

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 651**

51 Int. Cl.:

B01J 2/04 (2006.01)

B01J 2/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2011 PCT/DE2011/075044**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11116763**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2011 E 11718264 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2550092**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de micro o nanopartículas**

30 Prioridad:

22.03.2010 DE 102010010996

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

04.12.2018

73 Titular/es:

**INSTILLO GMBH (100.0%)
Michel-Souty Strasse 23
66740 Saarlouis, DE**

72 Inventor/es:

**BAUMSTÜMLER, BERND;
PENTH, BERND;
PENTH, FELIX y
TÜRELI, AKIF EMRE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 692 651 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la fabricación de micro o nanopartículas

5 La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de micro o nanopartículas de sustancias solubles en agua y no solubles en agua mediante precipitación controlada, coprecipitación y procesos de autoorganización en reactores de microchorros, mezclándose un agente disolvente, el cual contiene al menos una molécula diana, y un agente no solvente, como chorros que entran en contacto entre sí con presiones y velocidades de flujo definidas en un reactor de microchorros, produciéndose una precipitación rápida, una coprecipitación o una reacción química, en cuyo marco resultan micro o nanopartículas.

10 Una pluralidad de ramas industriales, en particular el ámbito de la medicina y de la farmacia, registran una alta demanda de micronización o nanoización de partículas grandes. Particularmente en el ámbito farmacéutico se usan cada vez con mayor frecuencia estos métodos para elevar la biodisponibilidad de principios activos, o para llevar de manera precisa uno o varios principios activos a su lugar de actuación.

15 Con biodisponibilidad se entiende en este caso el grado en el cual un principio activo puede ponerse a disposición de un tejido diana tras su administración. Se conocen muchos factores, los cuales pueden influir en la biodisponibilidad, como por ejemplo, la solubilidad de la sustancia en agua, la velocidad de liberación o el tamaño de partícula. De esta manera puede mejorarse la biodisponibilidad mediante micronización o nanoización en caso de sustancias con mala solubilidad en agua, o bien mediante el aumento de la solubilidad o de la velocidad de liberación.

20 Otra posibilidad para aumentar la biodisponibilidad la representa la llamada "administración selectiva de medicamentos" o la "administración de medicamentos", que se basa en la distribución de las partículas en el tejido diana en correspondencia con su tamaño de partícula o mediante una estructura de las partículas de tal manera que disponen de modificaciones de superficie adecuadas, que las dejan en situación de alcanzar de manera precisa el lugar de absorción o el efecto.

30 Este tipo de procedimientos para la fabricación de micropartículas y nanopartículas se describen en diferentes solicitudes de patente y patentes, por ejemplo en los documentos US 5,833,891 A, US 5,534,270 A, US 6,862,890 B, US 6,177,103 B, DE 10 2005 053 862 A1, US 5,833,891 A, US 5,534,270 A, US 6,862,890 B, US 6,177,103 B, DE 10 2005 017 777 A1 y DE 10 2005 053 862 A1.

35 En el documento WO 02/60275 A1 se describen procedimientos para la fabricación de nanopartículas, en cuyo caso se cargan eléctricamente dos líquidos no miscibles para lograr un encapsulado. En este caso no se excluye el uso de sustancias tóxicas, lo cual puede conducir a una influencia considerable en la calidad del producto. Con este procedimiento no es posible tampoco controlar el tamaño de las partículas.

40 En el documento US 2009/0214655 A1 se usan por su parte dos líquidos no miscibles, y aunque en este caso se usa para la fabricación de las nanopartículas un microreactor, en este caso se describe solo la fabricación de emulsiones. La fabricación se produce además de ello en un espacio lleno de líquido, en el que no es posible por su parte controlar el tamaño o las propiedades de las partículas y puede darse además de ello, debido al hecho de que la reacción se lleva a cabo en microcanales, fácilmente un bloqueo del dispositivo.

45 Las técnicas conocidas para la fabricación de nanopartículas presentan no obstante muchas desventajas.

50 Las llamadas técnicas "descendentes", que comprenden habitualmente procedimientos de trituración mecánicos, como molienda en seco o en húmedo, implican el riesgo de contaminación microbiana, contaminación debida a abrasión de las esferas de molienda o degradación del principio activo, en particular porque se requieren tiempos de molienda muy largos para la micronización del principio activo. A pesar de ello pueden lograrse en el caso de la molienda en seco, incluso tras tiempos de molienda muy largos, tamaños de partícula pequeños de aproximadamente 100 micrómetros.

55 Existen una serie de llamados principios "ascendentes" para la producción de nanopartículas, como la precipitación salina, la emulsión, la evaporación de agente disolvente o la evaporación por pulverización de líquidos supercríticos.

60 Independientemente de cuál de estos principios se siga para producir nanopartículas farmacéuticas, se logra en todo caso una ampliación de la superficie en comparación con partículas con un tamaño de más de 1 µm.

65 La ampliación de la superficie y de las interacciones de superficie puede influir positivamente en la velocidad de liberación y puede permitir controlar las propiedades farmacocinéticas de un medicamento. Sin embargo la mayoría de estos procedimientos se enfrentan a limitaciones debido a que requieren un alto uso de energía, dan lugar a un éxito reducido, muestran problemas en el "upscaling" (paso de experimento de laboratorio a la producción industrial), es difícil controlar el tamaño y las propiedades de las partículas, han de usarse agentes disolventes orgánicos, relativamente tóxicos, o los métodos por sí mismos son difíciles de llevar a cabo. Estos factores limitan su uso para

la producción comercial de nanopartículas.

Entre estos diferentes métodos se describió la nanoprecipitación o procedimiento de intercambio de agente disolvente en el documento US 5,118,529 A. Este método relativamente sencillo encierra la formación de nanopartículas mediante una precipitación de agente solvente - agente no solvente en un paso. En el caso ideal se disuelven el polímero y el principio activo en el mismo agente disolvente, para precipitar entonces en caso de contacto con el agente no solvente (habitualmente agua) como nanopartículas.

La rápida formación de nanopartículas está condicionada por el efecto Maragoni como resultado de los arremolinamientos en el punto de colisión del agente solvente con el agente no solvente y la difusión del agente solvente en el agente no solvente.

