" B-290 es adecuado.

30 **[0071]** La forma obtenida del producto del proceso de secado por aspersion es un polvo. Como se señaló anteriormente, la microestructura precisa de este polvo no está clara. Este polvo se puede incorporar a las tabletas, ya sea por simple compresión (cuando el material del portador es lo suficientemente pegajoso) o después de la adición de excipientes y/o agentes de formación de tabletas.

[0072] La presente invención se describirá ahora más particularmente, a modo de ejemplo solamente, con referencia a los Ejemplos adjuntos.

35 **Ejemplos:**

Tamaño de partículas

40 **[0073]** Un método de dimensionamiento de partículas para los productos dispersos de la presente invención utilizado en los siguientes ejemplos emplea un instrumento de dispersión dinámica de la luz (Nano S, fabricado por Malvern Instruments Reino Unido). Las imágenes del microscopio electrónico de transmisión y las técnicas de fraccionamiento de flujo de campo han sido utilizadas para confirmar algunos datos de dimensionamiento de partículas. Específicamente, el Malvern Instruments Nano S usa un láser de helio-neón rojo (633 nm) de 4 mW para iluminar una curvatura UV de calidad óptica estándar que contiene una suspensión de material. La viscosidad de la muestra puede medirse con un viscosímetro portátil Viscolite 700 (fabricado por Hydramotion Reino Unido) antes del análisis con Malvern Instruments Nano S.

45 **Ejemplo 1:**

[0074] En este ejemplo, la emulsión que se secó por aspersion comprendió el colorante insoluble en agua "Sudan Red 7b" (CI 26050) y los agentes estructurantes solubles en agua son poli vinil alcohol (PVA) y dodecilsulfonato de sodio (SDS). La emulsión se constituyó como se muestra en la tabla a continuación:

Tabla 2

Sudan Red 7b	PVA	SDS	Ciclohexano	Agua DI
0,1 g	2,0 g	5,0 g	120 ml	40 ml

5 **[0075]** El PVA se disolvió en 40 ml de agua con agitación y una vez que se disolvió el polímero completo, se añadió SDS. La solución de colorante rojo/ciclohexano se preparó por separado y se añadió a la solución acuosa lentamente durante 10 minutos. Una vez que se añadió todo el colorante, se continuó la agitación durante 5 minutos adicionales. La agitación y la emulsificación se lograron por medio de una barra de agitación magnética y un agitador.

10 **[0076]** La emulsión se secó por aspersión usando un secador por aspersión de laboratorio Buchi™ (equipado con una boquilla Schlick™) alojado en una campana de gases de laboratorio. La emulsión se agitó continuamente usando un agitador magnético mientras se secaba por aspersión. Se emplearon las siguientes condiciones de secado por aspersión:

Temperatura de entrada	120°C
Presión de atomización	3,0 bar
Rata líquida de alimentación	3,0 mL/Min
Temperatura de salida (inicio)	60°C
Presión en la bolsa de filtro (inicio)	-40 mbar

Ejemplo 2:

15 **[0077]** En este ejemplo, la emulsión que se secó por aspersión comprendía el agente antimicrobiano insoluble en agua "Triclosan™" y el agente estructurante soluble en agua alcohol polivinílico. La emulsión se constituyó como se muestra en la tabla a continuación:

Tabla 3

Triclosan	PVA	Ciclohexano	Agua DI
8,13	54,4 g	563 ml	1875 ml

20 **[0078]** El PVA se disolvió en agua desionizada. El Triclosan se disolvió en el ciclohexano. La solución de Triclosan se añadió a la solución de PVA durante un periodo de 1 minuto con homogeneización continua (usando un homogeneizador IKA ultra-Turrax™ T25 a 6000 rpm) y luego se homogeneizó adicionalmente durante 2 minutos más (un total de 3 minutos).

