

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 627**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2015 PCT/EP2015/002033**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16066249**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2015 E 15783957 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3212171**

54 Título: **Preparación de micropartículas entéricas que liberan nanopartículas**

30 Prioridad:

28.10.2014 EP 14003650

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

23.05.2019

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HANEFELD, ANDREA;
WEIGANDT, MARKUS;
SCHILLER, STEFAN;
SCHNEIDER, MARC y
LEHR, CLAUD MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 713 627 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

Preparación de micropartículas entéricas que liberan nanopartículas

5 La presente invención está dirigido a un proceso para la preparación de micropartículas entéricas que comprenden nanopartículas, en la que las nanopartículas comprenden una matriz y un ingrediente activo. Las micropartículas que se obtienen mediante tal proceso se pueden usar para diversas formulaciones farmacéuticas multiparticuladas tales como formas de dosificación extemporáneas (polvo para reconstitución).

10 Las micropartículas entéricas conservan sus propiedades entéricas cuando se reconstituyen en medio ácido (pH 3-5) protegiendo, de este modo, las nanopartículas encapsuladas del medio ambiente gástrico (pH, atrapamiento mucoso). Después de la neutralización en el intestino, se liberan nanopartículas a partir de las micropartículas en el lumen para atravesar posteriormente el epitelio intestinal. Dependiendo del diseño de nanopartículas, el ingrediente activo puede liberarse y provocar un efecto local, o ingresar en el torrente sanguíneo para efecto sistémico. Las nanopartículas para vacunación serían tomadas por células inmunocompetentes y liberarían el ingrediente activo (por ejemplo, péptidos, proteínas, o ácidos nucleicos) al citosol, donde el ingrediente activo se procesa y el epítipo correspondiente se presenta en las superficies celulares para provocar una respuesta inmune.

15 Las formulaciones farmacéuticas multiparticuladas cuando se aplican como suspensión oral tienen varias ventajas con respecto a formas de dosificación oral monolíticas: pueden deglutirse fácilmente y resultan, de este modo, muy adecuadas para aplicación en niños o bebés así como también en pacientes que sufren de disfagia (ancianos, después de quimioterapia, etc.); estas tienen un tránsito gástrico independiente del píloro que baja la variabilidad intra e interindividual y evita los efectos de los alimentos; y resultan muy adecuadas para dosificación en animales sencilla y precisa en estudios preclínicos o terapéuticas veterinarias.

20 Krishnamachari et al. describe la preparación de micropartículas de PLGA entéricas recubiertas cargadas de budesonida usando un método de evaporación y emulsión o/o (Krishnamachari, Y., et al. (2007): Development of pH- and time-dependent oral microparticles to optimize budesonide delivery to ileum and colon; International Journal of Pharmaceutics 338(1-2): 238-247). En tal método el polímero entérico (Eudragit® S-100) se disuelve en un solvente adecuado que no disuelve las micropartículas de PLGA cargadas de budesonida para encapsular y tal solución se mezcla con las micropartículas de PLGA cargadas de budesonida y emulsiona en un líquido viscoso aceitoso (parafina líquida que contiene 1% (w/v) de Span 85 como emulsionante). En una etapa de evaporación de solvente posterior, el solvente se evapora o se dispersa en los precipitados de aceite y de polímero entérico alrededor de las nanopartículas. Las micropartículas entéricas que se obtienen se filtran, se lavan con un solvente adicional (n-hexano) y se secan al vacío.

30 El enfoque de múltiples etapas que se describe por Krishnamachari tiene varias desventajas. En primer lugar, la etapa de filtración consume bastante tiempo debido al dispersante no volátil, muy viscoso (parafina líquida) y el tamaño muy pequeño de los poros del filtro que se requiere para retención de las micropartículas. En segundo lugar, la etapa de lavado incluye un exceso de un solvente adicional (n-hexano), que tiene que retirarse después. En tercer lugar, el proceso en general presenta dificultades para ser llevado a escala.

35 Nassar et al. describe la preparación de micropartículas de PLGA entéricas recubiertas cargadas de docetaxel usando secado por aspersión (Nassar, T., et al. (2011): High plasma levels and effective lymphatic uptake of docetaxel in an orally available nanotransporter formulation; Cancer Research 71(8): 3018-3028). En tal método el polímero entérico Eudragit® L 100-55 (soluble por encima de pH 5,5) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC; solubilidad independiente del pH) se disuelven en regulador de fosfato que se ajusta a pH 6,5. Tal solución se mezcla con una cantidad no divulgada de nanocápsulas de poli(láctico-co-glicólido) (PLGA-NC) y se seca por aspersión a 160 °C de temperatura de entrada y 98 °C de salida. La composición de la matriz de recubrimiento se aplicó en las PLGA-NCs según se obtuvieron mediante el proceso que consiste del 40% (w/w) de Eudragit® L 100-55, 53% (w/w) de HPMC y 7% de fosfatos de sodio.

40 Las propiedades entéricas de las micropartículas que se obtienen mediante el proceso que se describe por Nassar et al. continúan siendo discutibles. En primer lugar, el HPMC que contribuye al 53% (w/w) de la masa total del recubrimiento es un polímero no iónico con una solubilidad independiente del pH. En segundo lugar, el proceso de secado por aspersión se realiza con una temperatura de salida de 98 °C. Como el producto que se seca por aspersión alcanza normalmente una temperatura similar, esto puede causar daño a la formulación particulada, en especial al ingrediente activo pero también a las NCs ya que el PLGA tiene normalmente una temperatura de transición vítrea bien por debajo de 98 °C. En tercer lugar, el pH de la solución de atomización se ajusta a 6,5 con NaOH. Como el Eudragit® L 100-55 se disuelve por encima de pH 5,5 la mayoría de tales grupos ácidos metacrílicos del polímero se desprotonizan de manera tal que en la matriz que se seca por aspersión el Eudragit® se presenta predominantemente como sal de sodio. Sin embargo, al reconstituir las micropartículas secas en medio ácido, los grupos metacrilatos de sodio conducen en un comienzo a una solvatación parcial del polímero, seguida de reprotonación y desolvatación, conduciendo, de este modo, a la inflamación y rigidez de las micropartículas entéricas en suspensión. Tal efecto aumenta incluso mediante las sales reguladoras que permanecen presentes a partir de la solución de secado por aspersión y que pueden afectar el microclima de pH en el interior y en las proximidades de las partículas entéricas. En efecto, según se evidencia mediante micrográficas electrónicas de barrido, las partículas que se obtienen mediante tal

proceso son huecas o se colapsan (véase Fig. 2A de Nassar et. al.), lo que da como resultado una proporción de superficie con respecto a volumen desfavorable y protrusión de nanocápsulas a partir de la matriz entérica. Según se observa en la Fig. 2B, las partículas se interconectan además después de la incubación a pH 1,2 durante una hora (cuyo pH se puede comparar con el pasaje gástrico), lo que resulta probablemente a partir de la solvatación parcial e inflamación debido a la neutralización excesiva según se describe anteriormente. Debido a la rigidez de las partículas en medio ácido, resulta muy probable que no puedan dispersarse de manera homogénea para formar una suspensión para aplicación oral (micropartículas entéricas para reconstitución y uso oral deberían redispersarse en solventes ligeramente ácidos que tienen un pH por debajo del umbral de solubilidad del polímero entérico (por ejemplo, un pH de alrededor de 4) para evitar solvatación/inflamación parcial de las micropartículas al momento de su reconstitución). Cuando se entregan directamente al estómago en forma seca (por ejemplo, como polvo en cápsula), la inflamación y rigidez de las partículas conduciría a una pérdida parcial o completa de las ventajas que se describen de formas de dosificación multiparticuladas versus monolíticas.