La precipitación resulta en la producción de nanopartículas en el orden de tamaño de 100 a 300 nm con distribución de tamaño de partícula relativamente estrecha mediante el uso de diferentes polímeros. En este caso no se requieren en todos los casos modificadores de la superficie. Como agente disolvente se usan normalmente solo agentes disolventes no tóxicos.

El estado de la técnica descrito divulga que en particular en la industria farmacéutica se requieren métodos novedosos, los cuales eviten todas las desventajas, las cuales conllevan los métodos convencionales que se han representado arriba.

En el documento DE 10 2009 008 478 A1 se describe un procedimiento en el cual se produce una precipitación de agente solvente/agente antisolvente con un secado mediante pulverización in situ en presencia de moléculas tensioactivas, usándose un reactor de microchorros en correspondencia con el documento EP 1 165 224 B1. Un reactor de microchorros de este tipo presenta al menos dos boquillas con respectivamente bomba y conducción de suministro asignadas para la inyección de respectivamente un medio líquido en un espacio de reactor rodeado por una carcasa de reactor, en un punto de colisión común, estando prevista una primera abertura en la carcasa de reactor, a través de la cual puede introducirse un gas, un líquido que se evapora, un líquido refrigerante o un gas refrigerante para el mantenimiento de la atmósfera de gas en el interior del reactor, en particular en el punto de colisión de los chorros de líquido, o para el enfriamiento de los productos resultantes, y estando prevista una abertura adicional para evacuar los productos resultantes y gas sobrante de la carcasa de reactor. Se introduce por lo tanto a través de una abertura en el espacio de reactor un gas, un líquido que se evapora o un gas refrigerante para el mantenimiento de una atmósfera de gas en el interior del reactor, en particular en el punto de colisión de los chorros de líquido, o para la refrigeración de los productos resultantes, y los productos resultantes y el gas sobrante se evacúan a través de una abertura de la carcasa del reactor mediante sobrepresión por el lado de entrada de gas o mediante presión negativa en el lado de salida de producto o de gas.

En el documento DE 10 2009 008 478 A1 se disuelve el principio activo en una fase orgánica miscible junto con una molécula tensioactiva. Esta solución orgánica y agua, que sirve como agente no solvente, se bombean con la ayuda de dos bombas a través de correspondientes capilares propios de acero inoxidable con velocidad de flujo y presión constantes y colisionan en el microreactor (el llamado "reactor de microchorros") como "chorros incidentes" entre sí. El agente disolvente y el agente no solvente se mezclan aquí muy rápidamente, precipitando el principio activo como nanopartículas y la suspensión de nanopartículas resultante de esta manera se expulsa del reactor de microchorros con aire a presión muy caliente o un gas inerte.

El gas evapora en este caso el agente disolvente orgánico y el agua, estando revestidas las nanopartículas de principio activo de las moléculas de modificación de superficie, una vez que las dos fases líquidas se han evaporado. Al final del procedimiento resultan las nanopartículas como polvo.

Un elemento esencial en el documento DE 10 2009 008 478 A1 es por lo tanto el uso de aire caliente o de gas inerte junto con un modificador de superficie de tal manera que durante la precipitación del principio activo el agente disolvente y el agente no solvente se evaporan y los modificadores de superficie rodean las nanopartículas, para evitar de esta manera la agregación adicional de las partículas y la maduración de Oswald.

Si bien a través del procedimiento descrito en el documento DE 10 2009 008 478 A1 puede controlarse de manera eficiente el tamaño de partícula, la necesidad del uso de modificadores de la superficie significa una limitación en el aprovechamiento de la tecnología para diferentes estrategias de producción de micropartículas o nanopartículas.

El documento DE 10 2005 048 201 A1 describe un procedimiento y un dispositivo para la precipitación continua de partículas de escala nanométrica en un reactor libre de atascos mediante colisión de los chorros de los reactantes y la adición próxima en el tiempo definible de reactivos modificadores de la superficie.

Es por tanto tarea de la invención crear un procedimiento según el preámbulo, en cuyo caso pueda controlarse de manera precisa el tamaño de partículas de las micropartículas o nanopartículas resultantes. En este caso éstas han de presentar una distribución de tamaños estrecha y permitir igualmente la preparación de formulaciones modificadas en superficie para el uso en la administración de medicamentos o la administración selectiva de

medicamentos.

Esta tarea se soluciona según la invención debido a que el tamaño de partícula se controla mediante la temperatura a la cual se produce la colisión del agente disolvente con el agente no solvente, la velocidad de flujo del agente disolvente y del agente no solvente y/o la presión del gas en el espacio del reactor del reactor de microchorros, obteniéndose con temperaturas más bajas, con una elevada velocidad de flujo de agente disolvente y agente no solvente o reducción de la presión del gas en el espacio del reactor, tamaños de partícula más pequeños.

En este caso es posible tanto controlar el tamaño de partícula solo mediante la temperatura, solo mediante la velocidad de flujo o solo mediante la presión de gas o mediante combinaciones cualesquiera de los tres parámetros.

El marco de la invención abarca que la molécula diana esté seleccionada del grupo consistente en sustancias de uso biológico, sustancias conformadoras de apariencia, sustancias cosméticas, colorantes, pigmentos, alimentos, aditivos de alimentos, suplementos dietéticos, biocidas, insecticidas, fungicidas, pesticidas, herbicidas, sustancias de uso farmacéutico, en particular medicamentos para uso humano o medicamentos para uso veterinario.

Un perfeccionamiento de la invención consiste en que el agente no solvente contenga al menos un aditivo auxiliar.

El agente no solvente puede consistir no obstante también de manera exclusiva en agua.

En este sentido ha resultado ventajoso que la proporción de peso de molécula diana con respecto a aditivo auxiliar sea de al menos 1:100.

En una configuración preferente de la invención está previsto que el agente disolvente y el agente no solvente se evaporen a continuación de la suspensión resultante.

