



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 292 300**

② Número de solicitud: 200501747

⑤ Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
B01J 13/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **19.07.2005**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2008**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.03.2008

⑦ Solicitante/s: **SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
CARBUROS METÁLICOS, S.A.** (titular al 50%)
**Campus de la UAB
08193 Bellaterra, Barcelona, ES
ACTIVERY BIOTECH, S.L.** (titular al 50%)

⑦ Inventor/es: **Ventosa Rull, Nora;
Veciana Miró, Jaume y
Munto Garrigos, María**

⑦ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

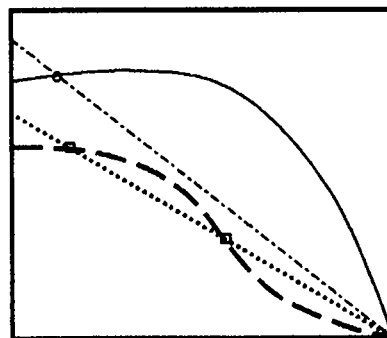
⑤ Título: **Procedimiento para la obtención de un material compuesto.**

⑦ Resumen:

Procedimiento para la obtención de un material compuesto.

El procedimiento para la obtención de un material compuesto micro- o nanoparticulado comprende: añadir por lo menos dos compuestos C a un fluido A, siendo uno de dichos compuestos insoluble en dicho fluido A; añadir un fluido B, de manera que dicho fluido B a una presión de trabajo P_w es miscible con dicha mezcla A y actúa como co-solvente para formar una disolución AB, donde dicha presión P_w es superior a la presión atmosférica e inferior a la presión crítica P_c de la disolución AB, y dicha temperatura T_w es inferior a la temperatura crítica de la disolución AB; y reducir la presión P_w de dicha disolución AB a la presión atmosférica, de manera que tiene lugar un aumento de la sobresaturación idealmente homogéneo en toda la disolución AB y la precipitación de los compuestos C.

También se refiere al material compuesto obtenido.



ES 2 292 300 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de un material compuesto.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un material compuesto micro- o nanoparticulado. Con dicho procedimiento puede controlarse la morfología, estructura interna y tamaño de partícula del material compuesto obtenido.

La invención también se refiere al material compuesto obtenido por dicho procedimiento.

10

Antecedentes de la invención

Un gran número de sectores industriales utiliza o produce productos que se suministran como formulaciones sólidas, finamente divididas, compuestas por más de una sustancia, que contienen una o más de una fase sólida. Las propiedades y el valor añadido de estos materiales compuestos particulados, depende, en gran medida, de sus características físico-químicas: naturaleza de las diferentes fases presentes, grado de dispersión de una fase en la otra, composición del sistema, tamaño de partícula, morfología, estructura interna, estabilidad del sistema en el tiempo, etc. En particular, existe un gran interés dentro del sector farmacéutico en la preparación de nuevas formulaciones que permitan modificar la biodisponibilidad de principios terapéuticamente activos que presentan baja solubilidad en agua y/o baja permeabilidad de las membranas celulares tales como, por ejemplo, el Ibuprofeno, Naproxeno, Hidrocloruro de Nicardipina, Nifedipina, Griseofulvin, Sulfatiazole, Carbamazepina, Hidrocloruro de Paroxetina, Atenolol, Propranolol, Metoprolol, Furosemide, Ranitidina, Teofilina, Manitol, etc.

El término “biodisponibilidad” se define según el Comité de Productos Medicinales Patentados (CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicinas (EMEA, European Medicines Evaluation Agency) como la “cantidad y proporción de sustancia con actividad terapéutica o parte de ésta, que es liberada desde la formulación farmacéutica administrada al torrente sanguíneo” o como define el Código de Regulaciones Federales (CFR 21.320.1) de los Estados Unidos de América como “la cantidad y proporción del ingrediente terapéuticamente activo del producto farmacéutico que se encuentra disponible en el lugar de la acción terapéutica”. Ambas definiciones han sido incluidas por R. Löbenberg en el artículo *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2000**, 50, 4.