Según se describen, los procesos que se conocen en la técnica para la producción de micropartículas entéricas que comprenden nanopartículas tienen varias desventajas y/o conducen a formulaciones particuladas con propiedades insuficientes. El objeto de la presente invención consistió en proporcionar un proceso para la producción de micropartículas entéricas que comprenden nanopartículas que superan tales desventajas. El proceso para la producción debería ser fácilmente viable, rápido, con capacidad de ser llevado a escala y debería conducir a una formulación de micropartícula que se dispersa fácilmente en medio acuoso. Además, las micropartículas deberían mantener su integridad en medio ácido (por el que tendrán que pasar durante el pasaje de estómago) y deberían ser capaces de liberar nanopartículas que se dispersan en este a un pH mayor que alrededor de 5,5 (como se presenta en el medio intestinal) de una manera que se pueda reproducir sin cambio sustancial con respecto al tamaño medio de partícula y distribución de partícula.

De manera sorpresiva, mediante la presente invención se ha demostrado que un proceso que cumple con tales criterios puede disponerse cuando las nanopartículas que serán contenidas en las micropartículas entéricas se suspenden en una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico y se secan por aspersion o cuando una suspensión de las nanopartículas y una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico se secan por aspersion de manera conjunta. De acuerdo con esto, un objeto de la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de micropartículas entéricas que comprenden nanopartículas en el que las nanopartículas comprenden una matriz y un ingrediente activo, tal proceso comprende (i) secado por aspersion de una suspensión de las nanopartículas en una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico o (ii) secado por aspersion de manera conjunta de una suspensión de nanopartículas y una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico.

Según se usa en la presente, “un” o “una” deberán referirse a una o más. Según se usan en la presente, cuando se usan en conjunto con la palabra “que comprende”, las palabras “uno” o “una” se refieren a uno o más que uno. Según se usa en la presente, “otro” se refiere a, al menos, un segundo o más. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos singulares incluyen plurales y términos plurales incluyen los singulares.

Según se usa en la presente, “alrededor de” se refiere a un valor numérico que incluye, por ejemplo, números enteros, fracciones, y porcentajes, ya sea que se indiquen de manera explícita o no. El término “alrededor de” se refiere, de manera general, a un rango de valores numéricos (por ejemplo, +/- 1-3% del valor que se indica) que una persona de capacidad ordinaria en la técnica consideraría equivalente al valor que se indica (por ejemplo, que tiene la misma función o resultado). En algunas instancias, el término “alrededor de” puede incluir valores numéricos que redondean la cifra significativa más próxima.

El término “micropartículas” según se usa en la presente se refiere a partículas que tienen un tamaño medio mayor que 1 μm . Las micropartículas pueden tener una forma regular, tales como esferas, o una forma irregular. Las micropartículas se constituyen de nanopartículas y un polímero entérico que incorpora las nanopartículas y proporciona una matriz para estas para formar micropartículas que tienen una estabilidad física suficiente según se requiere para su uso respectivo.

El término “recubrimiento entérico” según se usa en la presente se refiere, de manera general, a una barrera que se aplica para medicación oral que controla la ubicación en el sistema digestivo donde se absorbe. Entérico se refiere al intestino delgado, por lo tanto, recubrimientos entéricos impiden la liberación de medicación antes de que alcance el intestino delgado. Los términos “entérico” junto con “micropartículas” según se usan en la presente se refieren a que cada una de las micropartículas comprende una matriz que impide la liberación de las nanopartículas antes de que la formulación alcance el intestino delgado. Los recubrimientos entéricos funcionan al presentar una superficie que resulta estable en el pH altamente ácido que se presenta en el estómago, pero que se rompe rápidamente en un pH menos ácido (relativamente más básico). Por ejemplo, los recubrimientos entéricos no se disuelven en los jugos ácidos del estómago (pH 1-3) pero si lo hacen en el medio ambiente de pH más elevado (por encima de pH 5,5) que se presenta en el intestino delgado. El término “material de recubrimiento entérico” según se usa en la presente se refiere a un material que tiene las propiedades según se describen para recubrimiento entérico. Tal material puede usarse para incorporar las nanopartículas y para formar las micropartículas de la invención y protegerlas de la degradación durante el pasaje del estómago después de la aplicación oral.

El término “nanopartículas” según se usa en la presente se refiere a partículas que tienen tamaño medio menor que 1 μm . Las nanopartículas tienen preferiblemente una forma regular, tales como esferas, pero pueden tener también una forma irregular.

- 5 El término “matriz” según se usa en la presente se refiere, de manera general, a una sustancia circundante dentro de la que se contiene algo más. Con los fines de la presente, una matriz se refiere a las propiedades estructurales o arquitectura de un sólido en el que otros componentes pueden dispersarse. En las micropartículas de la invención, la matriz se proporciona mediante el material de recubrimiento entérico en el que las nanopartículas se dispersan.

10 El término “ingrediente activo” se refiere a cualquier ingrediente que proporciona un efecto farmacológico o biológico cuando se aplica a un sistema biológico. El ingrediente activo puede ser un medicamento farmacéutico, materia biológica de origen viral o animal. Ejemplos de un ingrediente activo que pueden usarse en el proceso de las presentes invenciones incluyen insulina, heparina, calcitonina, hidrocortisona, prednisona, budesonida, metotrexato, mesalazina, sulfasalazina, anfotericina B, ácidos nucleicos, o antígenos (péptidos, proteínas, azúcares, u otras sustancias que forman superficies que se reconocen por el sistema inmunológico, ya sea, que se producen, se extraen, o se homogeneizan a partir de tejido, un organismo o un virus).

15 El término “coloidal” según se usa en la presente, se refiere a un estado de subdivisión, que implica que las moléculas o partículas polimoleculares que se dispersan en un medio tienen al menos, en una dirección, una dimensión de entre aproximadamente 1 nm y 1 μm , o que, en un sistema dado, se encuentran discontinuidades en distancias de ese orden (1972, 31, 605, IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2da Edición, 1997). El término “dispersión coloidal” según se usa en la presente se refiere a una sistema en el que partículas sólidas de tamaño coloidal se dispersan en una fase líquida continua, preferiblemente en una fase acuosa.

20 El término “suspensión” según se usa en la presente se refiere a un líquido que contiene uno o más componentes que se dispersan en este, en el que los componentes no se disuelven sustancialmente en el líquido. En este contexto, el término sustancialmente se refiere a una proporción de al menos alrededor del 90%, al menos del 95%, al menos de alrededor del 98%, al menos del 99% o más. En algunas realizaciones, el término sustancialmente incluye el 100%. En el proceso de la invención se prepara una suspensión de nanopartículas en un solvente acuoso.

25 El término “secado por aspersión”, según se usa en la presente, se refiere a un método de producir un polvo seco que comprende partículas de tamaño de micrones a partir de una solución o suspensión mediante el uso de un secador por aspersión. El secado por aspersión consiste de, en principio, un proceso de extracción de solvente. Los constituyentes del producto para obtenerse se disuelven/dispersan en un líquido y luego se alimentan, por ejemplo, mediante el uso de una bomba peristáltica a un atomizador de un secador por aspersión. Un atomizador adecuado que puede usarse para atomización del líquido incluye boquillas o discos giratorios. Con boquillas, la atomización ocurre debido a la acción del gas comprimido, mientras que en el caso de usar discos giratorios la atomización ocurre debido a la rotación rápida del disco. En ambos casos, la atomización conduce a interrupción del líquido en pequeñas gotas en la cámara de secado, en los que el solvente se extrae a partir de las gotas de aerosol y se descarga, por ejemplo, a través de un tubo de escape a un colector de solvente.

Los tamaños de gotas a partir de 1 a 500 μm pueden generarse mediante secado por aspersión. Como el solvente (agua o solvente orgánico) se seca, las gotas que contienen nanopartículas se secan en una partícula de tamaño de micrón, que forma partículas de tipo polvo.

30 Un número de máquinas de secado por aspersión que se disponen comercialmente pueden usarse para preparar las micropartículas de la invención, por ejemplo, máquinas adecuadas se fabrican por Bunchi y Niro. Ejemplos de secadores por aspersión adecuados incluyen secadores por aspersión a escala de laboratorio a partir de Bunchi, tales como el Mini Spray Dryer 290, o un MOBILE MINOR™, o un Pharma Spray Dryer PharmaSD® de Niro, o un 4M8-TriX de Procept NV.

