

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 944 558**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)

C08J 3/16 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2020** **PCT/EP2020/076853**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2021** **WO21063813**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2020** **E 20781469 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023** **EP 3962464**

54 Título: **Proceso de preparación de nanopartículas en forma de polvo que comprenden un poliéster biorreabsorbible**

30 Prioridad:

01.10.2019 EP 19200713

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2023

73 Titular/es:

EVONIK CORPORATION (100.0%)
2 Turner Place
Piscataway, NJ 08854, US

72 Inventor/es:

FECHER, DAVID;
OPERTI, MARIA CAMILLA;
JABER, RIMA;
ENGEL, ANDREA;
GRIMM, SILKO y
YANG, MIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 944 558 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

Proceso de preparación de nanopartículas en forma de polvo que comprenden un poliéster biorreabsorbible

5 Campo de la invención

La invención se encuentra en el campo de procesos de preparación de nanopartículas, que comprenden al menos un poliéster biorreabsorbible, en forma de polvo, mediante emulsión-extracción de disolvente o emulsión-evaporación de disolvente y aplicación de ultrasonidos.

10

Antecedentes

El documento WO2004/026452A1 describe un procedimiento y una celda de flujo continuo para el tratamiento continuo de composiciones de flujo libre por medio de ultrasonidos. El procedimiento emplea una celda de flujo continuo de sonido ultrasónico, que comprende un tubo de vidrio cilíndrico a través del cual se puede transportar un fluido de emulsión. El tubo de vidrio cilíndrico se inserta en un manto de acero, en el que un espacio abierto se llena con agua a presión en el intervalo de 2 a 20 bares como transductor ultrasónico. El transductor ultrasónico se excita por medio de un generador de alta frecuencia (sonotrodo) para la transmisión de las ondas de sonido indirectamente a través del transductor ultrasónico a un fluido pasante. En el ejemplo 1, una poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) al 5% en peso en diclorometano (DCM) y una solución de albúmina de suero bovino (BSA) al 10% en peso en tampón de fosfato acuoso se combinan en una corriente conjunta y se hacen pasar a través de una celda de flujo continuo con un tubo de vidrio de 50 cm de longitud y 2 mm de diámetro interno bajo sonido ultrasónico. Se genera una emulsión de agua en aceite con un diámetro medio de las gotas de 0,62 a 1,37 μm . Se menciona que las emulsiones fueron estables durante > 30 min y, por lo tanto, en general serían adecuadas para su posterior procesamiento en microesferas. El generador de alta frecuencia tiene una potencia de salida al 100% de 30 a 35, preferentemente de 32 W. El documento WO2004/026452A1 utiliza una celda de flujo continuo de sonido ultrasónico, que comprende un tubo de vidrio cilíndrico con una zona de sonicación con una potencia de entrada del transductor de ultrasonido de 51,4 W calculados por cm^3 de la corriente conjunta de fase dispersa y continua.

El documento WO2015/181138A1 describe nanopartículas de fosfato de calcio de varias capas con un diámetro en el intervalo de 10 a 300 nm y un proceso para preparar las nanopartículas. Para la formación de las emulsiones de agua en aceite y de agua en aceite en agua, se realizó sonicación (ultrasónica) con un instrumento Hielscher UP50H, sonotrodo MS2, amplitud del 70%, pulso 0,7, durante 20 s.

Freitas S. et al. (European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 61 (2005) 181-187) describe la emulsificación ultrasónica de flujo continuo combinada con micromezclado estático para la producción aséptica de microesferas mediante extracción de disolvente. Se prepararon partículas de PLGA (RESOMER® RG 503 H) a partir de emulsiones de agua en aceite en agua ($W_1/O/W_2$) en un proceso de extracción/evaporación de disolvente. Los tamaños de partícula de las gotas en la emulsión primaria (W_1/O) fueron de 0,63 $\pm$ 0,03 μm y los tamaños de partícula en la emulsión doble ($W_1/O/W_2$) de 14,8 μm o superiores. Freitas utilizó una celda de flujo continuo de sonido ultrasónico (Dmini250, Dr. Hielscher, Teltow, Alemania) que comprendía un tubo de vidrio cilíndrico con una zona de sonicación con una potencia de entrada calculada del transductor de ultrasonido de 48,2 W calculados por cm^3 de la corriente conjunta de fase dispersa y continua.

Freitas S. et al. (Ultrasonics Sonochemistry 13 (2006) 76 -85) describe la emulsificación ultrasónica continua libre de contacto y contaminación, una herramienta útil para el desarrollo y la producción farmacéutica. Se prepararon partículas de PLGA (RESOMER® RG 503 H) a partir de emulsiones de aceite en agua (O/W) en un proceso de extracción/evaporación de disolvente. Los tamaños medios de partícula de PLGA preparada en diferentes condiciones variaron de 0,49 a 0,60 $\pm$ 0,02 μm . Freitas utilizó una celda de flujo continuo de sonido ultrasónico, que comprendía un tubo de vidrio cilíndrico (diámetro interno de 2 mm) con una zona de sonicación con una potencia de entrada del sonotrodo (24 kHz, UIP250, Dr. Hielscher) de 51,4 W calculados por cm^3 de la corriente conjunta de fase dispersa y continua.

Dördelmann G. (Dissertation (2015) Universidad de Duisburgo, Facultad de Química, Essen, Alemania) describe nanopartículas de fosfato de calcio combinadas con polímeros biodegradables tales como materiales compuestos para el transporte de principios activos y material de sustitución ósea. Dördelmann utiliza una celda de flujo continuo de sonido ultrasónico, que comprende un tubo de vidrio cilíndrico con una zona de sonicación con una potencia de entrada del sonotrodo de 51,4 W calculados por cm^3 de la corriente conjunta de fase dispersa y continua. Dördelmann utiliza el dispositivo ultrasónico para la homogeneización de una preemulsión W/O de nanopartículas de fosfato de calcio en una suspensión acuosa y polímeros biodegradables en una solución orgánica. La fase dispersa no contenía material polimérico biodegradable. Se recogieron nanogotas homogeneizadas de suspensión acuosa de fosfato de calcio en una solución de PLGA orgánica y las nanopartículas se prepararon posteriormente mediante precipitación rápida en una fase de etanol. El caudal máximo fue de 3,3 ml/min y se describe un máximo de 50 mg/min de nanopartículas resultantes.