En el marco de la invención ha podido comprobarse de manera sorprendente que el tamaño de partícula puede controlarse de manera precisa de forma decisiva mediante la temperatura a la cual se produce la colisión de los líquidos. Se llega a tamaños de partícula decrecientes en este caso mediante temperaturas bajas. Se llega igualmente a tamaños de partícula decrecientes mediante la reducción de la cantidad de gas en el espacio de reactor hasta alcanzar la ausencia absoluta de gas en el espacio de reactor.

Ha sido también trasfondo de la presente invención el descubrimiento sorprendente de que con aumento de la cantidad de aire puede influirse de tal manera en las interacciones de las capas de difusión que se forman, que finalmente en caso de muchos usos pueden resultar nanopartículas más grandes y en correspondencia con ello en algunos casos puede darse crecimiento de cristales no deseado. A la inversa pudo comprobarse de manera sorprendente que la ausencia total de aire o gas inerte conducía a la formación de partículas más pequeñas. Para el caso de que no se use flujo de gas la precipitación rápida de las partículas termina aparentemente ya tan pronto como los flujos de líquido alcanzan el borde exterior del disco de líquido que se forma mediante la colisión de los flujos de líquido como "chorros incidentes". Esto tiene como resultado presumiblemente un final más temprano del crecimiento de partículas y partículas más pequeñas con una distribución de tamaño homogénea.

El efecto del flujo de gas junto con la circunstancia del calentamiento para la evaporación del agente disolvente puede explicarse en relación con el tamaño de partícula preliminarmente de la siguiente manera.

En caso de temperatura baja la solubilidad está reducida y se estrecha la zona de metaestabilidad, de tal manera que puede alcanzarse fácilmente una sobresaturación cuando el agente solvente se inyecta en el agente antisolvente.

El proceso de nucleación es un proceso de la pérdida de energía libre y libera calor, de esta manera se favorece una velocidad de nucleación alta en caso de temperaturas bajas.

Una temperatura más baja puede inhibir el crecimiento de partículas. Por esta razón se forman debido a la alta velocidad de nucleación y a la lenta velocidad de crecimiento a baja temperatura, partículas de tamaño pequeño.

El conocimiento de que con temperatura en ascenso aumentan también el tamaño de partícula y el grado de la agregación, se deriva de la circunstancia de que la sustancia o el excipiente se encuentran a medida que aumenta la temperatura más cerca de su temperatura de transición vítrea.

El tamaño de partícula puede controlarse igualmente a través de la velocidad de flujo de agente disolvente y agente no solvente, lográndose con una velocidad de flujo elevado partículas pequeñas y con una velocidad de flujo reducida partículas grandes.

La expresión reactor de precipitación o reactor de microchorros incluye todas las geometrías como se describen en los documentos EP 1 165 224 B1 y DE 10 2009 008 478 A1.

En este punto es importante mencionar que un "reactor de microchorros" de funcionamiento sin aire, como se

conoce del documento EP 1 165 224 B1, no puede reemplazarse para la tarea propuesta por un microreactor convencional, dado que la mezcla con un microreactor convencional, configurado por ejemplo como mezclador T, conduce a tiempos de mezcla esencialmente más largos, dado que éstos trabajan regularmente en el rango laminar. Para llevar a cabo el procedimiento según la invención el reactor de microchorros puede configurarse también de tal manera que los chorros de líquido entren en contacto entre sí con un ángulo que se desvíe de 180° o que los chorros se mezclen en una superficie deflectora común. En estos casos aumenta no obstante el tamaño de partícula que puede lograrse.

Puede comprobarse además de ello, que el reactor de microchorros es el único reactor en cuyo caso la precipitación u otros tipos de reacciones se llevan a cabo libremente en un espacio lleno de gas. Por esta razón es posible determinar mediante la modificación de los parámetros de proceso, como la temperatura, la presión o la velocidad de flujo, el tamaño de partícula. Debido al hecho de que la reacción se produce en un espacio libre, es imposible que productos o subproductos bloqueen el reactor y puedan conducir de esta manera a una detención del sistema global.

Las formulaciones de nanopartículas o de micropartículas se producen según la invención también para la administración selectiva de medicamentos y la administración de medicamentos. Para ello es necesario formular sustancias solubles en agua con aditivos auxiliares adecuados dando lugar a sistemas de nano o micropartículas. En el procedimiento hasta el momento ha sido posible no obstante solo formular principios activos no solubles en agua, cuya producción se ha basado únicamente en la precipitación de estas partículas debido a su mala solubilidad a altas temperaturas con el uso de gas inerte o aire calentados.

En la presente configuración experimental, en la cual durante el ciclo de funcionamiento no se usa de manera preferente ningún flujo de gas, es no obstante posible frente a ello, también producir nanopartículas de moléculas solubles en agua y esto con reducción simultánea de las temperaturas del líquido usado como agente no solvente, del reactor de microchorros y/o del agente solvente que contiene la sustancia, de tal manera que la solubilidad de la sustancia cuestionable en la mezcla de agente solvente/agente no solvente está igualmente reducida, de manera que la sustancia precipita como nanopartículas, pudiendo revestirse a continuación mediante el uso de un segundo reactor de microchorros, el cual está acoplado en un procedimiento de dos pasos directamente con el primer reactor de microchorros, de un excipiente adecuado. Las nanopartículas resultantes pueden revestirse de aditivos auxiliares o de sustancias activas biológicamente mediante absorción o integración en la superficie, por ejemplo, para formularlas resistentes a los ácidos gástricos o mucoadhesivas.

Las partículas resultantes en la precipitación pueden someterse de manera preferente directamente tras la precipitación (por ejemplo, durante de 0,1 a 5 s) en un segundo reactor de microchorros en cascada o posteriormente, a un tratamiento mecánico. Este tratamiento mecánico puede producirse mediante ultrasonidos, mediante prensado de la dispersión bajo presión mediante boquillas o fuerte agitación, por ejemplo mediante un Ultra-Turrax o como "chorros incidentes" (chorros que chocan entre sí) mediante tratamiento simple o múltiple. De esta manera pueden estabilizarse las partículas en un proceso continuo.

Es posible también producir partículas magnéticas con el procedimiento según la invención.