35 En una máquina de secado por aspersión normal, la suspensión para secarse se bombea a partir de un contenedor agitado a una cámara de atomización donde se asperja a partir de una boquilla como gotas finas (preferiblemente, las gotas se encuentran en el rango de 1 a 20 μm de diámetro) en una corriente de aire caliente, por ejemplo, las temperaturas de entrada en el rango de 50 a 150 °C (puede usarse nitrógeno en lugar de aire si existe un riesgo de oxidación no conveniente del producto). La temperatura del aire caliente debe ser suficiente para evaporar el líquido y secar las micropartículas hasta conseguir un polvo de flujo libre pero no debería ser tan elevada como para degradar el producto. Las micropartículas pueden recolectarse en un ciclón o un filtro o una combinación de ciclones y filtros.

40 El término “secado por aspersión de manera conjunta”, según se usa en la presente, se refiere a un método para producir un polvo seco que comprende partículas de tamaño de micrones para dos o más soluciones o suspensiones mediante el uso de un secador por aspersión. Este método difiere con respecto al secado por aspersión convencional según se describe anteriormente en cuanto a que las soluciones o suspensiones se alimentan por separado al dispositivo de atomización sin mezcla de material anterior. Los alimentos por separado se ponen en contacto justo en el momento o después de encontrarse en el dispositivo de atomización. Un ejemplo de un secador por aspersión adecuado sería un Micro Mist Spray Dryer a partir de Fujisaki Electric.

Las técnicas de secado por aspersión adecuadas, que pueden usarse para preparación de las micropartículas, se conocen bien y se describen por, por ejemplo, K. Masters en "Spray-drying Handbook", John Wiley & Sons, Nueva York, 1984. En una realización preferida, la atomización del líquido se realiza mediante el uso de una boquilla.

- 5 En el proceso de la invención, el secado por aspersión de la suspensión de nanopartículas en una dispersión coloidal de material de recubrimiento entérico conduce a micropartículas en la que las nanopartículas se incorporan en una matriz del material de recubrimiento entérico.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el proceso comprende las siguientes etapas: (a) preparar una dispersión acuosa que comprende un material de recubrimiento entérico; (b) ajustar el pH de la dispersión acuosa que se prepara mediante la etapa (a) a un pH ligeramente por debajo del umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico para producir una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico; (c) mezclar las nanopartículas con la dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (b) para producir una suspensión de las nanopartículas en tal dispersión coloidal; y (d) secar por aspersión la dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (c). De acuerdo con esto, la invención se dirige también a un proceso que comprende las etapas

- 15 (a) preparar una dispersión acuosa que comprende un material de recubrimiento entérico;
- (b) ajustar el pH de la dispersión acuosa que se prepara mediante la etapa (a) a un pH ligeramente por debajo del umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico para producir una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico;
- 20 (c) mezclar las nanopartículas con la dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (b) para producir una suspensión de las nanopartículas en tal dispersión coloidal;
- (d) secar por aspersión la dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (c).

Para preparación de la dispersión acuosa de acuerdo con la etapa (a), el material de recubrimiento entérico se dispersa en un solvente acuoso. La dispersión puede facilitarse usando técnicas adecuadas que se conocen en la en la técnica tales como agitación o sonicación. El término "solvente acuoso" según se usa en la presente se refiere además a agua, o una mezcla de solventes que contiene al menos alrededor del 50% o el 50%, al menos alrededor del 60% o el 60%, al menos alrededor del 70% o el 70%, o alrededor del o el 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o cantidades mayores de agua. El solvente acuoso puede contener sales, reguladores u otros solutos que son solubles en agua. Preferiblemente, el solvente acuoso es agua.

En la etapa (b), el pH se ajusta a un pH ligeramente por debajo del umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico mediante el agregado de un agente elevador de pH. El umbral de solubilidad según se usa en la presente se refiere al pH, al que el material comienza a disolverse. El umbral de solubilidad es una característica de un material de recubrimiento entérico provisto normalmente por el fabricante para un material específico, por ejemplo, el material de recubrimiento entérico de Eudragit® L 100-55 se define como provisto de un umbral de solubilidad de pH 5,5. Cuando se aumenta el pH en la etapa (b) el material de recubrimiento entérico se dispersa en el solvente acuoso a un pH ligeramente por debajo del umbral de solubilidad, el material de recubrimiento entérico se vuelve parcialmente desprotonado. La carga de superficie en aumento de las partículas dispersas y las fuerzas de repulsión entre partículas que resultan conducen a la formación y estabilización de una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico. La dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (b) se caracteriza por la desaparición de particulados visibles y la formación de un fluido blanco leche homogéneo. Preferiblemente, el tamaño de partícula del material de recubrimiento entérico disperso se encuentra por debajo de 1 µm, Métodos adecuados para la determinación del tamaño de partícula incluyen dispersión de luz, dispersión dinámica de luz y microscopía electrónica.

En una realización de la invención, la dispersión coloidal que se obtiene en la etapa (b) tiene un grado de neutralización (DN) del 5 al 40%, preferiblemente, del 1 al 30%, más preferiblemente, del 12 al 25% y de mayor preferencia de alrededor del 15%. Por lo tanto, la invención si dirige además a un proceso, que se caracteriza debido a que la dispersión coloidal que se obtiene en la etapa (b) tiene un grado de neutralización (DN) del 5 al 40%, preferiblemente, del 1 al 30%, más preferiblemente, del 12 al 25% y de mayor preferencia de alrededor del 15%. El término "agente elevador de pH" según se usa en la presente se refiere a un agente que aumenta el pH de la dispersión acuosa de material de recubrimiento entérico cuando se agrega a tal dispersión acuosa. Los agentes elevadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio, carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, trietanolamina, base amino orgánica, aminoácidos alcalinos tales como lisina o arginina, trolamina o NH₃. Preferiblemente, el agente elevador de pH que se usa para ajustar el pH en la etapa (b) del proceso que se describe anteriormente es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonatos e hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio o amoníaco, más preferiblemente, amoníaco. El amoníaco se prefiere en especial ya que se evapora en condiciones normales de secado por aspersión lo que conduce a que no existan derivados catiónicos a partir del agente elevador de pH que permanecen en las micropartículas después del secado por aspersión.

Se ha demostrado que las cantidades aumentadas de cationes alcalinos que resultan a partir del agente elevador de pH tienen un efecto perjudicial en cuanto a la capacidad de volver a dispersarse de las partículas que se secan por aspersión y conducen a la penetración del solvente y a la deglución una que ocurrida la reconstitución en soluciones acuosas. Por lo tanto, se prefiere que el agente elevador de pH se agregue en la menor cantidad posible que permite una formación de película que resulta suficiente para constituir una matriz flexible para las nanopartículas que se dispersan en esta, para protegerlas contra la aglomeración durante el secado por aspersión y para formar micropartículas en las que las nanopartículas que se dispersan en estas se encuentran protegidas contra el medio ambiente gástrico al producirse la administración oral a un mamífero. Dependiendo del material de recubrimiento entérico, un valor de pH adecuado ligeramente por debajo del umbral de solubilidad que permite la formación de la dispersión coloidal puede ser un valor de pH en el rango de ≤ 1 a $\leq 0,01$ menor que el umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico, un valor de pH en el rango de $\leq 0,5$ a $\leq 0,01$ menor que el umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico, un valor de pH en el rango de $\leq 0,2$ a $\leq 0,02$ menor que el umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico o un valor de pH en el rango de $\leq 0,1$ a $\leq 0,05$ menor que el umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico.

De acuerdo con una realización preferida alternativa de la invención, el proceso comprende las siguientes etapas: (a) preparar una dispersión acuosa que comprende un material de recubrimiento entérico; (b) ajustar el pH de la dispersión acuosa que se prepara mediante la etapa (a) a un pH ligeramente por debajo del umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico para producir una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico; (c) preparar una suspensión acuosa que comprende las nanopartículas; y (d) secar por aspersión de manera conjunta la dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (b) junto con la suspensión acuosa que se prepara mediante la etapa (c). De acuerdo con esto, la invención se dirige también a un proceso que comprende las etapas

(a) preparar una dispersión acuosa que comprende un material de recubrimiento entérico;

(b) ajustar el pH de la dispersión acuosa que se prepara mediante la etapa (a) a un pH ligeramente por debajo del umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico para producir una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico;

(c) preparar una suspensión acuosa que comprende las nanopartículas; y

(d) secar por aspersión de manera conjunta la dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (b) junto con la suspensión acuosa que se prepara mediante la etapa (c).