65

Sumario de la invención

Existe una necesidad técnica de procesos para proporcionar nanopartículas, que comprenden poliésteres biorreabsorbibles, en forma de polvos finos. Por lo tanto, la invención se refiere a un proceso para preparar nanopartículas, que comprenden un poliéster biorreabsorbible, en forma de polvo con un tamaño de partícula promedio Z , D_z , en el intervalo de 1 a 450 nm, preferentemente de 10 a 300 nm, de la forma más preferida de 50 a 200 nm, con un índice de polidispersidad (PDI) en el intervalo de 0,01 a 0,5, preferentemente de 0,01 a 0,4, de la forma más preferida de 0,05 a 0,38, de un poliéster biorreabsorbible mediante emulsión-extracción de disolvente o emulsión-evaporación de disolvente y aplicación de sonido ultrasónico tal como se reivindica y describe en el presente documento. Los inventores han descubierto que uno de los factores clave de su invención para obtener nanopartículas de tamaño comparativamente pequeño es el paso de la corriente conjunta de una fase polimérica dispersa y una fase continua a través de una celda de flujo continuo de sonido ultrasónico bajo sonicación con una potencia de entrada de 20 a 50, preferentemente de 27 a 45 W por cm^3 de corriente conjunta. En contraste con los hallazgos presentes, se hubiera esperado más bien de la enseñanza de Freitas et al. (2006), en la que se había utilizado una potencia de entrada calculada de 51,4 W/ cm^3 , que una potencia de entrada más baja daría lugar a partículas más grandes con un diámetro de 500 nm o superior. Sorprendentemente, según la presente invención se obtienen partículas de poliéster biorreabsorbibles más pequeñas, que comprenden opcionalmente principio(s) activo(s) farmacéutico(s), tal como se desea para muchos tipos de aplicaciones tales como la administración parenteral y oral de principios activos.

Detalles de la invención

La invención se refiere a un proceso de preparación de nanopartículas, que comprenden al menos un poliéster biorreabsorbible, en forma de polvo con un tamaño de partícula promedio Z , D_z , en el intervalo de 1 a 450 nm, preferentemente de 10 a 300 nm, de la forma más preferida de 50 a 200 nm, con un índice de polidispersidad PDI en el intervalo de 0,01 a 0,5, preferentemente de 0,01 a 0,4, de la forma más preferida de 0,05 a 0,38, por emulsión-extracción de disolvente o emulsión-evaporación de disolvente y aplicación de ultrasonidos que comprende las etapas a) a f):

a) proporcionar una fase orgánica (OP), que comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S1, que comprende uno o más disolventes orgánicos, que comprende del 0,1 al 55, preferentemente del 0,4 al 50% en peso del poliéster biorreabsorbible, en un primer recipiente.

El primer recipiente puede ser, por ejemplo, un vaso de precipitados, un recipiente de alimentación o un tanque de almacenamiento.

b) proporcionar una fase acuosa (AP), que comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S2, que comprende agua y un agente estabilizante de la emulsión, en un segundo recipiente.

El segundo recipiente puede ser, por ejemplo, un vaso de precipitados, un recipiente de alimentación o un tanque de almacenamiento.

c) proporcionar corrientes de la fase orgánica (OP) y de la fase acuosa (AP) y unir las corrientes en una corriente conjunta.

Las corrientes separadas de la fase orgánica (OP) procedente del primer recipiente y de la fase acuosa (AP) procedente del segundo recipiente normalmente se pueden proporcionar a través de mangueras o tubos impulsadas, por ejemplo, por medio de dispositivos de bombeo. También es posible la aplicación de otras fuerzas impulsoras tales como la simple gravedad, presión o vacío. Las corrientes separadas pueden unirse posteriormente antes de o en la zona de entrada de la celda de flujo continuo de sonido ultrasónico. Las corrientes separadas pueden unirse, por ejemplo, por medio de una conexión de tubo común (conexión en T o Y) o, por ejemplo, en una celda de un dispositivo de premezclado previo en la que las corrientes se unen y, opcionalmente, se premezclan.

d) hacer pasar la corriente conjunta a través de una celda de flujo continuo de sonido ultrasónico bajo sonicación con una potencia de entrada de 20 a 50, preferentemente de 27 a 45 W por cm^3 de corriente conjunta, para dar como resultado una emulsión que surge en la salida de la celda de flujo continuo de sonido ultrasónico.

La potencia de entrada en W por cm^3 de corriente conjunta se calcula de la forma siguiente:

$$\text{Potencia de entrada} = \frac{P}{V_s} = \frac{4P}{ID^2 \pi * l}$$

siendo P la potencia generada en el instrumento

siendo V_s el volumen dentro del campo de sonicación (que se calcula a partir del diámetro interno (ID) y la longitud (l) de la zona de sonicación del tubo)

e) eliminación de los disolventes o la(s) mezcla(s) de disolventes S1 y S2 mediante evaporación o mediante el mezclado de la emulsión con una cantidad en exceso de una fase de extracción (EP) acuosa para formar una fase combinada que da como resultado la eliminación del disolvente o la mezcla de disolventes S1 de la emulsión y la formación de nanopartículas del poliéster biorreabsorbible,

f) obtener las nanopartículas que comprenden el poliéster biorreabsorbible a partir de la fase evaporada o la fase de extracción combinada por concentración y secado para obtener un polímero en polvo con un tamaño de partícula medio Z_d , en el intervalo de 1 a 450 nm, preferentemente de 10 a 300 nm, de la forma más preferida de 50 a 200 nm, con un valor de PDI en el intervalo de 0,01 a 0,5, preferentemente de 0,01 a 0,4, de la forma más preferida de 0,05 a 0,38.

Poliéster biorreabsorbible

En la etapa a) se proporciona una fase orgánica (OP), que comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S1, que comprende del 0,1 al 55, preferentemente del 0,4 al 50, de la forma más preferida del 0,5 al 25% en peso del poliéster biorreabsorbible.

El término "biorreabsorbible" en "poliéster biorreabsorbible" significa que dicho poliéster, que es preferentemente un polímero a base de ácido láctico o lactida y que después de implantarlo o inyectarlo en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal entra en contacto con los fluidos corporales, se descompone en oligómeros en una reacción hidrolítica lenta. Los productos finales de la hidrólisis, tales como ácido láctico o ácido glicólico, se metabolizan dando dióxido de carbono y agua. Otras expresiones intercambiables para el término "poliéster biorreabsorbible" que se utilizan a menudo son "poliéster resorbible", "poliéster reabsorbible", "poliéster biodegradable" o "poliéster adsortivo".

El poliéster biorreabsorbible puede seleccionarse de entre poliortoésteres, polilactidas, polidioxanonas, policaprolactonas, poli(carbonatos de trimetilo), poliglicolidas, poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(lactida-co-caprolactona), poli(lactida-co-carbonato de trimetilo), poli(lactida-co-poli(etilenglicol)) y cualquier mezcla de los mismos. Preferentemente, el poliéster biorreabsorbible se selecciona de entre poliortoésteres, poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) o mezclas de los mismos.