25 **[0079]** La emulsión se secó por aspersión usando un secador por aspersión de laboratorio Buchi (equipado con una boquilla Schlick) alojado en una campana de gases de laboratorio. La emulsión se agitó continuamente usando un agitador magnético mientras se secaba por aspersión. Se emplearon las siguientes condiciones de secado por aspersión:

Temperatura de entrada	90°C
Presión de atomización	4,0 bar
Rata de alimentación de líquido	3,0 mL/Min
Temperatura de salida (inicio)	60°C

Presión en la bolsa de filtro (inicio)

-40 mbar

[0080] Se recolectaron 31,7 gramos de material. En este caso, se forma una dispersión brumosa por adición de material secado por aspersión a agua. Después de varias horas, se obtiene una dispersión ópticamente clara e incolora.

5 **Ejemplo 3:**

[0081] En este ejemplo la emulsión que se secó por aspersión comprendía el agente antimicrobiano insoluble en agua "Triclosan™" y los agentes estructurantes solubles en agua alcohol polivinílico y Brij 78™. La emulsión se constituyó como se muestra en la tabla a continuación:

Tabla 4

Triclosan	Brij 78	PVA	Ciclohexano	Agua DI
6,0 g	15,4 g	38,5 g	78 ml	770 ml

10

[0082] El PVA se disolvió en agua desionizada. Cuando se disolvió el PVA, se añadió Brij-78 y se dejó disolver. El Triclosan se disolvió en el ciclohexano. La solución de Triclosan se añadió (durante 30 segundos) a la solución de PVA/Brij 78 con homogeneización continua (usando un homogeneizador IKA ultra-Turrax T25 a 6000 rpm). La emulsión se homogeneizó adicionalmente durante 30 segundos más (un total de un minuto).

15 **[0083]** La emulsión se secó por aspersión usando un secador por aspersión de laboratorio Buchi (equipado con una boquilla Schlick) alojado en una campana de gases de laboratorio. La emulsión se agitó continuamente usando un agitador magnético mientras se secaba por aspersión. Se emplearon las siguientes condiciones de secado por aspersión:

Temperatura de entrada	85°C
Presión de atomización	4.0 bar
Rata de alimentación de líquido	3.0 mL/Min
Temperatura de salida (inicio)	55°C
Presión en la bolsa de filtro (inicio)	-40 mbar

20 **[0084]** Se recolectaron 32,4 gramos de material.

Ejemplos 4-13:

[0085] En este ejemplo, la emulsión que se secó por aspersión comprendía el agente antimicrobiano insoluble en agua "Triclosan™" y el agente estructurador soluble en agua SDS. Se empleó un rango de solventes, como se detalla a continuación.

25

Tabla 5

Ejemplo	Solvente	Punto de ebullición	Tipo de solvente
4	Pentano	36°C	Alcano
5	Hexano	69°C	Alcano
6	Heptano	98°C	Alcano

Ejemplo	Solvente	Punto de ebullición	Tipo de solvente
7	Octano	125°C	Alcano
8	Nonano	~150°C	Alcano
9	Cloroformo	61°C	Solvente clorado
10	t-Butilmetil éter	55°C	Éteres
11	Ciclohexano	81°C	Solventes cíclicos
12	Acetato de etilo	77°C	Éster
13	Tolueno	110°C	Solventes aromáticos

[0086] Se hicieron las siguientes soluciones:

SDS 8.9g disueltos en 125ml de agua

Triclosan 1.1g disueltos en 125ml de solvente orgánico

5 **[0087]** La solución de Triclosan se añadió lentamente a la solución de SDS durante un período de 30 segundos, con homogeneización continua usando un homogeneizador IKA ultra-Turrax T25 (6.000 rpm). Después de la adición, la homogeneización se continúa durante 90 segundos más (2 minutos en total).