De acuerdo con una realización preferida de la invención, las nanopartículas que se usan en el proceso tienen un tamaño medio de 20 nm a 1000 nm, preferiblemente, de 100 nm a 500 nm, y más preferiblemente, de 200 nm a 300 nm. Por lo tanto, la invención se dirige además a un proceso que se caracteriza porque las nanopartículas que se usan en el proceso tienen un tamaño medio de 20 nm a 1000 nm, preferiblemente, de 100 nm a 500 nm, y más preferiblemente, de 200 nm a 300 nm.

El término "tamaño medio" según se usa en la presente se refiere al diámetro hidrodinámico promedio ("z-promedio") de la población de nanopartículas que se mueven en conjunto en un medio acuoso. El z-promedio se define según la ISO 22412 como el 'diámetro de partícula armónico ponderado por intensidad'. Para comparar los tamaños z-promedios que se miden mediante diferentes técnicas, las muestras deben ser monomodales (a saber, un solo pico), esféricas o casi esféricas en forma y monodispersas (a saber, una amplitud de distribución muy angosta). El tamaño medio de estos sistemas puede medirse mediante procesos estándares que se conocen por la persona experta en la técnica, y que se describen en, por ejemplo, la parte experimental (véase a continuación).

El material de matriz que se presenta en las nanopartículas que se usan en el proceso de la invención puede ser de cualquier material de matriz que resulta adecuado para dispersar, disolver o incorporar el ingrediente activo. En algunas realizaciones de la invención, las nanopartículas comprenden un material particulado inorgánico biocompatible tal como sílice, sílice de superficie modificada o un polímero orgánico biocompatible, preferiblemente un polímero biodegradable. Por lo tanto, la invención se dirige además al proceso de la invención, que se caracteriza porque la matriz de las nanopartículas es un material particulado inorgánico tal como sílice, sílice de superficie modificada o un polímero biocompatible, preferiblemente un polímero biodegradable.

El término "biocompatible" según se usa en la presente se refiere a la exhibición de esencialmente no citotoxicidad o inmunogenicidad mientras que se encuentran en contacto con fluidos corporales o tejidos. Los términos "biocompatible" junto con "material particulado inorgánico" o "polímero orgánico" se refieren a material que es no tóxico, químicamente inerte, y sustancialmente no inmunogénico cuando se usa de manera interna en un individuo y que es sustancialmente insoluble en sangre. Según se usa en la presente, el término "polímero orgánico" se refiere a oligómeros, cooligómeros, polímeros, y copolímeros, por ejemplo, copolímeros estadísticos, en bloque, multibloques, estrella, injertados, de gradiente y combinaciones de esto. El peso molecular promedio del polímero, según se determina por cromatografía por permeación de gel, puede variar de 20,000 a 500,000. El polímero orgánico biocompatible puede ser tanto no biodegradable o preferiblemente biodegradable.

El término "biodegradable" según se usa en la presente se refiere, de manera general, a la capacidad de descomponerse por la acción de agentes biológicos. Un polímero biodegradable, según se usa en la presente, se

refiere a un polímero que se degrada o se erosiona *in vivo* para formar especies químicas más pequeñas. La degradación puede resultar, por ejemplo, mediante procesos enzimáticos, químicos y/o físicos. Los polímeros biodegradables adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos polilácticos (PLA), ácidos poliglicólicos (PGA), copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA), policaprolactonas (PLC), poliepsilon caprolactonas, copolímeros de ácido láctico y caprolactona, ácidos polihidroxibutíricos, quitosanos, poliésteres, policarbonatos, poliésteramidas, polianhídridos, poliaminoácidos, poliortoéster, poliuretanos, polianhídridos, poliacetales, polihidropiranos, poliamidas, tales como, por ejemplo, poliésteramidas o poliaminoácidos, polisacáridos policianoacrilatos, poliéterésteres, polidioxanonas, polialquilenoalquilatos y copolímeros de polietilenglicol, mezclas y copolímeros de estos y derivados de estos tales como polímeros pegilados como PEG-PLGA.

En una realización preferida de la invención la matriz de las nanopartículas que se usan en el proceso es un polímero biodegradable que es ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PLC), un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA), un copolímeros de ácido láctico y caprolactona, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, quitosano, un poliéster, un poli(orto)éster, un poliuretano, un polianhídrido, un poliactal, un polihidropirano, una poliamida, un polisacárido o un policianoacrilato, una mezcla o copolímero de estos o un derivado de estos tales como polímeros pegilados como PEG-PLGA. Por lo tanto, la invención se dirige además a un proceso, que se caracteriza porque el polímero biodegradable es ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PLC), un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA), un copolímero de ácido láctico y caprolactona, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, quitosano, un poliéster, un poliortoéster, un poliuretano, un polianhídrido, un poliactal, un polihidropirano, una poliamida, un polisacárido o un policianoacrilato, una mezcla o copolímero de estos o un derivado de estos tales como polímeros pegilados como PEG-PLGA.

De manera especial se prefiere el PGLA como polímero biodegradable. De acuerdo con esto, la invención se dirige además a un proceso que se caracteriza porque el polímero biodegradable es PLGA.

El material de recubrimiento entérico presente que se usa para producir las micropartículas en el proceso de la invención puede ser cualquier material de recubrimiento entérico que resulta adecuado para dispersar o incorporar las nanopartículas que se usan en el proceso. El material de recubrimiento entérico preferido que se usa en el proceso de la invención es acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, carboximetilcelulosa, trimelitato de acetato de celulosa, un copolímero de ácido acrílico o metacrílico y un éster acrílico o metacrílico, preferiblemente un copolímero de ácido metacrílico y un metacrilato o un éster acrilato. Por lo tanto, la invención se dirige además a una proceso que se caracteriza porque el material de recubrimiento entérico es acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, carboximetilcelulosa, trimelitato de acetato de celulosa, un copolímero de ácido acrílico o metacrílico y un éster acrílico o metacrílico, preferiblemente un copolímero de ácido metacrílico y un metacrilato o un éster acrilato. Los copolímeros de ácido metacrílico y un metacrilato o un éster acrilato se disponen comercialmente con el nombre de marca Eudragit® (Evonik Industries AG, Essen, Alemania).

Los copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato o ésteres acrilato preferibles de manera especial que se usan en el proceso de la invención son Poli(ácido metacrílico-co-metilmacrilato) (1:1) (por ejemplo, Eudragit® L 100), Poli(ácido metacrílico-co-metilmacrilato) (1:2) (por ejemplo, Eudragit® S 100), Poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato) (1:1) (por ejemplo, Eudragit® L 100-55). De acuerdo con esto, la invención se dirige además a un proceso que se caracteriza porque el copolímero de ácido metacrílico y un metacrilato o éster acrilato es (Poli(ácido metacrílico-co-metilmacrilato) (1:1), (Poli(ácido metacrílico-co-metilmacrilato) (1:2), Poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato) (1:1).

Las micropartículas que se producen mediante el proceso de la invención tienen un tamaño medio de 1 µm a 200 µm, preferiblemente de 10 µm a 150 µm y más preferiblemente de 50 µm a 150 µm. De este modo, la invención se dirige además a un proceso, que se caracteriza porque las micropartículas tienen un tamaño medio de 1 µm a 200 µm, preferiblemente de 10 µm a 150 µm y más preferiblemente de 50 µm a 150 µm.