Para mejorar o modular las propiedades de una sustancia molecular determinada, se pueden efectuar cambios en su estructura molecular (vía química), o bien realizar modificaciones físicas (cambio de tamaño de partícula, estructura interna cristalina, morfología, formulación con otras sustancias, etc.) sin alterar su estructura química. Así por, ejemplo para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco (solubilidad, permeabilidad a través de membranas biológicas, mayor selectividad de tejidos, etc.) pueden realizarse cambios en la estructura molecular del principio activo (vía química), o de manera más efectiva modificar su formulación mediante cambios puramente físicos y preparar un material farmacéutico con mejores propiedades bioquímicas y fisicoquímicas (J.A. Hubell en *Science*, **2003**, 300, 595-596).

Los métodos físicos incluyen la obtención de dispersiones sólidas y disoluciones sólidas, incluidas las mezclas eutécticas, de fármacos en portadores como son los polímeros Polietilenglicol (PEG), Polivinilpirrolidona (PVP), Polivinilalcoholes (PVA), Crospovidona (PVP-CL), Copolímero de Polietilenglicol y propilenglicol (Polaxámeros), Copolímeros de vinilacetato y vinilpirrolidona (PVP-PVA), etc.

Los métodos de preparación de disoluciones sólidas y dispersiones sólidas son varios y están descritos por C. Leuner en *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2000**, 50,50-51. La obtención de mezclas sólidas, tanto heterogéneas como homogéneas (disoluciones), por el método conocido como “Hot Melt Method” o “Melting Method” incluye la fusión de los componentes, la dispersión del fármaco en el portador, también denominado “matriz”, y la solidificación de ambos. Este método tiene como limitación la necesidad de componentes de bajo punto de fusión que además posean una buena termo-estabilidad, es decir, no se degraden con facilidad al calentarse o en estado fundido. Además, en el caso de querer preparar materiales compuestos microparticulados, en este método no se tiene control sobre el tamaño de partícula del material final, por lo que se necesitan etapas posteriores de molienda y tamizado.

Por otro lado, en el método de obtención de disoluciones sólidas “Solvent Method”, la matriz y la sustancia con actividad terapéutica se disuelven en un disolvente orgánico, y éste se evapora al vacío. Éste método requiere que ambos componentes posean una alta solubilidad en el disolvente orgánico. Generalmente, mediante este método, se obtienen materiales farmacéuticos que tienen un contenido de disolventes orgánicos superior al permitido por las normativas vigentes. En este método tampoco se tiene control sobre el tamaño de partícula del material final y requiere de etapas posteriores de molienda y tamizado.

En particular, en el “Melting Method” se funden todos los componentes y se enfrían rápidamente. Para llevar a cabo dicho método es necesario que los componentes sean termoestables, fácilmente dispersables entre sí y de baja viscosidad. Además, en este método no se tiene control sobre la naturaleza polimórfica del fármaco ni sobre el tamaño de partícula, por lo que es necesario llevar a cabo etapas de molienda y tamizado posteriores. El “Solvent Method” posee los mismos inconvenientes citados para la obtención de disoluciones sólidas.

Por otro lado, existen métodos de precipitación desde disoluciones a alta presión para preparar materiales micro- o nanoparticulados. Entre los más conocidos puede destacarse el procedimiento RESS y el procedimiento GAS.

En el método RESS, descrito en US 4.582.731, se disuelven primeramente todas las sustancias, que han de formar el material compuesto microparticulado, en un fluido a presión y temperatura superiores a la presión y temperatura críticas, es decir siempre se encuentra en estado supercrítico. Seguidamente, esta disolución supercrítica se expande rápidamente a presión atmosférica, con la consiguiente precipitación de partículas micrométricas del material compuesto. El fluido supercrítico más utilizado es el dióxido de carbono. En el método RESS, la sobresaturación de la disolución del compuesto a precipitar es debida al rápido descenso del poder solvador del gas supercrítico provocado por la abrupta reducción de la presión.