Es posible además de ello también precipitar como nanopartículas sustancias altamente solubles en agua mediante un proceso de autoorganización, en cuanto que los derivados no solubles tras una reacción como una neutralización o una precipitación salina, que ocurre en el reactor de microchorros, se precipitan. Una molécula diana activa puede precipitarse por ejemplo mediante la reacción con uno o varios aditivos auxiliares, de manera que resultan partículas, las cuales no son solubles en la mezcla de agente solvente/agente no solvente. Es posible de igual manera que se coprecipite una molécula diana activa con el producto de reacción no soluble de dos o de más aditivos auxiliares.

Otra ventaja de la ausencia de gases calentados viene dada porque pueden formularse igualmente moléculas sensibles incluyendo, pero no limitándose a, proteínas, péptidos, marcadores biológicos y productos biofarmacéuticos, y en concreto sin la pérdida de su actividad biológica.

La presente invención posibilita igualmente la coprecipitación de una sustancia difícilmente soluble con un excipiente farmacéutico sin surfactante y la modificación de superficie de estas nanopartículas con moléculas activas biológicamente para el uso en la administración de medicamentos y la administración selectiva de medicamentos.

De esta manera se logra el objetivo de la presente invención de poner a disposición un procedimiento y un dispositivo, los cuales permitan, basándose en una precipitación de agente solvente/agente no solvente mediante el uso de un reactor de microchorros, la obtención de nanopartículas o micropartículas estabilizadas como suspensiones de sustancias solubles en agua y no solubles en agua con un rendimiento elevado. En este caso es caracterizador que éstas presenten una distribución de tamaño estrecha y permitan igualmente la preparación de formulaciones modificadas en superficie para el uso en la administración de medicamentos y la administración selectiva de medicamentos. La estructura técnica permite una fabricación optimizada en proceso mediante el uso de planificación de prueba estadística y la parametrización automatizada en unión con una determinación de magnitud

en línea de las partículas.

El procedimiento es robusto, ampliable y utilizable en una pluralidad de sustancias solubles en agua y no solubles en agua, incluidas sustancias biológicas.

5 A continuación se explica la invención con mayor detalle.

Muestran

- 10 La FIG. 1 la estructura con suministro de aire para la producción de micropartículas y nanopartículas,
 La FIG. 2 la estructura sin suministro de aire para la producción de micropartículas y nanopartículas,
 La FIG. 3 el efecto de la proporción de la velocidad de flujo con respecto al tamaño de partícula,
 La FIG. 4 la representación del efecto de la temperatura en el tamaño de partícula, indicando el eje x la temperatura en °C y el eje y el tamaño de partícula en nm,
 15 La FIG. 5 la representación del efecto de la presión de gas en el tamaño de partícula, indicando el eje x la presión en bares y el eje y el tamaño de partícula en nm,
 La FIG. 6 imágenes TEM de nanopartículas, las cuales se produjeron con el reactor de microchorros,
 La FIG. 7 el diagrama 3D del efecto de gas y temperatura en el tamaño de partículas, indicando el eje x la temperatura en °C, el eje y el tamaño de partícula en nm y el eje z la presión en bares.

20 La presente invención usa la precipitación controlada de agente solvente/agente no solvente de tal manera que flujos de agente solvente y no solvente colisionan con velocidades de flujo de más de 0,1 ml/min como "chorros incidentes" (chorros que chocan unos con otros) y en concreto con una velocidad superior a preferentemente 1 m/s, mejor más de 50 m/s y con un número de Reynolds de más de 100, preferentemente de más de 500. El agente disolvente y el agente no solvente se conforman en boquillas dando lugar a chorros, los cuales son preferentemente inferiores a 1000 µm, de manera particularmente preferente inferiores a 500 µm, de la manera más adecuada no obstante inferiores a 300 µm con presiones de normalmente 1 bar, preferentemente más de 10 bares y de manera particularmente preferente más de 50 bares, regulándose la presión en el presente procedimiento a través de reguladores de la presión.

30 Estos dos "chorros incidentes" colisionan en el reactor de microchorros de tal manera que la precipitación se produce en el punto de encuentro de los chorros, los cuales allí, en dependencia de la geometría del reactor, configuran una estructura en forma de plato doble a partir de flujos de líquido de movimiento rápido, en cuya "zona de borde de plato" se produce una mezcla muy rápida, normalmente con velocidades de mezcla de por debajo de 1 milisegundo, a menudo por debajo de 0,5 milisegundos, habitualmente por debajo de 0,1 milisegundos.

35 En la presente invención el concepto agente solvente significa un agente disolvente con una o varias sustancias diana activas contenidas en éste junto con uno o varios aditivos auxiliares, incluidos, pero no limitados a, excipientes farmacéuticos, moléculas surfactantes, polímeros, copolímeros o polímeros de bloque.

40 El concepto agente no solvente significa igualmente un agente disolvente con una o varias sustancias diana activas o aditivos auxiliares contenidos en éste, que se usan para la fabricación de nanopartículas o micropartículas.

45 Estos líquidos pueden calentarse o enfriarse, y en concreto mediante una calefacción externa o también directamente en la bomba para posibilitar la solución de la sustancia diana activa y/o de los aditivos auxiliares, o para hacer posible la formación de nanopartículas con el tamaño de partícula y propiedades de superficie deseados, o también para estabilizar las moléculas resultantes.

50 La presente invención incluye procedimientos para la fabricación de partículas de sustancias solubles en agua o no solubles en agua mediante un reactor de microchorros con estabilización simultánea de éstas o bien con uno o varios aditivos auxiliares o modificadores de la superficie y un tamaño de partícula resultante de hasta 2.000 nm, preferentemente por debajo de 1000 nm, de manera particularmente preferente por debajo de 500 nm y de la manera más adecuada inferior a 200 nm con índices de polidispersión de normalmente por debajo de 2,0, preferentemente por debajo de 1,0 y de manera particularmente preferente de por debajo de 0,4.