De manera ventajosa, los parámetros en la etapa de secado por aspersión del proceso de la invención se seleccionan y se controlan de una manera que se conoce en la técnica en cuanto a que la temperatura del producto que se seca nunca se encuentra por encima de la temperatura de transición vítrea de las nanopartículas, preferiblemente, al menos 1 °C por debajo, y más preferiblemente, al menos 5 °C por debajo de la temperatura de transición vítrea de las nanopartículas. La temperatura del producto puede calcularse mediante modelado de dinámica de fluidos computacional que se basa en geometría del dispositivo y estudios cinéticos del proceso de evaporación en las gotas que se secan (por ejemplo, sobre la base de experimentos de secado de gotas por separado), que se rastrean por cámaras infrarrojas, o se estiman a partir de la temperatura en la salida de la cámara de secado. De este modo, la invención se dirige además a un proceso que se caracteriza porque la temperatura del producto que se seca nunca se encuentra por encima de la temperatura de transición vítrea de las nanopartículas, preferiblemente al menos 1 °C por debajo, y más preferiblemente, al menos 5 °C por debajo de la temperatura de transición vítrea de las nanopartículas.

Los parámetros que pueden seleccionarse y variarse durante el proceso de secado por aspersión para alcanzar la temperatura del producto conveniente y así como también el efecto de tales parámetros en la temperatura del producto se conocen bien en la técnica e incluyen, a saber, la clase y/o composición del solvente, las concentraciones del

material de partida, las tasas de flujo de los materiales que se inyectan así como también del gas de secado, la temperatura del aire de entrada y la humedad del aire de entrada.

- 5 El término “temperatura de transición vítrea” se refiere, de manera general, a la temperatura bajo la cual polímeros amorfos se someten a una transición a partir de un líquido amorfo viscoso, gomoso a un sólido amorfo vítreo quebradizo. Una temperatura de transición vítrea según se usa en la presente se refiere a una temperatura de transición vítrea de punto intermedio que se obtiene cuando la temperatura se eleva a una tasa de calentamiento de 10 a 20 °C por minuto usando un calorímetro de barrido diferencial (DSC).

Los ejemplos explican la invención sin limitarse a esta.

10 Análisis de tamaño de partícula de nanopartículas

- 15 Las mediciones del tamaño de partícula se realizan usando Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) aplicando difusión dinámica de luz (DLS). Usando análisis de acumulativos, el z-promedio (diámetro de partícula armónico ponderado por intensidad; z-av) y el índice de polidispersidad (estimador de la amplitud de distribución de tamaño de partícula; PDI) se calcularon de acuerdo con ISO13321 e ISO22412, usando una viscosidad de 0,8872 mPas (a 25 °C) y un índice refractivo de 1,330. Cada muestra se equilibra a 25 °C durante 120 segundos y el análisis se realiza por triplicado.

Nanopartículas que se usan para la preparación de Micropartículas

- 20 Se usaron nanopartículas de PLGA cargada de ovoalbúmina fosforescente (Resomer® RG 503 H, Evonik) como nanopartículas modelo (PLGA-NP). Se prepararon mediante un método modificado de evaporación de solvente de doble emulsión (Blanco, M.D., et al. (1997): Development and characterization of protein-loaded poly(lactide-co glycolide) nanospheres; Eur J Pharm Biopharm 43(3): 287-294) usando alcohol de polivinilo como estabilizador y Cumarina 6 como colorante fosforescente. En una realización, el PEG-PGLA modificado se usó para preparar nanopartículas (PEG-PLGA-NP mod.) de acuerdo con el método que se describe anteriormente. Los tamaños medios de partícula de diferentes lotes se encontraron entre 150 – 300 nm.

- 25 Las nanopartículas de quitosano se prepararon mediante método de gelificación iónica (Grenha, A. (2012): Chitosan nanoparticles: a survey of preparation methods; Journal of drug targeting 20(4): 291-300). El quitosano (Chitoscience, Heppe Medical Chitosan) se disuelve en una solución ácida y se acompleja mediante, por ejemplo, solución de carboximetilcelulosa que se prepara mediante disolución de, por ejemplo, Tylose C30 (Hoechst) en agua purificada y se agrega lentamente a la fase de quitosano mientras se agita en un agitador magnético.

- 30 Las nanopartículas de sílice se preparan según se describe en el documento EP 0216278 B1 mediante hidrólisis de tetraalcoxilanos en medio acuoso-alcohólico-amoniaco, donde, en primer lugar se produce un grupo de partículas primarias y las partículas de SiO₂ que se obtienen se llevan posteriormente al tamaño de partícula conveniente mediante la medición continua de tetraalcoxilano de manera controlada que se corresponde con la extensión de la reacción. La producción de 50 g de partículas de SiO₂ que tienen un tamaño de 25 nm requiere de, por ejemplo, 1,2 l de EtOH como solubilizante, 860 ml de agua desionizada, 167 ml de tetraetil ortosilicato y 28,5 ml de 25% de solución acuosa de amoniaco.

Material de recubrimiento entérico

- 40 Los polímeros entéricos tales como Copolímeros de Ácido Metacrílico (por ejemplo, Eudragit®) pueden asperjarse como solución orgánica (por ejemplo, alcohol, acetona) para alcanzar una película constante al momento del secado. Mientras que las moléculas de polímero en solución pueden redisponearse libremente y de manera ideal para la formación de película, el uso de solventes en secado por aspersión resulta menos atractivo debido a restricciones ambientales y coste de equipamiento relacionado. Además, estudios preliminares mostraron que este método no resulta adecuado para el propósito que se pretende. A pesar de que los alcoholes son no solventes para nanopartículas poliméricas relevantes (por ejemplo, PLGA), la mezcla de nanopartículas de PLGA con una solución de Eudragit® L en etanol conduce a precipitación.

- 45 A pesar de que se pueden producir buenas películas a partir de soluciones acuosas de Eudragit®, la elevada viscosidad resulta perjudicial para la aspersión por boquilla. Además, las películas se constituyen de polímeros con grupos ácidos metacrílicos en gran medida neutralizados. Al contrario del ácido libre, las sales de Eudragit® son solubles libremente en agua purificada, libre de reguladores. Cuando se dispersan partículas que se constituyen a partir de sales de Eudragit® en medio ácido, estas comenzarán inmediatamente a inflamarse, formando masas de tipo gel pegajosas antes de la protonación de los grupos metacrilatos por el medio, lo que detiene el proceso de disolución.

- 50 El procesamiento sin solventes orgánicos resulta posible mediante el uso de dispersiones acuosas de Eudragit® que se estabilizan electrostáticamente mediante desprotonación parcial de grupos metacrilatos. Al secar el recubrimiento, las partículas de Eudragit® se mantienen eventualmente juntas mediante fuerzas capilares pero se necesita coalescencia de partículas para formar una película cerrada. Por lo tanto, siempre se agrega un plastificante a las suspensiones de aspersión. Sin embargo, un plastificante podría facilitar también la coalescencia de nanopartículas encapsuladas durante el proceso y almacenamiento del producto mediante la reducción de la temperatura de

transición vítrea del PLGA-NP (Kranz, H., et al. (2000): Physicomechanical properties of biodegradable poly(D,L-lactide) and poly(D,L-lactide-coglycolide) films in the dry and wet states; Journal of Pharmaceutical Sciences 89(12): 2899-2605). Por lo tanto, se prefiere una formulación libre de plastificante.

- 5 Se ha demostrado que la adición de plastificante puede evitarse cuando el polímero entérico que se dispersa en un solvente acuoso se neutraliza parcialmente en una medida que conduce a que la dispersión acuosa del polímero entérico se convierta en una dispersión coloidal de este según se demuestra a continuación.

10 Usando Eudragit® L como un polímero entérico, se evaluaron dispersiones acuosas de aspersión que tenían diferentes grados de neutralización (DN). El término "grado de neutralización" o "DN" de un polímero según se usa en la presente se refiere a la relación molar del NH₃ que se agrega con respecto a los grupos de ácido carboxílico de polímero totales que se presentan en la solución.

15 Las dispersiones de Eudragit® parcialmente neutralizadas con un DN del 6% o el 15% y una solución de Eudragit® clara, viscosa con un DN del 70% se preparó al suspender Eudragit® en agua purificada y agregar la cantidad adecuada de solución de amoníaco 1M gota a gota bajo agitación para rendir una concentración de 100 mg/mL de Eudragit®.