Principio activo farmacéutico

La fase orgánica (OP) o la fase acuosa (AP) o ambas pueden comprender un principio activo farmacéutico.

El principio activo farmacéutico puede seleccionarse de entre los grupos de analgésicos, antibióticos o antiinfecciosos, anticuerpos, antiepilépticos, antígenos de origen vegetal, antirreumáticos, derivados de bencimidazol, betabloqueantes, fármacos cardiovasculares, quimioterapéuticos, fármacos del SNC, glucósidos digitálicos, fármacos gastrointestinales, por ejemplo inhibidores de la bomba de protones, combinaciones de inhibidores de la bomba de protones con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), enzimas, hormonas, extractos naturales líquidos o sólidos, oligonucleótidos, ADN, ARN, ARNm, ARNpi, Protacs (quimera dirigida a la proteólisis), hormonas peptídicas, bacterias terapéuticas, péptidos, proteínas, fármacos de urología y vacunas, incluidas las formas de sal, tales como aspartatos o clorhidratos. Son adecuados, por ejemplo, diclofenaco o ritonavir, incluidas sus formas de sal (por ejemplo, diclofenaco sódico).

Celda de flujo continuo de sonido ultrasónico

La celda de flujo continuo de sonido ultrasónico comprende un tubo de vidrio cilíndrico con una zona de sonicación a través del cual se transporta el fluido de emulsión, que se inserta en un manto de acero, en la que hay un espacio abierto entre el tubo de vidrio y el manto de acero, en la que el espacio se llena con un líquido a presión, preferentemente agua, de 5 a 15, preferentemente de 8 a 12 bares como transductor ultrasónico, en la que el transductor ultrasónico se excita por medio de un generador de alta frecuencia adjunto de 18 a 22 kHz, preferentemente 20 kHz (sonotrodo) para la transmisión de las ondas sonoras, en la que el generador de alta frecuencia tiene una potencia de salida de 1 a 200 W, preferentemente de 80 a 110 W.

La sección del tubo de vidrio cilíndrico en el que la corriente conjunta de fase orgánica (OP) y fase acuosa (AP) se trata con ultrasonido desde el sonotrodo a través del manto de vidrio y el transductor ultrasónico en d) se denomina zona de sonicación. El tubo de vidrio cilíndrico es generalmente más largo que la zona de sonicación.

La zona de sonicación del tubo de vidrio cilíndrico puede tener una longitud de 150 a 250, preferentemente de 180 a 220 mm y un diámetro interno de 2,0 a 6,5, preferentemente de 3,5 a 5,5 mm. El espesor de la pared de vidrio puede ser de 0,5 a 2 mm, preferentemente de 0,8 a 1,5 mm.

El tubo cilíndrico también puede ser de plástico rígido, metal o cualquier otro material capaz de transferir energía.

El tiempo de residencia de la corriente conjunta en la zona de sonicación de la celda de flujo continuo de sonido ultrasónico puede ser de 0,5 a 80, preferentemente de 2 a 50 segundos.

El caudal de la corriente conjunta en la celda de flujo continuo de sonido ultrasónico puede ser de 2 a 200, preferentemente de 4 a 40 ml/min.

5 Emulsión de aceite en agua (O/W)

En d), se puede formar una emulsión de aceite en agua (O/W) (final).

10 En este caso, en la etapa c) las corrientes de la fase orgánica (OP) y de la fase acuosa (AP) se pueden proporcionar a caudales de 0,5 a 50, preferentemente de 1 a 10 ml/min de fase orgánica (OP) y de 1,5 a 150, preferentemente de 3 a 30 ml/min de fase acuosa (AP), con la condición de que el caudal de la fase acuosa (AP) sea superior al de la fase orgánica (OP), dando como resultado una emulsión de aceite en agua (O/W) en d).

15 En el caso de la emulsión de aceite en agua (O/W), la fase orgánica (OP) es una fase dispersa y la fase acuosa (AP) es una fase continua.

Emulsión de agua en aceite en agua ($W_1/O/W_2$)

20 Alternativamente, en la etapa d), se puede formar una emulsión de agua en aceite (W_1/O) primaria (intermedia), que después, antes de la etapa e), se mezcla y se emulsiona con una fase acuosa adicional (W_2), preferentemente por medio de un mezclador estático o una celda de flujo continuo de sonicación adicional, para dar una emulsión final de agua en aceite en agua ($W_1/O/W_2$). La fase de agua W_2 generalmente se añade en un volumen en exceso a la emulsión de agua en aceite (W_1/O).

25 En este caso, en la etapa c) las corrientes de la fase orgánica (OP) y de la fase acuosa (AP) se pueden proporcionar a caudales de 1,5 a 150, preferentemente de 3 a 30 ml/min de la fase orgánica (OP) y de 0,5 a 50, preferentemente de 1 a 10 ml/min de la fase acuosa (AP), con la condición de que el caudal de la fase orgánica (OP) sea superior al de la fase acuosa (AP), dando como resultado la emulsión de agua en aceite (W_1/O) primaria en d). Si se usa una celda de flujo continuo de sonicación adicional para crear la emulsión ($W_1/O/W_2$), el caudal de la fase acuosa (W_2) debe ser superior al caudal conjunto de la emulsión (W_1/O).

En el caso de la emulsión de agua en aceite (W_1/O) primaria (intermedia), la fase orgánica (OP) es una fase continua y la fase acuosa (AP) es una fase dispersa.

35 Fase orgánica (OP)

En la etapa a) se proporciona una fase orgánica (OP), que comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S1, que comprende uno o más disolventes orgánicos. La fase orgánica comprende adicionalmente del 0,1 al 55, preferentemente del 0,4 al 50% en peso de un poliéster biorreabsorbible, y se proporciona en un primer recipiente.

40 La fase orgánica (OP) puede contener un disolvente o una mezcla de disolventes S1, que es no miscible o solo parcialmente miscible con el disolvente o la mezcla de disolventes de la fase acuosa (AP).

45 El término "no miscible" significa que se forman fases separadas (OP) y (AP) en cualquier relación de mezcla, por ejemplo a 25 °C.

El término "parcialmente miscible" significa que una parte, generalmente menos del 25% o menos del 10% en peso, por ejemplo a 25 °C, del disolvente o la mezcla de disolventes S1 puede disociarse o pasar al disolvente o la mezcla de disolventes S2 de la fase acuosa (AP).