55 De manera alternativa otra realización de la invención incluye un procedimiento y un aparato, los cuales permiten procesos de autoorganización, en los cuales una o varias moléculas diana activas reaccionan químicamente con uno o varios aditivos auxiliares adecuados, que son solubles en agente no solvente, y resultan de esta manera en un producto que no es soluble en la mezcla agente solvente/no solvente y posibilita de esta manera la formación de micropartículas o nanopartículas con diferentes tamaños, en dependencia de parámetros, incluidos, pero no limitados a, la velocidad de flujo o concentración de las sustancias.

60 Es posible igualmente la coprecipitación de una o varias sustancias diana activas con un producto de reacción no soluble de uno o de varios aditivos auxiliares.

65 La presente invención incluye además de ello procedimientos para la coprecipitación de una o de varias sustancias diana activas con uno o varios aditivos auxiliares adecuados, en cuyo caso la sustancia está disuelta de tal manera

en el aditivo auxiliar en un orden de magnitud molecular, que forman sistemas de partículas y el revestimiento de las superficies de estos sistemas con moléculas diana adecuadas, incluyendo, pero no limitándose a, anticuerpos.

5 En las sustancias diana activas mencionadas arriba están incluidas sustancias de uso biológico, sustancias conformadoras de apariencia, sustancias de uso farmacéutico, sustancias de uso cosmético, sustancias del ámbito alimenticio o de los suplementos dietéticos y en particular medicamentos para uso humano, así como medicamentos para uso veterinario.

10 El agente solvente y el agente no solvente son soluciones y mezclas como componentes líquidos, que pueden contener su parte de masa tanto en solución o como suspensión.

El agente solvente y el agente no solvente que se usan en la presente invención pueden ser una fase o solución, mezcla, emulsión o suspensión acuosa u orgánica o también una combinación de éstas.

15 Este tipo de agentes disolventes orgánicos pueden ser miscibles con agua o no miscibles con agua. Los agentes disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, sustancias que pueden mezclarse bien con agua, tal como etanol, metanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetona, 2-isopropanol y sustancias más difícilmente miscibles, como tolueno, hexano, heptano y cloruro de metileno.

20 Las moléculas diana medicinales adecuadas pueden estar seleccionadas de una pluralidad de clases de medicamentos conocidas, incluidas, pero no limitadas a, analgésicos, sustancias de inhibición de la inflamación, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluida la penicilina), anticoagulantes, antidepresivos, sustancias antidiabéticas, agentes antiepilépticos, antihistamínicos, sustancias antihipertensivas, agentes antimuscarínicos, sustancias antimicobacterianas, sustancias antineoplásticas, agentes inmunodepresivos, 25 sustancias antitiroideas, sustancias antivirales, sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, sustancias bloqueantes de beta-adrenoceptores, productos sanguíneos y productos de reemplazo sanguíneo, sustancias inotrópicas para el corazón, agentes de contraste, corticosteroides, sustancias de inhibición de la tos (expectorantes y mucolíticos), sustancias diagnósticas, sustancias de apariencia diagnóstica, agentes diuréticos, sustancias dopaminérgicas (sustancias contra el Parkinson), agentes hemostáticos, sustancias inmunológicas, 30 sustancias para la regulación de la grasa, relajantes musculares, sustancias parasimpaticomiméticas, paratiroides calcitonina y bifosfonato, prostaglandina, radiofármacos, hormonas sexuales (incluidos esteroides), sustancias antialérgicas, estimulantes y anorexígenos, sustancias simpaticomiméticas, sustancias tiroideas, vasodilatadores y xantinas.

35 Los principios activos pueden obtenerse comercialmente y/o pueden producirse mediante técnicas conocidas en la comunidad técnica. Siempre y cuando puedan usarse, los principios activos que se han mencionado arriba pueden usarse o bien como base libre o como una o varias de sus sales conocidas.

40 Los principios activos mencionados arriba pueden prepararse de tal manera que puedan usarse en una pluralidad de diferentes composiciones y formulaciones farmacéuticas, como por ejemplo para la administración oral como pastillas, cápsulas o suspensiones, para la administración pulmonar o nasal, administración tópica como emulsiones, pomadas o cremas, administración parenteral como suspensiones, microemulsiones o formulaciones de liberación prolongada.

45 En este caso pueden añadirse aditivos auxiliares adecuados como por ejemplo agentes diluyentes inertes, sustancias solubilizadoras, sustancias de suspensión, adyuvantes, sustancias humectantes, endulzantes, sustancias perfumantes o aromatizantes, sustancias isotónicas, agentes de dispersión coloidales y surfactantes, incluyendo pero no limitándose a, fosfolípidos cargados, como por ejemplo dimiristoil-fosfatidil-glicerol, ácido algínico, alginatos, resina de acacia, goma arábiga, 1,3-butilenglicol, cloruro de benzalconio, dióxido de silicón coloidal, alcohol 50 cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, caseína estearato de calcio, cloruro de cetilpiridinio, alcohol cetílico, colesterol, carbonato de calcio, CRODESTAS F-110, que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.), arcillas, caolín y bentonita, derivados de la celulosa y sus sales, como por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa y sus sales, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, 55 fosfato dicálcico, bromuro de dodeciltrimetilamonio, dextrano, dialquiléster de sulfosuccinato sódico (por ejemplo, AEROSOL OT, American Cyanamid), gelatina, glicerol, monoestearato de glicerol, glucosa, P-isononilfenoxipoli-(glicidol), conocido también como OLIN 10-G o surfactante 10-GR (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); glucamidas como octanoil-N-metilglucamida, decanoil-N-metilglucamida, heptanoil-N-metilglucamida, lactosa, (fosfátidos de) lecitina, maltosidos como n-dodecil-β-D-maltosido, manitol, estearato de magnesio, silicatos de magnesio-aluminio, 60 aceites como aceite de algodón, aceite de semillas, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo; parafina, almidón de patata, polietilenglicol (por ejemplo, CARBOWAX 3350, CARBOWAX 1450 y CARBOPOL 9340 (Union Carbide)), polioxietilnalquiléster (por ejemplo, éter de macrogol como CETOMACROGOL 1000), éter de ácido graso de polioxietileno-sorbitol (por ejemplo, TWEENS, ICI Specialty Chemicals), derivados de polioxietileno-aceite de ricino, estearatos de polioxietileno, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), fosfatos, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutilo)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (conocido también como TYLOXAPOL, SUPERIONE y TRITON), poloxámeros y polaxaminas (por ejemplo, PLURONICS F68LF, F87, F108 y TETRONIC 65

908 obtenible de BASF Corporation, Mount Olive, N.J.), piranosidas como n-hexil- β -D-glucopiranosida, n-decil- β -D-glucopiranosida, n-octil- β -D-glucopiranosida, compuestos de amonio cuaternarios, ácido silícico, citrato sódico, almidones, éster de sorbitol, carbonato cálcico, polietilenglicoles sólidos, dodecilsulfato sódico, laurilsulfato sódico (por ejemplo, DUPONAL P, DuPont), ácido esteárico, sacarosa, almidón de tapioca, talco, tioglucósidos como n-heptil- β -D-tioglucósido, goma tragacanto, trietanolamina, TRITON X-200 (Rohm und Haas); y similares.