10 **[0088]** Cada emulsión se secó por aspersión usando un secador por aspersión de laboratorio Buchi (equipado con una boquilla Schlick) alojado en una campana de gases de laboratorio. Durante el secado por aspersión, la emulsión se agitó continuamente usando un agitador magnético. Se usaron las siguientes condiciones de secado por aspersión:

Temperatura de entrada	90°C
Presión de atomización	3,0 bar
Rata de alimentación de líquido	3,0 mL/min
Temperatura de salida (inicio)	Varía con el solvente
Presión en la bolsa de filtro (inicio)	-40 mbar

Ejemplo 14:

15 **[0089]** En este ejemplo, la emulsión que se secó por aspersión comprendía el agente fluorescente insoluble en agua "Tinopal SOPTM" y el agente estructurador soluble en agua CocoPAS (lauril sulfato de sodio, EMAL 10PHD, de Kao). La emulsión se constituyó como se muestra en la tabla a continuación:

Tabla 6

Tinopal SOP	CocoPas	Diclorometano	Agua DI
1,0 g	9,0 g	120 ml	120 ml

[0090] El CocoPAS se disolvió en agua desionizada. El Tinopal SOP se disolvió en diclorometano.

[0091] La solución de diclorometano se añadió (durante 30 segundos) a la solución acuosa de cocoPAS con homogeneización continua (usando un homogeneizador IKA ultra-Turrax T25 a 6000 rpm) durante un total de 1 minuto.

- 5 **[0092]** La emulsión resultante se secó por aspersión usando un secador por aspersión de laboratorio Buchi (equipado con una boquilla Schlick) alojado en una campana de gases de laboratorio. La emulsión se agitó continuamente usando un agitador magnético mientras se secaba por aspersión. Se emplearon las siguientes condiciones de secado por aspersión:

Temperatura de entrada	120°C
Presión de atomización	3,0 bar
Rata de alimentación de líquido	4,0 mL/Min
Temperatura de salida (inicio)	66 °C
Presión en la bolsa de filtro (inicio)	-40 mbar

- 10 **[0093]** Se recolectaron 3,84 g de material

Ejemplo 15:

[0094] Con el fin de comparar la efectividad de las composiciones de la invención con las preparadas por métodos de secado por congelación, el rendimiento del producto obtenido en el ejemplo 14 se comparó con un producto obtenido por un método de secado por congelación.

- 15 **[0095]** Para preparar el producto secado por congelación, se disolvieron 9 g de CocoPAS (lauril sulfato de sodio, EMAL 10PHD, de Kao) en 120 ml de agua. A esta solución acuosa se añadieron 1,0 g de Tinopal™ SOP en 120 ml de diclorometano con agitación vigorosa. La emulsión formada se asperjó en nitrógeno líquido usando un aspersor de gatillo y el polvo congelado resultante se secó por congelación (Edwards Supermodulyo, operado con un vacío promedio de 0,2 mbar y a -50 °C) para formar un polvo.
- 20 **[0096]** Se añadieron muestras del producto cargado al 10 % a la formulación base de Brillhante™ (de Gessy Lever, 2004), sin presencia de ningún agente fluorescente. La composición así obtenida se usó para controles de lavado de tela sin tratar. El cambio en la blancura de Ganz (Delta G) en los controles de tela se midió después de cada lavado. Las mediciones se realizaron para algodón, nailon y poliéster. Los resultados para el método de la invención (en negrita y marcado como "secado por aspersión") y las pruebas comparativas (marcados como "secados por congelación") se muestran en la tabla a continuación:
- 25

Tabla 7

Tipo de tela	Preparación	Ganz después del 1er lavado	Ganz después del 2do lavado	Ganz después del 3er lavado
Nailon	Secado por congelación	33,35	46,84	53,14
Nailon	Secado por aspersión	38,17	50,05	56,14
Poliéster	Secado por congelación	9,11	12,46	14,74
Poliéster	Secado por aspersión	12,05	15,23	16,73

Tipo de tela	Preparación	Ganz después del 1er lavado	Ganz después del 2do lavado	Ganz después del 3er lavado
Algodón	Secado por congelación	21,68	26,43	30,36
Algodón	Secado por aspersión	25,39	32,64	34,71

[0097] Se obtienen cifras más altas de “Ganz” cuando el agente fluorescente se deposita de forma más efectiva. Los productos preparados de acuerdo con el método de la invención muestran un mejor rendimiento que los preparados mediante el método de secado por congelación.