El método RESS se ha utilizado para obtener materiales compuestos por el principio activo Naproxeno y el polímero ácido L-poliláctico (L-PLA) (J-H. Kim y col., *Biotechnol. Prog.* **1996**, *12*, 650-661). También se ha utilizado esta técnica para preparar complejos de inclusión del principio activo Ibuprofeno en moléculas huésped como las ciclodextrinas (N. R. Foster y col., *Int. J. Pharm.* **2002**, *39*, 103-112). Y I. R. Dos Santos y col. describen la síntesis de materiales compuestos formados por partículas de albúmina recubiertas de diversos lípidos utilizando el método RESS (Y I. R. Dos Santos y col., *J. Microencapsulation*, **2003**, *20*, 110).

K. Matsuyama y col. utilizan un proceso parecido al proceso RESS, denominado RESS-N, para preparar partículas de flavona recubiertas de polietilenglicol (*J. Appl. Polym. Sci.* **2003**, *89*, 742). En este proceso se suspenden las partículas flavona en una disolución supercrítica de polietilenglicol en CO₂ y etanol, a presiones de entre 16 y 20 MPa. La despresurización de esta mezcla a través de una tobera caliente hace que el polietilenglicol se deposite sobre las partículas de flavona.

En el método RESS los parámetros que influyen en las características físico-químicas del material compuesto final, características como el tamaño, la morfología y el estado de agregación del material son la presión y la temperatura de la disolución supercrítica, y también la distancia a la que se realiza la despresurización. En dicho método se trabaja a presiones superiores a los 20 MPa para poder alcanzar, a menudo sin éxito, solubilidades del orden de 1 Kg de compuesto/Kg de CO₂ supercrítico (M. Perrut y col., *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 6375-6383).

En el procedimiento GAS (Gas Anti-Solvent) descrito en WO 9003782, inicialmente se disuelven las diferentes sustancias, que componen el material compuesto final, en un disolvente líquido convencional, fluido A, para formar una disolución A. A continuación, se mezcla, a una presión P, y una temperatura T, la disolución A con un fluido comprimido, fluido B, que es gas a presión atmosférica, por ejemplo CO₂. En dicho procedimiento, el fluido A y el fluido B han de ser totalmente miscibles a la presión P. Sin embargo, en el procedimiento GAS, el fluido B actúa como anti-solvente y durante la mezcla de la disolución A con el fluido B tiene lugar la precipitación de las sustancias inicialmente disueltas produciendo un material compuesto finamente dividido.

N. Elvassore y col. utilizan el método GAS para preparar nanopartículas de polietilenglicol, ácido L-poliláctico y insulina (N. Elvassore y col., *J. Pharm. Sci.* **2001**, *90*, 10, 1628), y M. Moneghini y col. sintetizan mediante la técnica GAS dispersiones sólidas del principio activo carbamazepine y el polímero polietilenglicol 4000 (M. Moneghini y col., *Int. J. Pharm.* **2001**, *222*, 129).

En el proceso GAS, el tamaño de partícula obtenido depende del caudal de adición del fluido B, la presencia o ausencia de agitación en el sistema y de la velocidad a la que se lleva a cabo dicha agitación. Así pues, para llevar a cabo el proceso GAS a escala industrial, son necesarios eficientes sistemas de agitación que operen a alta presión, lo cual puede encarecer enormemente los costes de producción. Además en este proceso la separación del material compuesto precipitado de las aguas madres debe realizarse a la presión de trabajo P, para evitar la redisolución de los diferentes componentes en el fluido A. La realización de este proceso de filtración a alta presión, dificulta en gran medida la realización del proceso GAS en continuo, lo cual tiene importantes implicaciones en su escalado a nivel industrial.

Por lo tanto, no existe todavía hasta la fecha un procedimiento para la obtención de un material compuesto micro- o nanoparticulado, con buenos rendimientos y rentable económicamente a escala industrial, que no requiera de etapas posteriores de molienda y tamizado.

Descripción de la invención

Un primer aspecto de la invención es proporcionar un procedimiento que permita la obtención directa de un material compuesto micro- o nanoparticulado a escala industrial con buenos rendimientos que además no requiera de etapas de molienda y tamizado con el objetivo de dar al material compuesto el tamaño deseado.