Los agentes diluyentes inertes, sustancias solubilizadoras, emulsionantes, adyuvantes, sustancias humectantes, sustancias isotónicas, agentes detergentes coloidales y reticulantes pueden obtenerse comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por los expertos.

Estos excipientes, como se usan en la presente invención, pueden tener potencialmente de igual manera actividades propias, incluyendo moléculas antioxidantes, no estando limitados estos excipientes al grupo de las moléculas antioxidantes.

15 Ejemplos

Ejemplo 1

Se produjeron nanopartículas en cuanto que se usaron nifedipina como sustancia modelo y Eudragit S 100 como aditivo auxiliar modelo. El Eudragit S 100 se disolvió con una concentración de 10 mg/ml junto con nifedipina con una concentración de 1 mg/ml en acetona. Como agente no solvente se usó agua. Las temperaturas del agente solvente, del agente no solvente y del reactor de microchorros se ajustaron en 40 °C. Pudieron producirse partículas con diferentes tamaños de partícula mediante modificaciones en las velocidades de flujo del agente solvente y del agente no solvente. Los tamaños de partícula obtenidos se representan en la tabla (FIG. 3).

Ejemplo 2

Se produjeron nanopartículas como se ha descrito en el ejemplo 1, ajustándose sin embargo a diferentes temperaturas las velocidades de flujo para agente solvente y agente no solvente en 10 ml/min de manera fija para poder observar la influencia de la temperatura en el tamaño de partícula. Los tamaños de partícula obtenidos se representan en el diagrama (FIG. 4). El eje x indica el tamaño de partícula, el eje y la temperatura correspondiente. Con la elevación de la temperatura puede observarse un aumento del tamaño de partícula.

Ejemplo 3

Se produjeron nanopartículas como se ha descrito en el ejemplo 1, ajustándose sin embargo con diferentes presiones de gas las velocidades de flujo para agente solvente y agente no solvente en 10 ml/min de manera fija para poder observar la influencia de la presión del gas en el tamaño de partícula. Para este experimento se añadió a la configuración experimental, tal como se describe en la imagen 1, una conducción de suministro de gas adicional, a través de la cual pudo suministrarse nitrógeno gaseoso inerte. Con esta configuración experimental pudo mostrarse un aumento del tamaño de partícula con presión de gas en aumento. Los resultados del experimento de este ejemplo se representan en el diagrama (FIG. 5). El eje x muestra el tamaño de partícula [nm], el eje y la presión de gas [bares]. Este ejemplo muestra que con el aumento de la presión de gas puede observarse un aumento del tamaño de partícula.

Una estructura a modo de ejemplo del dispositivo según la invención se representa en las FIGS. 1 y 2, comprendiendo el dispositivo una unidad de cálculo y de control (1), una conducción de aire y de gas (2), un sensor de presión para la regulación de aire-presión (3), un sensor de presión para la regulación de la presión (3; 21) del suministro de reactante, un filtro (5, 20), bombas (6, 19), un recipiente de reactante agente no solvente (7, 8, 9) y un recipiente de reactante agente solvente (16, 17, 18, 24, 25), un control de temperatura (10, 15, 23), una unidad de calefacción/refrigeración con recipiente de atemperado (11, 14), un reactor de microchorros (12), un acumulador de fracción de salida de producto (13) y un dispositivo de medición de tamaño de partícula en línea (22).

Ejemplo 4

Se produjeron nanopartículas en cuanto que se usaron fenofibrato como sustancia modelo y Pluronic F68 como aditivo auxiliar modelo. Se disolvió Pluronic 68 con una concentración de 10 mg/ml junto con fenofibrato con una concentración de 10 mg/ml en etanol. Como agente no solvente se usó agua. Las temperaturas del agente solvente, del agente no solvente y del reactor de microchorros se ajustaron en 40 °C. El tamaño de partícula pudo ajustarse mediante modificaciones de las velocidades de flujo del agente solvente y del agente no solvente a 320 nm, formando las partículas precipitadas debido a la maduración de Oswald sin estabilización adicional en un breve periodo de tiempo, aglomerados. El tamaño de partícula de los aglomerados es de más de 1.000 nm. Mediante el tratamiento múltiple o bien en reactores de microchorros en cascada o mediante un nuevo ciclo en el mismo reactor de microchorros se estabilizaron las partículas. El tamaño de partícula pudo mantenerse en 320 nm y ya no cambió con el paso del tiempo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la fabricación de micro o nanopartículas de sustancias solubles en agua y no solubles en agua mediante precipitación controlada, coprecipitación y procesos de autoorganización en reactores de microchorros, mezclándose un agente disolvente, el cual contiene al menos una molécula diana, y un agente no solvente como chorros que entran en contacto entre sí con presiones y velocidades de flujo definidas en un reactor de microchorros, produciéndose una precipitación muy rápida, una coprecipitación o una reacción química, en el marco de lo cual se producen micro o nanopartículas, **caracterizado por que** el tamaño de partícula de las micro o las nanopartículas producidas se controla mediante la temperatura a la que se produce la colisión del agente disolvente con el agente no solvente, la velocidad de flujo del agente disolvente y del agente no solvente y/o la presión de gas en el espacio de reactor del reactor de microchorros, obteniéndose en caso de temperaturas bajas, de una alta velocidad de flujo de agente disolvente y de agente no solvente o de reducción de la presión de gas en el espacio de reactor, tamaños de partícula más pequeños.
- 10
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la molécula diana está seleccionada del grupo consistente en sustancias de uso biológico, sustancias conformadoras de apariencia, sustancias cosméticas, colorantes, pigmentos, alimentos, aditivos de alimentos, suplementos dietéticos, biocidas, insecticidas, fungicidas, pesticidas, herbicidas, sustancias de uso farmacéutico, en particular medicamentos para uso humano o medicamentos para uso veterinario.
- 20
3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el agente no solvente contiene al menos un aditivo auxiliar.
- 25 4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado por que** la proporción de peso de la molécula diana con respecto al aditivo auxiliar es de al menos 1:100.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el agente disolvente y el agente no solvente se evaporan a continuación de la suspensión resultante.