5 **Ejemplo 16:**

[0098] Con el fin de demostrar el efecto de la elección de los polímeros solubles en agua en el tamaño y las distribuciones de partículas, se emplearon varios polímeros solubles en agua diferentes con diferentes pesos moleculares, incluyendo polivinil alcohol (PVA), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), y polivinilpirrolidona (PVP). La Tabla 8 lista los polímeros.

10

Tabla 8

Polímero	Peso molecular, mol/l	Productor
PVA	Mw 9.000-10.000	Aldrich
HPMC	Mw 10.000	Aldrich
HEC	Mw 90.000	Aldrich
PVP	Mw 10.000	Aldrich
	Mw 24.000	Fluka
	Mw 55.000	Fluka
	Mw 360.000	Fluka

[0099] En este ejemplo, se usó aceite rojo O (OR) como un modelo para el compuesto activo, y se usó dodecilsulfato de sodio (SDS) como un portador surfactante.

15

[0100] Se disolvieron 0,25 g de OR en 50 ml de cloroformo como fase oleosa, y se disolvieron 1,0 g de SDS y 1,0 g de PVP en 50 ml de agua como fase acuosa. La fase oleosa se añadió gota a gota a la fase acuosa con agitación superior (IKA EUROSTAR) a 600 rpm durante 2 minutos.

20

[0101] Luego la emulsión gruesa se trató adicionalmente con un homogeneizador (IKA T25 basic Ultra-Turrax) a 17.500 rpm durante 5 minutos. La emulsión fina resultante se secó después por aspersión a 125 ° C con un secador por aspersión Buchi Mini B-290 para obtener productos de acuerdo con la presente invención. Las condiciones de secado por aspersión fueron Temperatura de entrada: 125 ° C; Rata de aspiración: 100 %; Rata de la bomba: 3,62 ml/min.

[0102] Luego se dispersó una muestra del polvo seco en agua destilada y se midió el tamaño de las nanopartículas con Malvern Nano-S. Los detalles relativos a estos experimentos y sus resultados se resumen en la Tabla 9.

25

PhR = relación de fase, fase oleosa/fase acuosa

PS = tamaño de partícula promedio

PDI = índice de polidispersidad

Tabla 9

Muestra	Fase oleosa	Fase acuosa		PhR, v/v	PS, nm	PDI	
	OR, mg/ml	SDS, mg/ml	PVP, mg/ml				
WP-141	5.0	20.0	Mw 10.000	20,0	50/50	255	1,016
WP-142			Mw 29.000			220	1,103
WP-143			Mw 55.000			255	1,133
WP-144			Mw 360.000			295	1,125

5 **[0103]** En ejemplos adicionales, se disolvieron 0,25 g de OR en 50 ml de cloroformo como fase oleosa, y se disolvieron 1,0 g de SDS y 1,0 g de polímero soluble en agua (PVP (Mw 29.000), PVA, HPMC o HEC) en 50 ml de agua como fase acuosa. La fase oleosa se añadió gota a gota a la fase acuosa con agitación superior a 600 rpm durante 2 minutos. La emulsión gruesa se trató adicionalmente con un homogeneizador a 17.500 rpm durante 5 minutos. La emulsión fina resultante se secó luego por aspersion a 125 ° C con un secador por aspersion Buchi Mini B-290 (temperatura de entrada: 125 °C; Rata de aspiración: 100 %; Rata de la bomba: 3,62 ml/min)

10

[0104] Una muestra del polvo seco se dispersó luego en agua destilada y se midió el tamaño de las nanopartículas con Malvern Nano-S. Los detalles relativos a estos experimentos y sus resultados se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10

Muestra	Fase oleosa	Fase acuosa		PhR, v/v	PS, nm	PDI	
	OR, mg/ml	SDS, mg/ml	Polímero soluble en agua, mg/ml				
WP-142	5,0	20,0	PVP	20,0	50/50	220	1,103
WP-145			PVA			220	1,240
WP-146			HPMC			164	1,012
WP-147			HEC			342	1,567

15

[0105] En este ejemplo, HPMC (Mw 10.000) dio el tamaño de partícula más pequeño y la polidispersidad más estrecha, PVA (9-10k MW) dio un tamaño de partícula similar a PVP pero distribuciones de tamaño de partícula más amplias, y HEC (MW 90k) dio el tamaño de partícula más grande y las distribuciones de tamaño de partícula más amplias.