20 Para preparar una dispersión de Eudragit® L con un grado de neutralización del 6%, se dispersan 2,5 g de Eudragit® L 100 en 20 mL de agua purificada mediante agitación magnética. Después de 5 minutos de agitación, se agregan 0,85 mL de amoníaco 1 N gota a gota con una bomba de jeringa durante 10 min. La dispersión se diluye con agua purificada a 25,0 g y se agita durante 60 min para rendir una dispersión blanca leche homogénea del 10% (w/w) de Eudragit® sin partículas o masas visibles. El pH de la dispersión es 5,56, de este modo, se encuentra por debajo del umbral de solubilidad de Eudragit® L (pH 6,0).

25 Para preparar una dispersión de Eudragit® L con un grado de neutralización del 15%, se dispersan 2,5 g de Eudragit® L 100 en 20 mL de agua purificada mediante agitación magnética. Después de 5 minutos de agitación, se agregan 2,11 mL de amoníaco 1 N gota a gota con una bomba de jeringa durante 10 min. La dispersión se diluye con agua purificada a 25,0 g y se agita durante 60 min para rendir una dispersión blanca leche homogénea del 10% (w/w) de Eudragit® sin partículas o masas visibles. El pH de la dispersión es 5,88, de este modo, se encuentra por debajo del umbral de solubilidad de Eudragit® L (pH 6,0).

30 Para preparar una solución de Eudragit® L con un grado de neutralización del 70%, se dispersan 2,5 g de Eudragit® L 100 en 10 mL de agua purificada mediante agitación magnética. Después de 5 minutos de agitación, se agregan 9,85 mL de amoníaco 1 N gota a gota con una bomba de jeringa durante 10 min. La dispersión se diluye con agua purificada a 25,0 g y se agita durante 60 min para rendir una dispersión blanca leche homogénea del 10% (w/w) de Eudragit® L. El pH de la dispersión es 6,09, de este modo, se encuentra por debajo del umbral de solubilidad de Eudragit® L (pH 6,0). Las dispersiones de materiales de recubrimiento entérico adicionales se preparan de una manera similar al calcular la cantidad de base que se necesita para un DN específico a partir del valor ácido del material de recubrimiento entérico (que se proporciona normalmente como mg de KOH por g de polímero o similar).

35 Preparación de Micropartículas (descripción general)

40 Los alimentos para aspersión se prepararon al mezclar suspensiones de nanopartículas de PLGA con dispersiones de Eudragit® parcialmente neutralizadas para rendir un contenido sólido total de 55-80 mg/g de alimento para aspersión. Con fines de valoración, equivalentes en volumen a 200 mg de sustancia seca se secaron con un secador por aspersión a escala de laboratorio (4M8-TriX, ProCepT, Zelzate, Belgium) usando una tasa de alimentación de 6 mL/min, una boquilla de doble flujo de 0,4 mm con flujo de aire de atomización de 20 L/min, temperatura de entrada de 80±2 °C, flujo de aire de secado de 400 L/min, flujo de aire de refrigeración de 150 L/min, y 32-38 °C de temperatura de salida. Como el PGLA tiene una temperatura de transición vítrea baja (44-48 °C para RG 503 H), se prefiere una temperatura de salida baja para evitar la deformación o aglomeración de nanopartículas. Los experimentos se realizaron a 20-22 °C de temperatura ambiente y con el 51-60% de humedad relativa. Las micropartículas tienen una composición final según se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición de micropartículas entéricas que se preparan mediante secado por aspersión

Componente	Porcentaje de masa (masa seca) de formulación final
Eudragit® L 100	90%
PLGA-NP	10%

Micropartículas adicionales se preparan de manera análoga y tienen la composición según se brinda en la Tabla 2:

Tabla 2: Composición de micropartículas entéricas que se preparan mediante secado por aspersión

Ejemplo	Componente	Porcentaje de masa (masa seca) de formulación final
1	Eudragit® L 100	80%
	PLGA-NP	20%
2	Eudragit® S 100	90%
	PLGA-NP	10%
3	Eudragit® L 100 D-55	80%
	PLGA-NP	20%
4	Eudragit® L 100	90%
	PEG-PLGA-NP Mod.	10%
5	Eudragit® L 100 D-55	90%
	Quitosano-NP	10%
6	Eudragit® L 100 D-55	90%
	Sílice-NP	10%

5 De manera alternativa, las micropartículas pueden prepararse mediante secado por aspersión de manera conjunta. Para este proceso, una suspensión de nanopartícula de PLGA y una dispersión de Eudragit® parcialmente neutralizada se alimentan por separado al dispositivo de atomización y se secan por aspersión bajo condiciones adecuadas según se describe anteriormente.

10 Las formulaciones se evaluaron en cuanto a viabilidad con respecto a producir suspensiones homogéneas en medios ácidos mediante agitación a mano, agitación vortex y baño de ultrasonidos. El tamaño de nanopartículas antes del procesamiento y después de la liberación en regulador fosfato salino de pH 6,8 se determinó mediante dispersión dinámica de luz para identificar posible aglomeración (Tabla 3).

15 Tabla 3: Propiedades de formulaciones de micropartículas entéricas que liberan nanopartículas preparadas a partir de Eudragit® L 100 con diferentes grados de neutralización. El significado de los símbolos para la capacidad de dispersión de las micropartículas entéricas en HCl: “++”: de fácil dispersión mediante agitación o agitación vortex; “+”: se puede dispersar mediante baño de ultrasonidos; “-”: no se puede dispersar

Grado de neutralización	Porcentaje de masa PLGA-NP	Capacidad de dispersarse en HCL 0,1 M	Z-av	PDI
Antes del secado por aspersión			217 nm	0,26
6%	10%	++	379 nm	0,39
6%	20%	++	655 nm	0,55
15%	10%	+	257 nm	0,26

15%	20%	+	290 nm	0,34
15%	33%	+	1847 nm	0,60
70%	10%	-	259 nm	0,24
70%	20%	-	229 nm	0,23
70%	33%	-	484 nm	0,57

5 Según se muestra en la Tabla 3, las formulaciones con DN del 6% liberaron solo nanopartículas aglomeradas, mientras que las micropartículas entéricas que se prepararon con DN del 70% se sometieron a gelificación y aglomeración en medio ácido. Las formulaciones con DN del 15% y un contenido de nanopartícula del 10% (m/m) liberan NP a pH 6,8 con una distribución de tamaño similar con respecto al NP sin tratar (Tabla 3). Esto indica que el método propuesto no altera el perfil de producto diana del NP encapsulado. Además, estas formulaciones pueden dispersarse de manera homogénea en HCl 0,1 M y como tal resultan adecuadas como forma de dosificación extemporánea para reconstitución en medio ácido antes de la administración.

10 Las micrografías por barrido electrónico muestran que el DN del 6% no conduce a una película cerrada según se revela mediante los espacios negros entre partículas de Eudragit® individuales (Fig. 1A). De manera sorprendente, al aumentar el DN al 15% las partículas se encuentran ahora completamente cerradas, lo que sugiere una película cerrada y una matriz superior para la protección y espaciado de nanopartículas de PLGA encapsuladas (Fig. 1B).
 15 Partículas entéricas que se preparan a partir de soluciones acuosas de Eudragit® (DN al 70%) exhiben una superficie suave a partir de la formación de película (Fig. 1C; las arrugas son artefactos de medición que se originan mediante la contracción de las partículas bajo el haz electrónico).

20 En un ejemplo, se prepararon micropartículas entéricas a partir de PEG-PLGA-NP modificado y Eudragit® L 100 usando DN al 30%. La formulación se caracterizó según se describe anteriormente. Las micropartículas podrían reconstituirse de manera homogénea en HCl 0,1 M, mientras que el PEG-PLGA-NP se liberó a pH 6,8 con un aumento aceptable del tamaño medio de partícula y solo una ampliación menor de la distribución de tamaño de partícula (Tabla 4).

Tabla 4: Propiedades de formulaciones de micropartículas entéricas que liberan nanopartículas preparadas a partir de Eudragit® L 100 y PEG-PLGA-NP modificado.