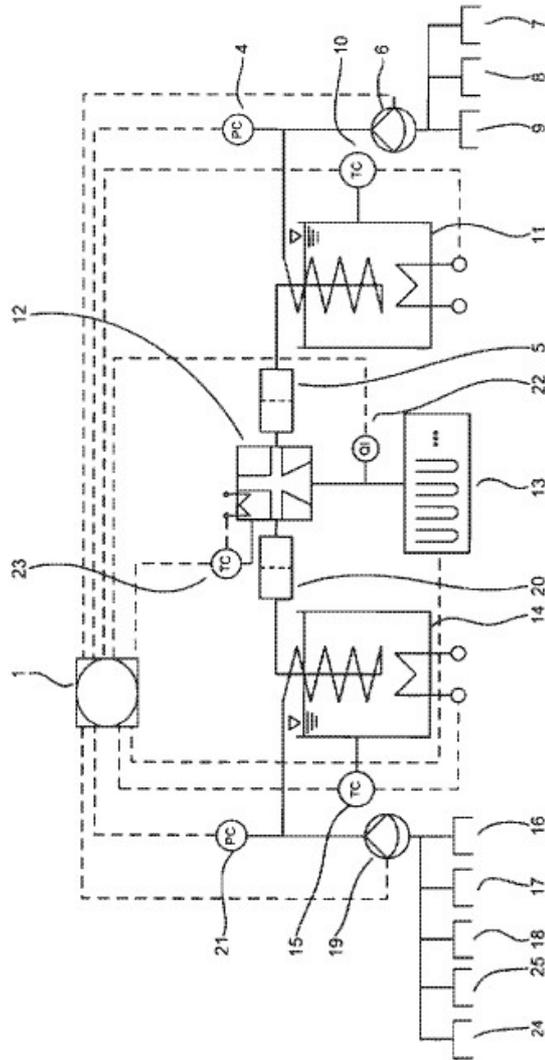


FIG. 2

Velocidad de flujo de agente solvente mL/min	Velocidad de flujo de agente no solvente mL/min	Tamaño de partícula	PDI (índice de polidispersidad)
5	0,1	186,0	0,154
5	1	141,2	0,182
5	5	154,3	0,138
10	0,1	358,0	0,100