20 **[0106]** En otros ejemplos más, se disolvieron 0,25 g de OR en 50 ml de cloroformo como fase oleosa y se disolvieron 1,0 g de SDS en 50 ml de agua con diferentes polímeros solubles en agua (PVP (Mw 29.000), PVA (Mw 10.000) y HPMC (Mw 10.000)) con diferentes concentraciones (20 mg/ml, 15 mg/ml, 10 mg/ml y 5 mg/ml) como fase acuosa. La fase oleosa se añadió gota a gota a la fase acuosa con agitación superior a 600 rpm durante 2 minutos. La emulsión gruesa se trató adicionalmente con un homogeneizador a 17.500 rpm durante

25 5 minutos.

[0107] La emulsión fina resultante entonces se secó por aspersión a 125 °C con un secador por aspersión Buchi Mini B-290 (temperatura de entrada: 125 °C, Rata de aspiración: 100 %, Rata de la bomba: 3,62 ml/min).

[0108] Luego se dispersó una muestra del polvo seco en agua destilada y se midió el tamaño de partícula disperso con Malvern Nano-S. Los detalles relativos a estos experimentos y sus resultados se resumen en la

5

Tabla 11

Muestra	Fase oleosa	Fase acuosa		PhR, v/v	PS, nm	PDI	
	OR, mg/ml	SDS, mg/ml	Polímero soluble en agua, mg/ml				
WP-142	5,0	20,0	PVP	20,0	50/50	220	1,103
WP-145			PVA			220	1,240
WP-146			HPMC			164	1,012
WP-148			PVP	15,0		295	1,026
WP-149			PVA			255	1,027
WP-150			HPMC			164	1,067
WP-151			PVP	10,0		585	1,309
WP-152			PVA			255	1,137
WP-153			HPMC			220	1,180
WP-154			PVP	5,0		615	1,314
WP-155			PVA			342	1,230
WP-156			HPMC			396	1,764

Ejemplo 17:

10 **[0109]** Se disolvieron 0,25 g de OR en 60 ml de cloroformo como fase oleosa, y se disolvieron 4,05 g de SDS y 7,0 g de PVA (Mw 10.000) en 140 ml de agua como fase acuosa. La fase oleosa se añadió gota a gota a la fase acuosa con agitación superior a 600 rpm durante 20 minutos. La mitad del volumen de la emulsión gruesa obtenida se trató adicionalmente con un homogeneizador a 17.500 rpm durante 5 minutos.

15 **[0110]** La emulsión gruesa y la emulsión fina se secaron luego cada una por aspersión a 120 °C con un secador por aspersión Buchi Mini B-290, respectivamente (temperatura de entrada: 120 °C; Rata de aspiración: 100 %; Rata de la bomba: 5,90 ml/min). Las muestras de los polvos secos se dispersaron en agua destilada y el tamaño de partícula se midió con Malvern Nano-S. Los detalles relativos a estos experimentos y sus resultados se resumen en la Tabla 12.

20 **[0111]** En una preparación separada, se disolvieron 0,20 g de OR en 50 ml de cloroformo como fase oleosa, y se disolvieron 1,45 g de SDS y 2,50 g de PVA (Mw 10.000) en 50 ml de agua como fase acuosa. La fase oleosa se añadió gota a gota a la fase acuosa con agitación superior a 600 rpm durante 2 minutos. La emulsión gruesa se trató adicionalmente con un homogeneizador a 17.500 rpm durante 5 minutos.