50 El disolvente o la mezcla de disolventes S1 puede comprender uno o más disolventes orgánicos, por ejemplo seleccionados de entre diclorometano (DCM), acetato de etilo (EtOAc), cloroformo, alcohol bencílico, carbonato de dietilo (DMC), dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, carbonato de propileno, acetato de isopropilo, acetato de metilo, metiletilcetona, lactato de butilo y ácido isovalérico o cualquier mezcla de los mismos. Un disolvente preferido o una mezcla de disolventes S1 preferida puede comprender EtOAc, DCM, EtOAc y DMSO o DCM y DMSO.

Por ejemplo, cuando la fase acuosa (AP) puede ser agua o puede contener desde el 90% en peso hasta el 100% de agua como disolvente S2, se puede seleccionar una mezcla de disolventes adecuada S1 de entre diclorometano (DCM), acetato de etilo (EtOAc) o dimetilsulfóxido (DMSO) y metanol, por ejemplo en una relación de 1:9 a 9:1.

60 Por ejemplo, cuando la fase acuosa (AP) puede ser agua o puede contener desde el 90% en peso hasta el 100% de agua como disolvente S2, una mezcla de disolventes adecuada S1 puede ser una mezcla de acetato de etilo (EtOAc) y dimetilsulfóxido (DMSO), por ejemplo en una relación de 1:9 a 9:1.

65 Por ejemplo, cuando la fase acuosa (AP) puede ser agua o puede contener desde el 90% en peso hasta el 100% de agua como disolvente S2, otra mezcla de disolventes S1 adecuada puede ser una mezcla de diclorometano (DCM) y

dimetilsulfóxido (DMSO), por ejemplo en una relación de 1:9 a 9:1.

La fase orgánica (OP) puede comprender un principio activo farmacéutico. La fase orgánica (OP) puede comprender hasta el 25, preferentemente del 0,1 al 15% en peso de un principio activo farmacéutico.

Fase acuosa (AP)

La fase acuosa (AP) comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S2, que comprende agua, preferentemente el 75% en peso o más. El disolvente o la mezcla de disolventes S2 no es miscible o es solo parcialmente miscible con el disolvente (orgánico) o la mezcla de disolventes S1, de tal manera que la fase acuosa (AP) y la fase orgánica (OP) forman fases separadas después del mezclado, preferentemente en cualquier relación de 1:9 a 9:1 y entre aproximadamente 5 y 35 °C, preferentemente de 20 a 25 °C.

El término "no miscible" significará que se forman fases separadas (OP) y (AP) en cualquier relación de mezcla, por ejemplo a 25 °C.

El término "parcialmente miscible" significa que una parte, generalmente menos del 25% o menos del 10% en peso, por ejemplo a 25 °C, del disolvente o la mezcla de disolventes S1 puede disociarse o pasar al disolvente o la mezcla de disolventes S2 de la fase acuosa (AP).

Por dar un ejemplo: Si el disolvente S1 de la fase orgánica (OP) es por ejemplo acetato de etilo y el disolvente S2 de la fase acuosa (AP) es agua, una pequeña cantidad de acetato de etilo, aproximadamente hasta el 8% en peso, puede disociarse o pasar después del mezclado a la fase de agua acuosa (AP). Sin embargo, las fases mixtas restantes todavía están separadas y pueden procesarse tal como se divulga en el presente documento. Si hay que evitar el paso del disolvente orgánico S1 parcialmente miscible en agua a la fase acuosa (AP), el disolvente S2, agua, de la fase acuosa (AP) puede saturarse desde el principio mediante la adición del disolvente orgánico correspondiente, en este ejemplo con aproximadamente el 8% en peso de acetato de etilo, antes de ponerlo en contacto con la fase orgánica (OP).

La fase acuosa (AP) comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S2.

El disolvente o la mezcla de disolventes S2 puede comprender el 60% o más y hasta el 100%, preferentemente el 80% o más y hasta el 100% en peso de agua.

La fase acuosa (AP) comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S2, que comprende agua, que es no miscible o solo parcialmente miscible con el disolvente o la mezcla de disolventes S1 de la fase orgánica (OP) de tal manera que la fase acuosa (AP) y la orgánica fase (OP) forman fases separadas después del mezclado. Las fases separadas se pueden procesar tal como se divulga en el presente documento.

El disolvente o la mezcla de disolventes S2 puede comprender agua y, opcionalmente, un disolvente completamente miscible con agua e insoluble o solo parcialmente soluble en el disolvente o la mezcla de disolventes S1.

El disolvente o la mezcla de disolventes S2 puede comprender al menos el 60% en peso (60% en peso o más), preferentemente al menos el 80% (80% en peso o más) en peso de agua y opcionalmente hasta el 40% en peso, preferentemente hasta el 20% en peso de, por ejemplo, etanol, acetona, isopropanol, diclorometano (DCM), acetato de etilo (EtOAc), cloroformo, alcohol bencílico, carbonato de dietilo (DMC), dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, carbonato de propileno, acetato de isopropilo, acetato de metilo, metiletilcetona, lactato de butilo, ácido isovalérico o cualquier mezcla de los mismos.

La fase acuosa (AP) puede comprender agua y un agente estabilizante de la emulsión.

La fase acuosa (AP) puede comprender agua y del 0,1 al 10, preferentemente del 1 al 8% en peso de un agente estabilizante de la emulsión, preferentemente poli(alcohol vinílico) (PVA) o polisorbato.

La fase acuosa (AP) puede comprender opcionalmente un principio activo farmacéutico. La fase acuosa (AP) puede comprender hasta el 25, preferentemente del 0,1 al 15% en peso de un principio activo farmacéutico.

Emulsión-extracción de disolvente / Fase de extracción (EP) acuosa

Las nanopartículas se pueden obtener en la etapa e) a partir de la emulsión mediante emulsión-extracción de disolvente.

La fase de extracción (EP) acuosa puede comprender desde el 80% o más, al menos el 80 y hasta el 100% en peso de agua.

La fase de extracción (EP) acuosa puede comprender al menos el 80% en peso de agua y opcionalmente hasta el

20% de disolventes miscibles con agua, por ejemplo, etanol, acetona, isopropanol o cualquier mezcla de los mismos. La fase de extracción (EP) puede comprender además del 0 al 10, preferentemente del 1 al 8% en peso de un agente estabilizante de la emulsión, tal como poli(alcohol vinílico) (PVA) o polisorbato.