Grado de neutralización	Capacidad de dispersarse en HCL 0,1 M	Z-av	PDI
Antes del secado por aspersión		230 nm	0,13
30%	+	325 nm	0,19

25 Liberación *in-vitro* de NP a partir de micropartículas entéricas

30 Para estudiar las propiedades entéricas de la formulación, se dispersaron 20 mg de micropartículas entéricas de manera homogénea en 10 mL de HCl 0,1 N. El tamaño medio de partículas se midió mediante difusión dinámica de luz mientras se aumentaba el pH de manera gradual mediante la adición de NaOH. Según se esperaba, el tamaño de partícula disminuyó drásticamente por encima de pH 6, lo que indica la disolución de las micropartículas entéricas y la liberación de las nanopartículas de PLGA (véase Fig. 2 que muestra la valoración de pH vs. tamaño de partícula de micropartículas entéricas que liberan nanopartículas preparadas con DN al 15%).

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de micropartículas entéricas que comprenden nanopartículas, en el que las nanopartículas comprenden una matriz y un ingrediente activo, tal proceso comprende (i) secado por aspersión de una suspensión de las nanopartículas en una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico o (ii) secado por aspersión de manera conjunta de una suspensión de nanopartículas y una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico.
2. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende las etapas
- (a) preparar una dispersión acuosa que comprende un material de recubrimiento entérico;
- (b) ajustar el pH de la dispersión acuosa que se prepara mediante la etapa (a) a un pH ligeramente por debajo del umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico para producir una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico;
- (c) mezclar las nanopartículas con la dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (b) para producir una suspensión de las nanopartículas en tal dispersión coloidal;
- (d) secar por aspersión la dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (c).
3. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende las etapas
- (a) preparar una dispersión acuosa que comprende un material de recubrimiento entérico;
- (b) ajustar el pH de la dispersión acuosa que se prepara mediante la etapa (a) a un pH ligeramente por debajo del umbral de solubilidad del material de recubrimiento entérico para producir una dispersión coloidal del material de recubrimiento entérico;
- (c) preparar una suspensión acuosa que comprende las nanopartículas;
- (d) secar por aspersión de manera conjunta la dispersión coloidal que se prepara mediante la etapa (b) junto con la suspensión acuosa que se prepara mediante la etapa (c).
4. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 2 o 3, caracterizado porque la dispersión coloidal que se obtiene en la etapa (b) tiene un grado de neutralización (DN) del 5 al 40%, preferiblemente, del 1 al 30%, más preferiblemente, del 12 al 25% y de mayor preferencia de alrededor del 15%.
5. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 2 o 3, caracterizado porque el pH se ajusta con un agente elevador de pH, preferiblemente con NaOH, KOH, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, carbonato de amoníaco, bicarbonato de amonio, o NH_3 , más preferiblemente con NH_3 .
6. Proceso de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque las nanopartículas que se usan en el proceso tienen un tamaño medio de 20 nm a 1000 nm, preferiblemente de 100 nm a 500 nm, y más preferiblemente de 200 nm a 300 nm.
7. Proceso de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la matriz de las nanopartículas consiste de un material particulado inorgánico biocompatible tal como sílice, sílice de superficie modificada o un polímero orgánico biocompatible, preferiblemente un polímero biodegradable.
8. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 7, caracterizado porque el polímero biodegradable es ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), policaprolactona (PLC), un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA), un copolímero de ácido láctico y caprolactona, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, quitosano, un poliéster, un poliortoéster, un poliuretano, un polianhídrido, un poliactal, un polihidropirano, una poliamida, un polisacárido o un policianoacrilato, mezclas o copolímeros de estos o un derivado de estos tales como polímeros pegilados como PEG-PLGA
9. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizado porque el polímero biodegradable es PLGA.
10. Proceso de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el material de recubrimiento entérico es acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, carboximetilcelulosa, trimelitato de acetato de celulosa, un copolímero de ácido acrílico o metacrílico y un éster acrílico o metacrílico, especialmente un copolímero de ácido metacrílico y un metacrilato o un éster acrilato.
11. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 10, caracterizado porque el copolímero de ácido metacrílico y un metacrilato o éster de acrilato es Poli(ácido metacrílico-co-metil metacrilato) (1:1), Poli(ácido metacrílico-co-metilmetacrilato) (1:2), Poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato) (1:1).

12. Proceso de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque las micropartículas tienen un tamaño medio de 1 μm a 200 μm , preferiblemente de 10 μm a 150 μm y más preferiblemente de 50 μm a 150 μm .

5 13. Proceso de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la temperatura del producto durante el proceso de secado por aspersión se encuentra por debajo de la temperatura de transición vítrea de las nanopartículas.