[0112] Esta emulsión fina se secó luego por aspersión a 120 °C con un secador por aspersión Buchi Mini B-290 (temperatura de entrada: 120 °C; Rata de aspiración: 100 %; Rata de la bomba: 5,90 ml/min). El polvo

seco se dispersó luego en agua destilada y el tamaño de partícula se midió con Malvern Nano-S. Los detalles relativos a estos experimentos y sus resultados también se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12

Muestra	Fase oleosa	Fase acuosa		PhR, v/v	Proceso	PS, nm	PDI
	OR, mg/ml	SDS, mg/ml	PVA, mg/ml				
WP-101	4,0	29,0	50,0	30/70	Agitar	264	1,112
WP-102					Homogeneizar	89	1,012
WP-103				50/50	123	1,019	

5 **Ejemplo 18:**

[0113] Se disolvieron 0,25 g de OR en 50 ml de cloroformo como fase oleosa, y se disolvieron 1,0 g de SDS y 1,0 g de PVP (Mw 29.000) en 50 ml de agua como fase acuosa. La fase oleosa se añadió gota a gota a la fase acuosa con agitación superior a 600 rpm durante 2 minutos.

10 **[0114]** La emulsión gruesa se trató adicionalmente con un homogeneizador a diferente velocidad para obtener una serie de emulsiones más finas. Estas emulsiones más finas se secaron luego por aspersión a 125 °C con un secador por aspersión Buchi Mini B-290 (temperatura de entrada: 125 °C, Rata de aspiración: 100 %, Rata de la bomba: 3,62 ml/min).

15 **[0115]** El polvo seco se dispersó luego en agua destilada y se midió el tamaño de las nanopartículas con Malvern Nano-S. Los detalles relativos a estos experimentos y sus resultados se resumen en la Tabla 13 (HS = velocidad de homogeneización, Ht = tiempo de homogeneización)

Tabla 13

Muestra	Fase oleosa	Fase acuosa		PhR, v/v	HS, rpm	Ht, min	PS, nm	PDI
	OR, mg/ml	SDS, mg/ml	PVA, mg/ml					
WP-157	4,0	29,0	50,0	50/50	13.500	2	347	1,037
WP-158					17.500	2	279	1,043
WP-142					17.500	5	220	1,103
WP-159					21.500	2	190	1,014

Ejemplo 19:

20 **[0116]** Las preparaciones se han hecho en forma de tableta por medio de un productor de tabletas que tiene cuatro partes. Tres utilizadas para formar la tableta y uno para lograr la compresión. Las partes utilizadas para la formación de tabletas son una forma de "U" invertida con un agujero en la parte superior, en el que se ajusta un cilindro sólido con brazos en la parte superior y un rectángulo sólido que se adapta a la U invertida. Se forman tabletas, con la U y rectángulo ensamblado, agregando polvo al agujero en la U invertida y colocando cuidadosamente el cilindro en el agujero. El ensamble se coloca luego en la parte de compresión, donde la rosca del tornillo actúa sobre el cilindro compactando el polvo. La tableta se libera mediante la eliminación de los bloques rectangulares y cilíndricos.

25

[0117] El polvo secado por aspersión preparado a partir de cocoPAS, sulfato de sodio y colorante rojo graso se convirtió en una tableta de 0,5 g usando este aparato. Cuando se usó un polvo secado por congelación similar (cocoPAS, cloruro de sodio, colorante rojo graso), se formó una tableta de 0,06 g.

5 **[0118]** La tableta y el polvo se comportan de manera diferente en términos de tiempos de disolución y claridad de la solución.

Ejemplo 20:

10 **[0119]** Se preparó un producto que comprendía sulfato de sodio disolviendo 0,5 g de CocoPAS en 12 ml de agua y añadiendo 0,5 g de sulfato de sodio. Se disolvieron 0,01 g de colorante rojo 7B graso en ciclohexano, se añadieron a la solución acuosa para formar una emulsión y se liofilizaron como un polvo. Otros polvos similares, variando la relación CocoPAS: sulfato de sodio de 60:40 a 90:10 gradualmente, se hicieron de la misma manera. También se hizo un conjunto similar de muestras que contienen carbonato de sodio. Todos los polvos se vuelven a disolver en agua para dar una solución clara. Sin carbonato de sodio, la disolución tardó unos 20 segundos, con carbonato de sodio, el tiempo aumentó a 1 a 2 minutos.