En la etapa e) la emulsión se puede mezclar con una cantidad en exceso de la fase de extracción (EP) acuosa para formar una fase combinada que dé como resultado la eliminación del disolvente S1 de la emulsión y la formación de nanopartículas del poliéster biorreabsorbible o de una mezcla de un principio activo farmacéutico y el poliéster biorreabsorbible. Una cantidad en exceso de una fase de extracción acuosa es de 2 a 150 veces, preferentemente de 5 a 70 veces el volumen de la emulsión.

Emulsión-evaporación de disolvente

Las nanopartículas se pueden obtener en la etapa e) a partir de la emulsión por emulsión-evaporación de disolvente. El proceso de emulsión-evaporación de disolvente es bien conocido por un experto en la técnica.

Los disolventes S1 y/o S2 pueden eliminarse por evaporación, lo que da como resultado la formación de nanopartículas del poliéster biorreabsorbible o de una mezcla de un principio activo farmacéutico y el poliéster biorreabsorbible.

Nanopartículas

Las nanopartículas obtenidas por el proceso divulgado muestran una estructura superficial homogénea. La estructura homogénea se puede mostrar, por ejemplo, mediante toma de imágenes microscópicas electrónicas.

Polímero en polvo: tamaño promedio Z , D_z , y PDI

El polímero en polvo, que comprende el poliéster biorreabsorbible y, opcionalmente, un principio activo farmacéutico, tiene un tamaño promedio Z , D_z , (tamaño de partícula promedio Z , D_z) en el intervalo de 1 a 450 nm, preferentemente de 10 a 300 nm, de forma más preferida de 50 a 200 nm, con un valor de PDI en el intervalo de 0,01 a 0,5, preferentemente de 0,01 a 0,4, de forma más preferida de 0,05 a 0,38. El tamaño promedio Z , D_z , puede determinarse mediante dispersión dinámica de luz (DLS) según la norma ISO 22412:2017 (fecha de publicación 02/2017) "Particle size analysis - Dynamic light scattering (DLS)".

La dispersión dinámica de luz (DLS), también conocida como espectroscopia de correlación de fotones (PCS) o dispersión de luz cuasi-elástica (QELS), es el procedimiento ampliamente disponible que se emplea para el análisis de rutina del tamaño hidrodinámico de las partículas en solución. Este procedimiento se basa en la medición de la intensidad de dispersión de las nanopartículas en movimiento browniano cuando se iluminan con un haz de luz monocromático. Esta intensidad de dispersión fluctúa en una escala de tiempo de microsegundos, correspondiendo las fluctuaciones a la velocidad de difusión de las partículas.

El índice de polidispersidad (PDI) se determina a partir de un ajuste de dos parámetros a los datos de correlación (análisis de cumulantes). Los cálculos utilizados para la determinación de PDI están definidos en los documentos de normas ISO 22412:2017.

Ejemplos

Materiales

Para los ejemplos 1 a 3

PLGA=Poli(D,L-lactida-co-glicolida) 50:50 (RESOMER® RG 502H, $M_w = 7.000-17.000 \text{ g mol}^{-1}$, Evonik Industries AG (Darmstadt)). Se adquirió poli(alcohol vinílico) (PVA, $M_w = \sim 31.000 \text{ g mol}^{-1}$, 86-90% hidrolizado) de Sigma-Aldrich. Se utilizaron tanto acetato de etilo como diclorometano (ambos J. T. Baker - Avantor® Performance Materials, LLC) como disolventes para el polímero. Para experimentos de encapsulación se utilizaron ritonavir ($M_w = 720,95$, Angene international limited) y diclofenaco sódico (Sigma Aldrich), respectivamente, y se disolvieron en primer lugar en dimetilsulfóxido (DMSO, WAK-Chemie Medical GmbH).

Para los ejemplos 4 a 7

La película de polímero estaba compuesta por el 70% en peso de poliortoéster (POE) y el 30% en peso de RESOMER® Select 7525 DLG 8E ((PLGA) = (poli(D,L-lactida-co-glicolida) obtenida a partir del 75% en moles de DL-lactida y el 25% en moles de glicolida), Evonik Industries AG (Darmstadt). Se empleó adicionalmente RESOMER® Select 7525 DLG 8E, Evonik Industries AG (Darmstadt) como única sustancia. Se utilizaron poli(alcohol vinílico) (PVA, $M_w = \sim 31.000 \text{ g mol}^{-1}$, 86-90% hidrolizado, Sigma-Aldrich), acetato de etilo (J. T. Baker - Avantor® Performance Materials, LLC) y agua MilliQ como disolventes.

Todos los demás productos químicos eran de grado analítico y se utilizaron sin purificación adicional.

Instrumentos

Para la formación de emulsiones de aceite en agua, agua en aceite y agua en aceite en agua, se llevó a cabo una sonicación (ultrasónica) en un GDmini2 (Hielscher Ultrasonics GmbH). Se utilizó un tubo de vidrio cilíndrico con una longitud de 198 mm y un diámetro interno de 4,00 mm. El espesor de la pared de vidrio era de 1 mm. Se aplicó dispersión dinámica de luz para la determinación del tamaño de partícula utilizando un instrumento Zetasizer Nanoseries (Malvern Nano-ZS, láser: $\lambda=532\text{nm}$). Los datos se tomaron a partir del programa informático Malvern sin corrección adicional.

Los datos de tamaño de partícula se refieren a distribuciones de intensidad de dispersión (promedio z). Se realizó una diafiltración a temperatura ambiente con un KrosFlo® Kr2i y un módulo de filtración de polietersulfona modificado de 750 kD (Spectrum labs) en los ejemplos 1 a 3.

La carga de fármaco y las eficacias de encapsulación se determinaron mediante HPLC.

Cálculo de la eficacia de encapsulación y carga de fármaco:

$$\text{Eficacia de encapsulación} = \frac{\text{cantidad de fármaco encapsulado en partículas [mg]}}{\text{cantidad total de fármaco utilizado [mg]}} * 100 [\%]$$

$$\text{Carga de fármaco} = \frac{\text{cantidad de fármaco encapsulado en partículas [mg]}}{\text{peso de formulación de nanopartículas seca [mg]}} * 100 [\%]$$

Ejemplo 1: Síntesis de nanopartículas de PLGA-ritonavir

Ejemplo 2: Síntesis de nanopartículas de PLGA-diclofenaco sódico

Ejemplo 3: Síntesis de nanopartículas de PLGA

Ejemplo 4: Síntesis de nanopartículas POE al 6%-PLGA

Ejemplo 5: Síntesis de nanopartículas POE al 15%-PLGA

Ejemplo 6: Síntesis de nanopartículas POE al 30%-PLGA

Ejemplo 7: Síntesis de nanopartículas POE al 50%-PLGA

Ejemplo 1: Síntesis de nanopartículas de PLGA-ritonavir

Para la síntesis de partículas que contienen ritonavir, un principio activo insoluble en agua, se preparó una emulsión O/W. Para ello, se alimentaron de forma constante dos soluciones (A y B) a un dispositivo de sonicación indirecta. La solución acuosa A que contenía el estabilizante PVA se emulsionó con la solución orgánica B que contenía el polímero y el principio activo mediante sonicación. La emulsión se combinó con una fase de extracción acuosa adicional, añadida de forma continua después de la emulsificación para extraer el disolvente.