Un segundo aspecto de la invención es el material compuesto así obtenido. De acuerdo con el procedimiento según el primer aspecto de la invención puede obtenerse directamente un material compuesto, micro- o nanoparticulado, con una morfología de partícula y una estructura interna adecuadas para su posterior aplicación.

En la presente invención por:

ES 2 292 300 A1

Compuesto C ($C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$) se entiende una sustancia sólida o líquida, seleccionadas entre un fármaco o principio activo, explosivo, colorante, pigmento, cosmético, excipiente, polímero, catalizador o producto químico para la agricultura. El compuesto C a la presión y temperatura de trabajo P_w y T_w , respectivamente, es soluble en la mezcla de fluido A y fluido B para dar la disolución AB.

5

Fluido A se entiende cualquier disolvente polar o apolar o una mezcla de dos o más de éstos. Preferiblemente, dicho fluido A puede seleccionarse del grupo que consiste en: acetona, agua, metanol, etanol, acetato de etilo, tolueno o sus mezclas. Preferiblemente, dicho fluido A puede contener por lo menos un aditivo.

10 *Fluido B* se entiende cualquier fluido que, por un lado, sea líquido o gas supercrítico a una presión y temperatura de trabajo P_w y T_w , respectivamente y, por otro lado, sea además un gas a presión atmosférica y temperatura ambiente.

15 Además, dicho fluido B, a la presión y temperatura de trabajo P_w y T_w , respectivamente, es miscible con el fluido A y/o con la mezcla A, o sólo con la mezcla A. De esta manera se obtiene una disolución AB a cuya presión y temperatura de trabajo P_w y T_w , respectivamente, dicha disolución AB se encuentra en estado líquido.

Preferiblemente, dicho fluido se selecciona entre CO_2 , etano, propano, hidroclorofluorocarbonos como, por ejemplo, CFC-22 o hidrofluorocarbonos como, por ejemplo, HFC-134a.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención tiene por objeto proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de un material compuesto micro- o nano- particulado, que se caracteriza por el hecho de que comprende a presión atmosférica y a una temperatura de trabajo T_w :

25

a) añadir por lo menos dos compuestos C (C_1 - C_2) a un fluido A, donde por lo menos uno de dichos compuestos es insoluble en dicho fluido A, para obtener una mezcla A;

30

b) añadir a dicha mezcla A un fluido B, de manera que dicho fluido B a una presión de trabajo P_w es miscible con dicha mezcla A y actúa como co-solvente para formar una disolución AB,

siendo dicha presión de trabajo P_w superior a la presión atmosférica e inferior a la presión crítica P_c de la disolución AB,

35

y siendo dicha temperatura de trabajo T_w inferior a la temperatura crítica de la disolución AB;

c) mantener la presión de trabajo P_w de dicha disolución AB; y

40

d) reducir la presión de trabajo P_w de dicha disolución AB a la presión atmosférica, de manera que tiene lugar un aumento de la sobresaturación idealmente homogéneo en toda la disolución AB y la consiguiente precipitación de por lo menos los dos compuestos C (C_1 - C_2) en forma sólida micro- o nanoparticulada.

45

De acuerdo con el procedimiento de la invención pueden obtenerse materiales compuestos micro- o nanoparticulados de por lo menos dos compuestos C_1 - C_2 . Por lo tanto, la obtención de un material compuesto micro- o nano-particulado formado por tres o más compuestos se lleva a cabo de forma semejante a la descrita más arriba mediante la adición, en la etapa a), de tres o más compuestos C (C_1 - C_2 - C_3 ... C_n) a dicho fluido A, todos ellos individualmente presentando las mismas características que el compuesto C definido más arriba.

50

Por lo tanto, forma parte del alcance de la presente invención añadir tantos compuestos C como sea deseable a dicho fluido A mediante una mezcla previa de los mismos y, a continuación, su adición a dicho fluido A, o bien la adición de manera secuencial de cada uno de ellos a dicho fluido A. También forma parte del alcance de la presente invención la premezcla de dos de dichos compuestos, su adición al fluido A, seguido de la adición de un tercer compuesto, en el caso de un material compuesto integrado por tres compuestos, o cualquiera de las combinaciones posibles que un experto en la materia pueda realizar.