15 **[0120]** Se preparó un polvo en relación CocoPAS:NaSO₄, 50:50, esta vez formando la emulsión usando un homogeneizador y secado por aspersión; para la comparación del tamaño de partícula, que dio un promedio Z (Malvern) de 57,3 y una polidispersidad de 0,39. Para una muestra de 20:80 de cocoPAS: Na₂SO₄, el promedio Z de tamaño de partícula (Malvern) fue 115 y una polidispersidad de 0,126.

20 **[0121]** Para muestras secadas por congelación, el tamaño de partícula parecería disminuir a medida que aumenta la cantidad de carga, para sulfato de sodio, rango Z promedio 2000, polidispersidad 0,746 (50:50) a Z promedio 609, polidispersidad 0,492 (10:90).

25 **[0122]** Otros agentes de relleno inorgánicos incluyen carbonato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de magnesio, acetato de magnesio, cloruro de calcio y sacarosa; estos tendían a no dar soluciones claras. Mientras que el bicarbonato de sodio, el acetato de sodio y el sulfato de magnesio (a 50:50) dieron una redispersión clara. Todos estos fueron preparados en un sistema PVA/SDS. Los tamaños de partícula variaron entre promedio Z de 1380, polidispersidad 0,6 y promedio Z de 771, polidispersidad 0,48 para los rellenos de sal de sodio.

30 **[0123]** Las preparaciones que contienen sales de magnesio a 50:50 en PVA/SDS, dieron tamaños de partícula que oscilaron entre promedio Z de 72,9, polidispersidad 0,402 y promedio Z de 672, polidispersidad 0,655. El sulfato de magnesio también se preparó en una relación de 20:80, pero a diferencia del sulfato de sodio, debido a que no proporcionaba una solución clara, el promedio Z del tamaño de partícula (255) polidispersidad 0,375 era mayor que el promedio Z de la relación 50:50 (72,9) polidispersidad 0,402. Los datos de tamaño de partícula para las sales de magnesio, para todos menos el acetato, dieron más de un tamaño de pico.

[0124] El cloruro de calcio y la sacarosa también se usaron como agentes a granel; dieron tamaños de partícula de promedio Z de 892, polidispersidad 0,593 y promedio Z de 338, polidispersidad 0,489 respectivamente.

35 **[0125]** Se preparó solo polímero, es decir, PVA con una carga de sulfato de sodio (50:50) como un polvo secado por congelación. Fue lento para redisolverse; tiempo, 7 minutos, dio una solución clara y el promedio Z del tamaño de 467, polidispersidad 0,557 y tenía 2 picos.

Ejemplo 21

40 **[0126]** Se disolvieron 0,037 g de la policaprolactona polimérica hidrófoba en 15 ml de cloroformo como fase oleosa, y se disolvieron 0,26 g de SDS y 0,45 g de PVA (Mw 10.000) en 15 ml de agua como fase acuosa. La fase oleosa se añadió gota a gota a la fase acuosa y se homogeneizó durante 2 min.

45 **[0127]** La emulsión se secó por aspersión a 150 ° C con un secador de aspersión Buchi Mini B-290, respectivamente (temperatura de entrada: 150 °C; Rata de aspiración: 100 %; Rata de la bomba: 7,20 ml/min). A continuación, se dispersó una muestra de los polvos secos en agua destilada (10 mg/ml) y se midió el tamaño de partícula resultante con Malvern Nano-S. Las partículas eran de 162 nm con una desviación estándar de 2,14 nm y una polidispersidad de 0,131

Ejemplo 22:

[0128] Se disolvieron 0,5 g del polímero Eudragit™ EPO hidrófobo en 60 ml de cloroformo como fase oleosa, y se disolvieron 10 g de PVA (Mw 10.000) en 120 ml de agua como fase acuosa. La fase oleosa se añadió gota a gota a la fase acuosa y se homogeneizó durante 1 minuto.