Esto dio lugar a nanopartículas poliméricas sólidas a medida que el disolvente parcialmente miscible con el agua se extraía en la cantidad excesiva de agua. De ese modo se creó una dispersión lechosa blanca casi transparente. Se disolvieron 1,8 g de PLGA en acetato de etilo (PLGA: 225,5 mg ml⁻¹; 7,98 ml) y se disolvieron 0,2 g de ritonavir en dimetilsulfóxido (DMSO) (ritonavir: 57,9 mg ml⁻¹; 3,45 ml). Ambas fases se combinaron y se mezclaron para dar como resultado la solución B, la fase dispersa (= fase orgánica (OP)). Esta fase se juntó con la solución A (= fase acuosa (AP)), la fase acuosa que contenía poli(alcohol vinílico) (PVA; 20 mg ml⁻¹; 34,31 ml), directamente en frente del dispositivo de sonicación utilizando una unión en T a un caudal de 8 ml/min y 24 ml/min respectivamente. A continuación, esta mezcla se bombeó de forma continua al dispositivo de sonicación y se emulsionó para formar una emulsión O/W lechosa blanca. El tiempo de exposición al campo de sonicación fue de 4,7 segundos a una amplitud del 100%, una temperatura de 14 °C y una presión de 9 bares dentro del fluido de transmisión. Directamente después del dispositivo de sonicación, se introdujo agua desionizada (= fase de extracción (EP) acuosa) en la emulsión a través de una segunda unión en T a un caudal de 162 ml/min y se diluyó la emulsión. Durante esta etapa, se extrajo el acetato de etilo, se solidificaron las partículas de PLGA y se incorporó ritonavir a la matriz de PLGA.

Se usó filtración de flujo tangencial para eliminar el exceso de PVA, acetato de etilo, DMSO y ritonavir libre, así como para concentrar la suspensión de partículas. A continuación, la suspensión de nanopartículas concentrada se liofilizó con la adición del 3% de trehalosa como crioprotector. Las partículas se redispersaron fácilmente en agua mediante

agitación suave.

Para determinar la eficacia de encapsulación de ritonavir, las partículas se disolvieron en acetonitrilo y se analizaron mediante HPLC después de una calibración previa con ritonavir disuelto.

5 Las nanopartículas de ritonavir-PLGA contenían 53,0 mg/g de ritonavir, lo que corresponde a una eficacia de encapsulación del 53,0%.

Tamaño de partícula D_z [nm]	PDI	Potencia de entrada [W/cm ³]
175,53	0,147	34,0

10 Ejemplo 2: Síntesis de nanopartículas de PLGA-diclofenaco sódico

Se preparó una emulsión O/W en una primera etapa. Para ello, se alimentaron de forma constante dos soluciones (A y B) a un dispositivo de sonicación indirecta. La solución acuosa A que contenía el estabilizante PVA se emulsionó con la solución orgánica B que contenía el polímero y el principio activo mediante sonicación. La emulsión se combinó con una fase de extracción acuosa adicional, añadida de forma continua después de la emulsificación para extraer el disolvente.

Esto dio lugar a nanopartículas poliméricas sólidas a medida que el disolvente parcialmente miscible en agua se extraía en la cantidad excesiva de agua. De ese modo se creó una dispersión lechosa blanca casi transparente.

20 Para preparar la solución A, se disolvieron 0,3 g de poli(alcohol vinílico) (PVA) en 30 ml de agua desionizada. La fase dispersa, solución B, contenía 1,67 g de PLGA en acetato de etilo (225,5 mg ml⁻¹, 7,39 ml) y 0,33 g de diclofenaco en DMSO (400,1 mg ml⁻¹, 1,21 ml). La solución A y la solución B se combinaron de forma continua en una unión en T directamente frente al dispositivo de sonicación en una relación de 3:1 a un caudal de 2 ml/min y 6 ml/min. A continuación, la mezcla se emulsionó dentro del dispositivo de sonicación y se enfrió a 14 °C con una amplitud del 100% para formar una emulsión O/W lechosa blanca. La presión del fluido de transmisión fue de 9 bares y el tiempo de residencia de la mezcla dentro del campo de sonicación fue de 18,7 segundos. Directamente después del dispositivo de sonicación, se introdujo agua desionizada en la emulsión a través de una segunda unión en T a un caudal de 52 ml/min y se diluyó la emulsión. Durante esta etapa, se extrajo el acetato de etilo, se solidificaron las partículas de PLGA y se incorporó diclofenaco sódico a la matriz de PLGA.

35 Se usó filtración de flujo tangencial para eliminar el exceso de PVA, acetato de etilo, DMSO y diclofenaco sódico libre, así como para concentrar la suspensión de partículas. A continuación, la suspensión de nanopartículas concentrada se liofilizó con la adición del 3% de trehalosa como crioprotector. Las partículas se redispersaron en agua utilizando vórtice durante 1 minuto.

Tamaño de partícula D_z [nm]	PDI	Potencia de entrada [W/cm ³]
74,96	0,35	37,6

Ejemplo 3: Síntesis de nanopartículas de PLGA

40 Para la síntesis de partículas de placebo, se alimentaron de forma constante dos soluciones (A y B) al dispositivo de sonicación indirecta. La solución acuosa A que contenía el estabilizante PVA se emulsionó con la solución orgánica B que contenía el polímero mediante sonicación. La emulsión se combinó con una fase de extracción acuosa adicional, añadida de forma continua después de la emulsificación para extraer el disolvente.