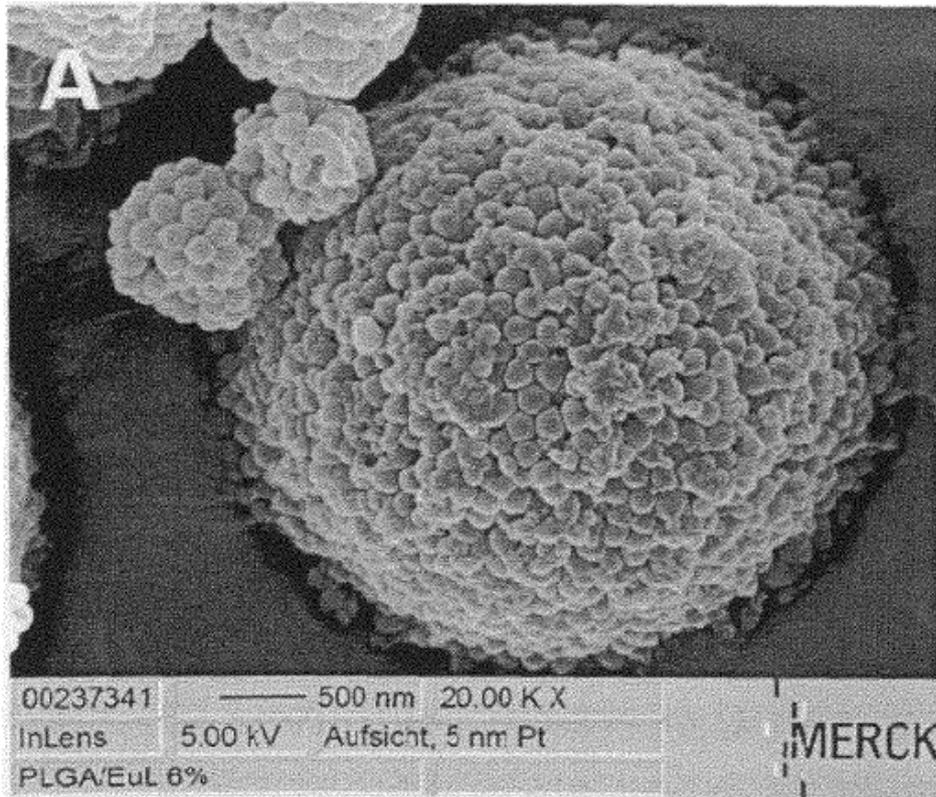


Figura 1A

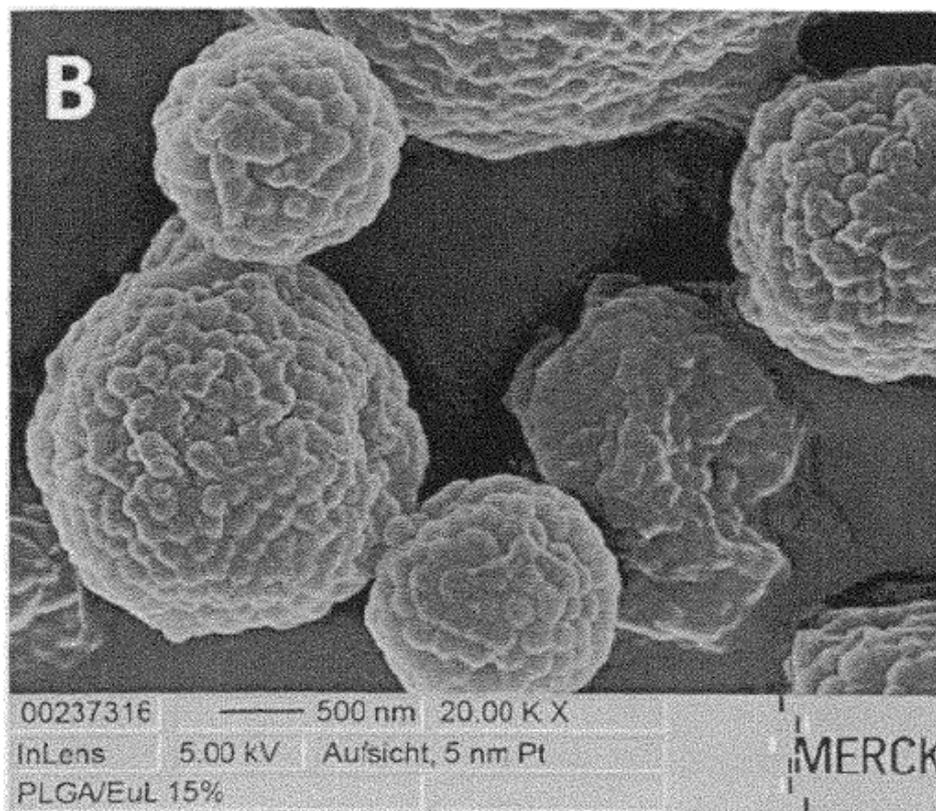


Figura 1B

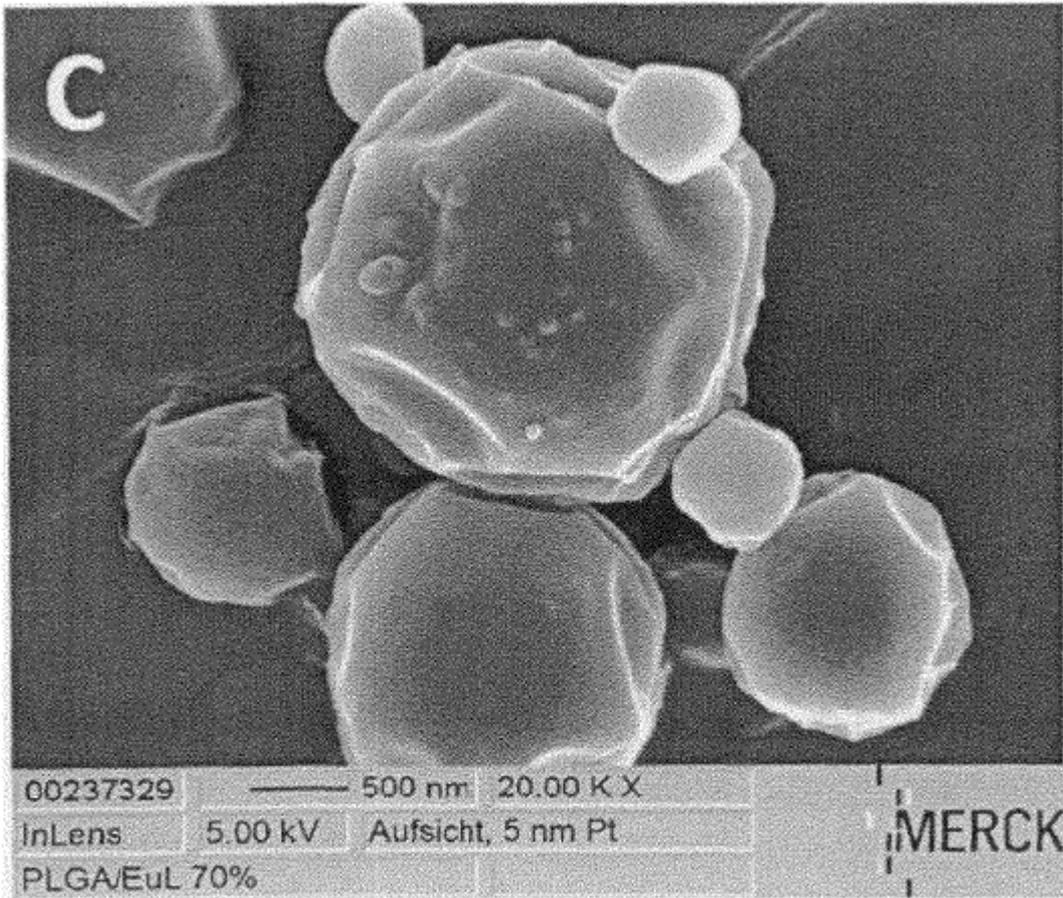


Figura 1C

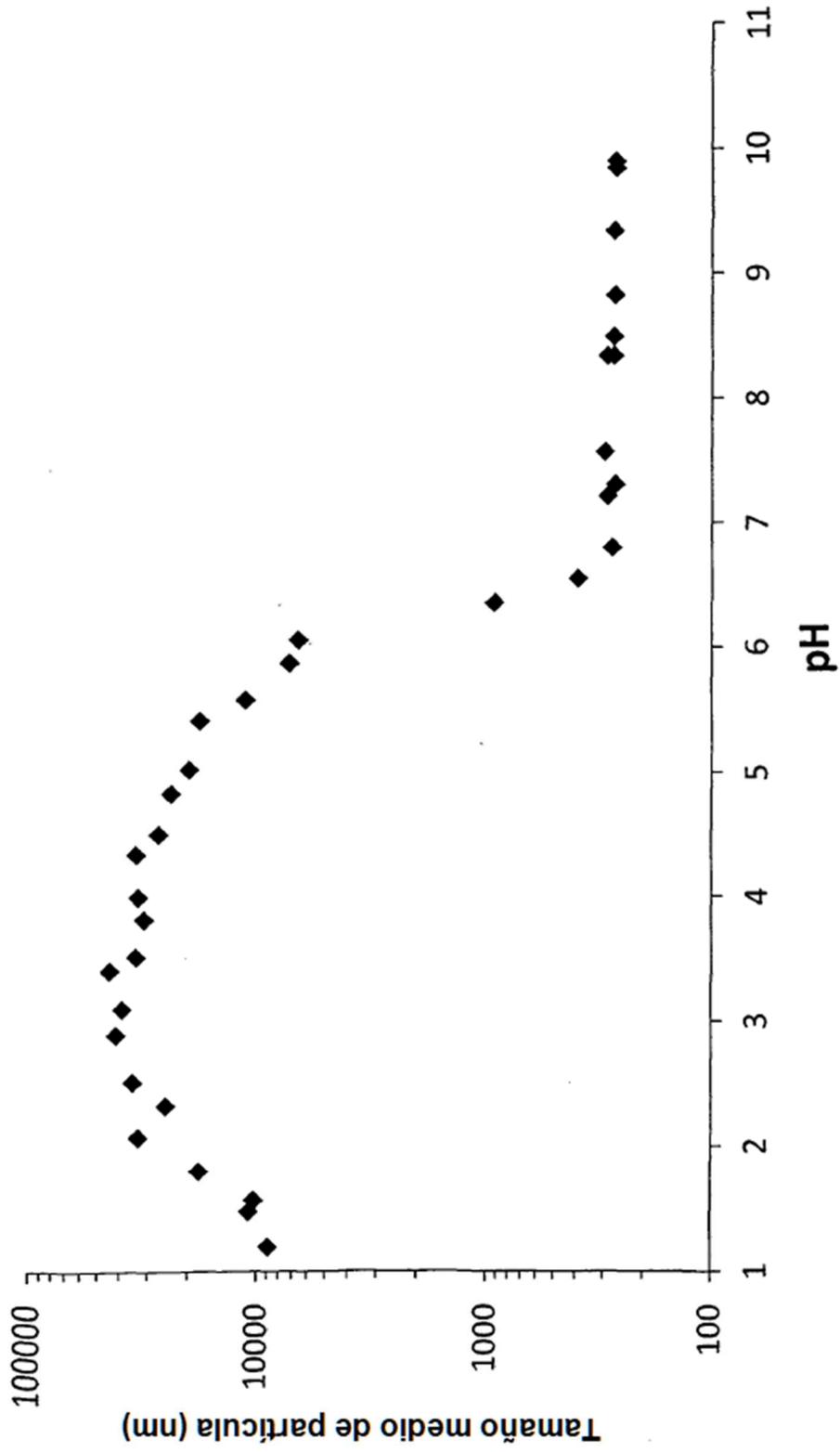


Figura 2