50 **[0129]** La emulsión se secó por aspersión a 90 °C con un secador de aspersión Buchi Mini B-290, respectivamente (temperatura de entrada: 90 °C, Rata de aspiración: 100 %, Rata de bombeo: 3 ml/min). A continuación, se dispersó una muestra de los polvos secos en agua destilada (10 mg/ml) y se midió el tamaño de partícula resultante con Malvern Nano-S. Las partículas eran de 520 nm.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende las etapas de:
- (i) proporcionar una emulsión de:
- 5 a) un solvente acuoso,
b) un material portador soluble en (a), dicho material portador es sólido a temperatura ambiente,
c) una segunda fase líquida volátil que no es miscible con (a), y
d) un material que es soluble en (c) pero no en (a), y
- 10 (ii) secar por aspersion la emulsión por encima de 100 grados Celsius para eliminar simultáneamente (a) y (c) y obtener así un polvo, en el que el material portador (b) tiene material (d) disperso en el mismo, siendo dicha dispersión de (d) una dispersión a nanoescala,
- en el que el material portador (b) es un polímero y/o un surfactante,
en el que el polímero es un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en:
- 15 polímeros naturales;
derivados de celulosa;
homopolímeros de cualquiera de, o copolímeros preparados a partir de dos o más de, los siguientes monómeros: alcohol vinílico, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida, acrilamida, metilpropano sulfonatos, aminoalquilacrilatos, aminoalquilmetacrilatos, hidroxietilacrilato, hidroxietilmetilacrilato, vinilpirrolidona, vinilimidazol, vinilaminas, vinilpiridina, etilenglicol y otros alquilenglicoles, óxido de etileno y otros óxidos de alquileo, etilenimina, estirenosulfonatos,
- 20 etilenglicolacrilatos, etilenglicol metacrilato; y
mezclas de los mismos,
- en el que el surfactante es no iónico y/o aniónico,
en el que el surfactante no iónico se selecciona del grupo que consiste en:
- 25 triglicéridos etoxilados, etoxilatos de alcohol graso, etoxilatos de alquilfenol, etoxilatos de ácidos grasos, etoxilatos de amidas grasas, etoxilatos de amina grasa, alcanosatos de sorbitán, alcanosatos de sorbitán etilados, alquil etoxilatos, PluronicTM, alquilpoliglucósidos, etoxilatos de estearol, alquilpoliglucósidos, y mezclas de los mismos, y
- en el que el surfactante aniónico se selecciona del grupo que consiste en:
- 30 alquiléter sulfatos, alquiléter carboxilatos, alquilbenceno sulfonatos, alquiléter fosfatos, dialquilsulfosuccinatos, alquilsulfonatos, jabones, alquilsulfatos, alquil carboxilatos, alquilsulfatos, parafina sulfonatos, n-alcanosulfonatos secundarios, alfa-olefinasulfonatos, isetionatosulfonatos y mezclas de los mismos.
2. Un método de acuerdo con reivindicación 1, en el que el solvente acuoso (a) es agua.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el material portador (b) es un polímero.
- 35 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el material portador es alcohol polivinílico.
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el material portador (b) es un surfactante.
6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el material portador (b) es un surfactante aniónico.
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la segunda fase líquida volátil (c) tiene un punto de ebullición de menos de 150 grados Celsius.
- 40 8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la segunda fase líquida volátil (c) tiene un punto de ebullición de menos de 100 grados Celsius.
9. Un método de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8 en el que la segunda fase líquida volátil (c) se selecciona de: alcanos, solventes clorados, éteres, solventes cíclicos, ésteres y solventes aromáticos.
- 45 10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que la segunda fase líquida volátil comprende de 10 % a 95 % v/v de la emulsión.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la segunda fase líquida volátil comprende de 20 % a 68 % v/v.