45 Esto dio lugar a nanopartículas poliméricas sólidas a medida que el disolvente parcialmente miscible en agua se extraía en la cantidad excesiva de agua. De ese modo se creó una dispersión lechosa blanca casi transparente. Se disolvieron 2 g de PLGA en acetato de etilo (PLGA: 200 mg ml⁻¹; 4 ml) para dar como resultado la solución B, la fase dispersa. Esta fase se juntó con la solución A, la fase acuosa que contenía poli(alcohol vinílico) (PVA; 20 mg ml⁻¹; 12 ml) directamente en frente del dispositivo de sonicación usando una unión en T a un caudal de 2 ml/min y 6 ml/min, 5 ml/min y 15 ml/min, 8 ml/min y 24 ml/min, respectivamente. A continuación, esta mezcla se bombeó de forma continua al dispositivo de sonicación y se emulsionó para formar una emulsión O/W lechosa blanca. El tiempo de exposición al campo de sonicación fue de 18,7 segundos, 7,5 segundos o 4,7 segundos, respectivamente, a una amplitud del 100%, una temperatura de 14 °C y una presión de 9 bares dentro del fluido de transmisión. Directamente después del dispositivo de sonicación, se introdujo agua desionizada en la emulsión a través de una segunda unión en T a un caudal de 63 ml/min, 121 ml/min y 193 ml/min respectivamente, y se diluyó la emulsión. Durante esta operación se extrajo acetato de etilo, solidificándose la partícula de PLGA.

Caudal de solución A [ml/min]	Caudal de solución B [ml/min]	Tamaño de partícula D_z [nm]	PDI	Potencia de entrada [W/cm ³]
6	2	151,93	0,099	42,4
15	5	148,17	0,086	42,4
24	8	155,30	0,097	42,4

Ejemplos 4 a 7:

Para la síntesis de partículas de POE-PLGA, se preparó una emulsión O/W. Se utilizaron cuatro porcentajes diferentes de POE/PLGA para crear diferentes formulaciones:

Ejemplo N°	% de POE	% de RESOMER® Select
4	6	94
5	15	85
6	30	70
7	50	50

El porcentaje de contenido de polímero final (POE + RESOMER®) se fijó en el 5% p/p en acetato de etilo para todos los ejemplos siguientes.

Ejemplo 4: Síntesis de nanopartículas de POE al 6%-PLGA

Se disolvieron 0,05 g de la película constituida por el 70% en peso de POE y el 30% en peso de RESOMER® Select 7525 DLG 8E junto con 0,50 g de RESOMER® Select 7525 DLG 8E en acetato de etilo (52,22 mg ml⁻¹; 10,53 ml (= fase orgánica (OP))). Esta fase se juntó con una fase acuosa (AP) que contenía poli(alcohol vinílico) (PVA; 20 mg ml⁻¹; 31,60 ml), directamente en frente del dispositivo de sonicación mediante una unión en T a un caudal de 2 ml/min y 6 ml/min, respectivamente. A continuación, la mezcla se emulsionó dentro del dispositivo de sonicación y se enfrió a 14 °C con una amplitud del 100% para formar una emulsión O/W lechosa blanca. La presión del fluido de transmisión fue de 9 bares y el tiempo de residencia de la mezcla dentro del campo de sonicación fue de 18,7 segundos. Directamente después del dispositivo de sonicación, se introdujo agua desionizada en la emulsión a través de una segunda unión en T a un caudal de 61 ml/min y se diluyó la emulsión. Durante esta etapa, se extrajo acetato de etilo y solidificaron las partículas de POE-PLG. A continuación, la suspensión de nanopartículas se liofilizó con la adición del 3% de trehalosa como crioprotector. Las partículas se redispersaron fácilmente en agua mediante agitación suave.

Tamaño de partícula D_z [nm]	PDI	Potencia de entrada [W/cm ³]
141,8	0,077	32,5

Ejemplo 5: Síntesis de nanopartículas de POE al 15%-PLGA

Se disolvieron 0,1 g de la película constituida por el 70% en peso de POE y el 30% en peso de 7525 DLG 8E junto con 0,37 g de RESOMER® Select 7525 DLG 8E en acetato de etilo (47,47 mg ml⁻¹; 9,83 ml (= fase orgánica (OP))). Esta fase se juntó con una fase acuosa (AP) que contenía poli(alcohol vinílico) (PVA; 20 mg ml⁻¹; 29,49 ml), directamente frente al dispositivo de sonicación mediante una unión en T a un caudal de 2 ml/min y 6 ml/min, respectivamente. A continuación, la mezcla se emulsionó dentro del dispositivo de sonicación y se enfrió a 14 °C con una amplitud del 100% para formar una emulsión O/W lechosa blanca. La presión del fluido de transmisión fue de 9 bares y el tiempo de residencia de la mezcla dentro del campo de sonicación fue de 18,7 segundos. Directamente después del dispositivo de sonicación, se introdujo agua desionizada en la emulsión a través de una segunda unión en T a un caudal de 61 ml/min y se diluyó la emulsión. Durante esta etapa, se extrajo acetato de etilo y solidificaron las partículas de POE-PLG. A continuación, la suspensión de nanopartículas se liofilizó con la adición del 3% de trehalosa como crioprotector. Las partículas se redispersaron fácilmente en agua mediante agitación suave.

Tamaño de partícula D_z [nm]	PDI	Potencia de entrada [W/cm ³]
142,37	0,069	31,3

Ejemplo 6: Síntesis de nanopartículas de POE al 30%-PLGA

Se disolvieron 0,2 g de la película constituida por el 70% en peso de POE y el 30% en peso de 7525 DLG 8E junto con 0,27 g de RESOMER® Select 7525 DLG 8E en acetato de etilo (47,47 mg ml⁻¹; 9,83 ml (= fase orgánica (OP))). Esta fase se juntó con una fase acuosa (AP) que contenía poli(alcohol vinílico) (PVA; 20 mg ml⁻¹; 29,49 ml),

directamente en frente del dispositivo de sonicación usando una unión en T a un caudal de 2 ml/min y 6 ml/min respectivamente. A continuación, la mezcla se emulsionó dentro del dispositivo de sonicación y se enfrió a 14 °C con una amplitud del 100% para formar una emulsión O/W lechosa blanca. La presión del fluido de transmisión fue de 9 bares y el tiempo de residencia de la mezcla dentro del campo de sonicación fue de 18,7 segundos. Directamente después del dispositivo de sonicación, se introdujo agua desionizada en la emulsión a través de una segunda unión en T a un caudal de 61 ml/min y se diluyó la emulsión. Durante esta etapa, se extrajo acetato de etilo y solidificaron las partículas de POE-PLG. A continuación, la suspensión de nanopartículas se liofilizó con la adición del 3% de trehalosa como crioprotector. Las partículas se redispersaron fácilmente en agua mediante agitación suave.