FIG. 3

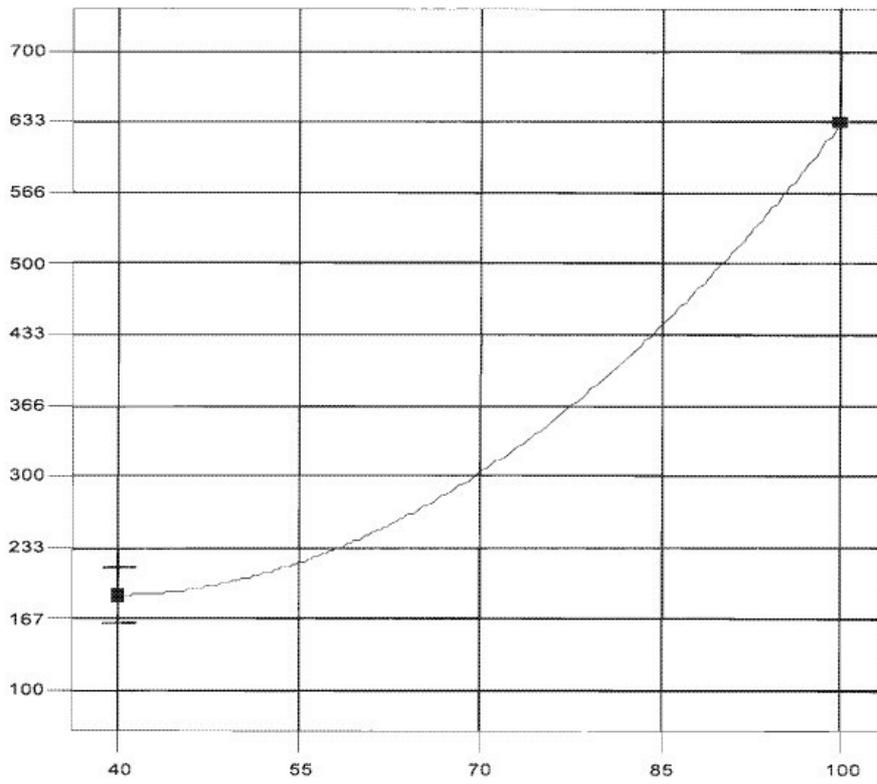


FIG. 4

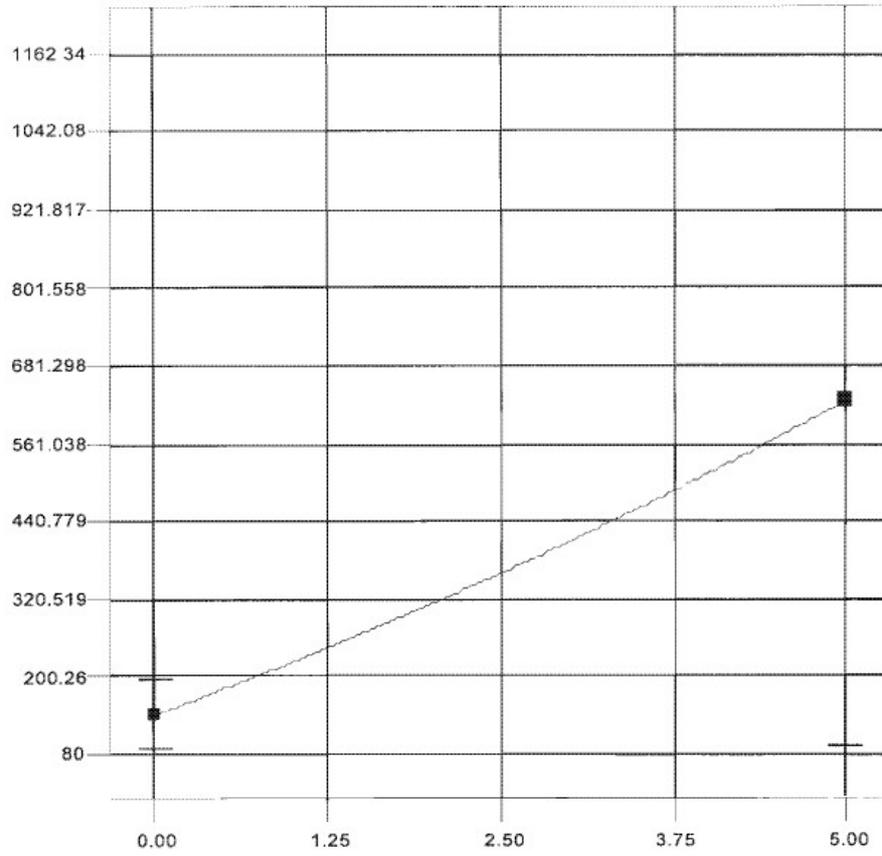


FIG. 5

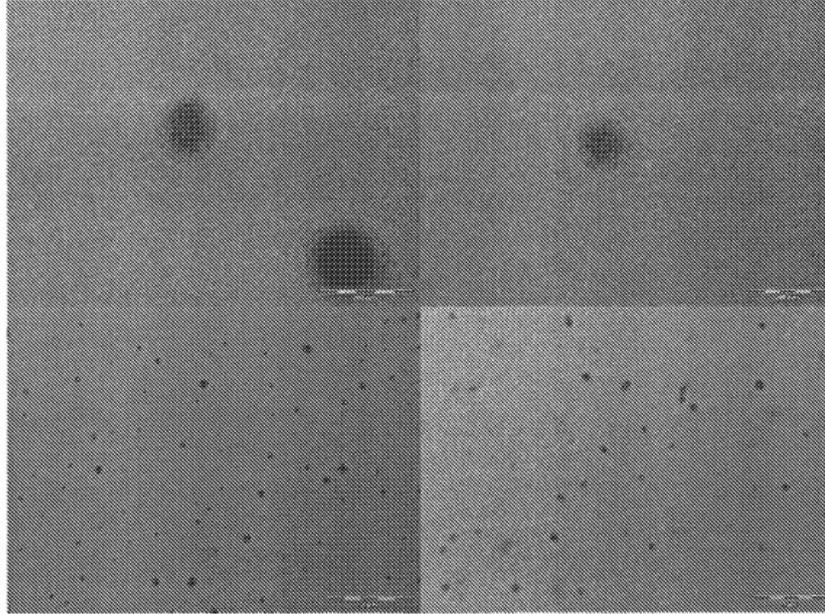


FIG. 6

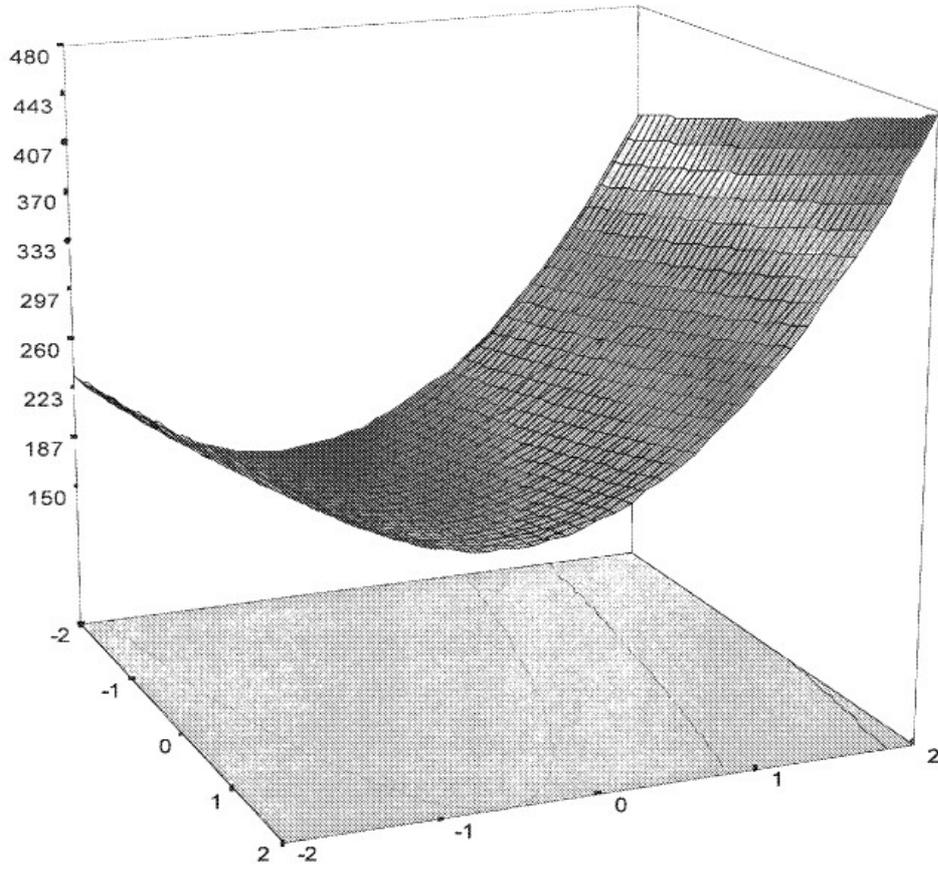


FIG. 7