Tamaño de partícula D_z [nm]	PDI	Potencia de entrada [W/cm ³]
135,13	0,077	31,9

Ejemplo 7: Síntesis de nanopartículas POE al 50%-PLGA

Se disolvieron 0.31 g de la película constituida por el 70% en peso de POE y el 30% en peso de 7525 DLG 8E junto con 0,12 g de RESOMER® Select 7525 DLG 8E en acetato de etilo (47,47 mg ml⁻¹; 9,14 ml (= fase orgánica (OP))). Esta fase se juntó con una fase acuosa (AP) que contenía poli(alcohol vinílico) (PVA; 20 mg ml⁻¹; 27,43 ml), directamente en frente del dispositivo de sonicación usando una unión en T a un caudal de 2 ml/min y 6 ml/min, respectivamente. A continuación, la mezcla se emulsionó dentro del dispositivo de sonicación y se enfrió a 14 °C con una amplitud del 100% para formar una emulsión O/W lechosa blanca. La presión del fluido de transmisión fue de 9 bares y el tiempo de residencia de la mezcla dentro del campo de sonicación fue de 18,7 segundos. Directamente después del dispositivo de sonicación, se introdujo agua desionizada en la emulsión a través de una segunda unión en T a un caudal de 61 ml/min y se diluyó la emulsión. Durante esta etapa, se extrajo acetato de etilo y solidificaron las partículas de POE-PLG. A continuación, la suspensión de nanopartículas se liofilizó con la adición del 3% de trehalosa como crioprotector. Las partículas se redispersaron fácilmente en agua mediante agitación suave.

Tamaño de partícula D_z [nm]	PDI	Potencia de entrada [W/cm ³]
122,30	0,074	32,0

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de nanopartículas, que comprenden al menos un poliéster biorreabsorbible, en forma de polvo con un tamaño de partícula promedio Z , D_z , en el intervalo de 1 a 450 nm, con un índice de polidispersidad PDI en el intervalo de 0,01 a 0,5, por emulsión-extracción de disolvente o emulsión-evaporación de disolvente y aplicación de sonido ultrasónico que comprende las etapas a) a f):
 - a) proporcionar una fase orgánica (OP), que comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S1, que comprende uno o más disolventes orgánicos, que comprende del 0,1 al 55% en peso del al menos un poliéster biorreabsorbible, en un primer recipiente ,
 - b) proporcionar una fase acuosa (AP), que comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S2, que comprende agua y un agente estabilizante de la emulsión, en un segundo recipiente,
 - c) proporcionar corrientes de la fase orgánica (OP) y de la fase acuosa (AP) y unir las corrientes en una corriente conjunta,
 - d) hacer pasar la corriente conjunta a través de una celda de flujo continuo de sonido ultrasónico bajo sonicación con una potencia de entrada de 20 a 50 W por cm^3 de corriente conjunta, para dar como resultado una emulsión que surge en la salida de la celda de flujo continuo de sonido ultrasónico,
 - e) eliminar los disolventes o la(s) mezcla(s) de disolventes S1 y S2 mediante evaporación o mediante el mezclado de la emulsión con una cantidad en exceso de una fase de extracción acuosa (EP) para formar una fase combinada, lo que da como resultado la eliminación del disolvente o la mezcla de disolventes S1 de la emulsión y la formación de nanopartículas,
 - f) obtener las nanopartículas que comprenden el al menos un poliéster biorreabsorbible a partir de la fase evaporada o de la fase de extracción combinada mediante concentración y secado para obtener un polímero en polvo con un tamaño de partícula medio Z , D_z , en el intervalo de 1 a 450 nm y con un índice de polidispersidad PDI en el intervalo de 0,01 a 0,5.
2. Proceso según la reivindicación 1, en el que la fase orgánica (OP) comprende un disolvente o una mezcla de disolventes S1, que es no miscible o solo parcialmente miscible con el disolvente o la mezcla de disolventes S2 de la fase acuosa (AP).
3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que en d) se forma una emulsión de aceite en agua (O/W).
4. Proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que en d) se forma una emulsión de agua en aceite (W_1/O), que, antes de la etapa e), se mezcla y se emulsiona con una fase de agua adicional (W_2), preferentemente por medio de un mezclador estático o una celda de flujo continuo de sonicación adicional, para dar una emulsión de agua en aceite en agua ($W_1/O/W_2$).
5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes S1 comprende diclorometano, acetato de etilo, cloroformo, alcohol bencílico, carbonato de dietilo, dimetilsulfóxido, metanol, carbonato de propileno, acetato de isopropilo, acetato de metilo, metiletilcetona, lactato de butilo, ácido isovalérico o cualquier mezcla de los mismos.
6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes S2 comprende el 60% o más y hasta el 100% en peso de agua.
7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes S2 es no miscible o solo parcialmente miscible con el disolvente o la mezcla de disolventes S1, de modo que la fase acuosa (AP) y la fase orgánica (OP) forman fases separadas después del mezclado.
8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la fase acuosa (AP) comprende del 0,1 al 10% en peso de un agente estabilizante de la emulsión, preferentemente poli(alcohol vinílico) o polisorbato.
9. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la fase de extracción acuosa (EP) comprende el 80% en peso o más de agua.
10. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el poliéster biorreabsorbible se selecciona de entre poliolefinas, polilactidas, polidioxanonas, policaprolactonas, poli(carbonatos de trimetilo), poliglicolidas, poli(lactida-co-glicolida), poli(lactida-co-caprolactona), poli(lactida-co-carbonato de trimetilo), poli(lactida-co-poliethylenglicol) y cualquier mezcla de los mismos.
11. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la fase orgánica (OP) o la fase acuosa

(AP) o ambas comprenden un principio activo farmacéutico.

5 12. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 11, en el que en c) las corrientes de la fase orgánica (OP) y de la fase acuosa (AP) se proporcionan a caudales de 0,5 a 50 ml/min de la fase orgánica (OP) y de 1,5 a 150 ml/min de la fase acuosa (AP), con la condición de que el caudal de la fase acuosa (AP) sea superior al de la fase orgánica (OP), dando como resultado una emulsión de aceite en agua (O/W) en d).

10 13. Proceso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 2 y 4 a 11, en el que en c) las corrientes de la fase orgánica (OP) y de la fase acuosa (AP) se proporcionan a caudales de 1,5 a 150 ml/min de la fase orgánica (OP) y de 0,5 a 50 ml/min de la fase acuosa (AP), con la condición de que el caudal de la fase orgánica (OP) sea superior al de la fase acuosa (AP), dando como resultado una emulsión de agua en aceite (W₁/O) en d).

15 14. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el tiempo de residencia de la corriente conjunta en la celda de flujo continuo de sonido ultrasónico es de 0,5 a 80 segundos.

15 15. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el caudal de la corriente conjunta en la celda de flujo continuo de sonido ultrasónico es de 2 a 200 ml/min.