55

Ventajosamente, durante la etapa d) se añade un gas inerte a la disolución AB con el fin de mantener la presión de trabajo P_w en el reactor hasta la completa despresurización de toda la disolución AB, siendo dicho gas inerte cualquier gas que no interfiera en la solubilidad entre el compuesto C y el fluido A y fluido B, ni modifique la composición química de éstos. Preferiblemente, dicho gas inerte se selecciona entre nitrógeno, helio o argón.

60

Ventajosamente, dicha temperatura de trabajo T_w está comprendida entre 10 y 70°C, preferiblemente entre 20 y 60°C, todavía más preferiblemente entre 20 y 40°C, y aún más preferiblemente dicha temperatura de trabajo T_w es una temperatura ambiente de 24°C \pm 3.

65

En algunos casos, es preferible trabajar a temperaturas superiores a la temperatura ambiente con el fin de asegurar la solubilidad del compuesto C en las condiciones de presión y temperatura P_w y T_w , respectivamente, que se forma la disolución AB.

ES 2 292 300 A1

Dicha presión de trabajo P_w es una presión igual o inferior a 15 MPa, preferiblemente inferior a 12 MPa, todavía más preferiblemente inferior a 10 MPa. Con el procedimiento según la invención la presión de trabajo es una presión inferior a la presión crítica P_c de la disolución AB, con lo que ventajosamente no es necesario utilizar equipos de alta tecnología además de reducir los costes energéticos para la obtención de un material compuesto micro- o nanoparticulado.

De hecho, de acuerdo con el procedimiento de la invención, se obtiene una disolución AB a presiones muy inferiores a las citadas más arriba. Sin embargo, es preferible trabajar a presiones del orden de los 10 MPa con el fin de asegurar que toda la mezcla A se ha solubilizado en el fluido B y, por lo tanto, se ha formado la disolución AB.

El valor de P_w viene determinado por el comportamiento de fases del sistema fluido A - fluido B - compuestos C, de tal manera que a P_w y T_w dicho sistema debe encontrarse en una sola fase líquida. Así, por ejemplo, cuando el fluido B es CO_2 se utilizan preferiblemente presiones del orden de 5-10 MPa, pero cuando el fluido B es un hidrofluorocarbono el valor de P_w no es necesario que sea superior a 2 MPa.

Preferiblemente, la adición de dicho fluido B, independientemente a la presión a la que se encuentre dicho fluido B, a la mezcla A provoca el aumento de la presión hasta alcanzar la presión de trabajo P_w . Sin embargo, forma igualmente objeto de la presente invención aumentar la presión de dicha mezcla A hasta llegar a la presión de trabajo P_w y, a continuación, añadir dicho fluido B.

También ventajosamente, uno de por lo menos dichos compuestos es un fármaco o principio activo y otro de por lo menos dichos compuestos es un excipiente.

Preferiblemente, dicho principio activo se selecciona entre:

- Agente Anti-Infecioso, preferiblemente: Sulfatiazol, Mebendazol, Griseofulvina, Cefalexina, Amoxicilina, Ampicilina, Aciclovir;
- Agente Anti-Neoplasico, preferiblemente: Ciclofosfamida, Tamoxifen, Taxol;
- Agente Respiratorio, preferiblemente: Teofilina, Albuterol, Aminofilina, Clemastina;
- Agente Cardiovascular, preferiblemente: Captopril, Atenolol, Propanolol, Nicardipina, Nifedipina, Lovastatina, Amilorida Furosemida, Hidroclorotiazida;
- Agente anti-Inflamatorio o analgésico, preferiblemente: Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Piroxicam;
- Agente del Sistema Nervioso Central, preferiblemente: Bupropion, Fluvoxamina, Haloperidol, Hidrocloruro de Paroxetina, Carbamazepina, Diazepam;
- Hormonas y Substitutos Sintéticos, preferiblemente: Insulina, Danazol, Estradiol, Levora, Trivora;
- Agente Gastrointestinal, preferiblemente: Cimetidina, Metoclopramida, Misoprostol, Ranitidina, Omeprazol.

U otros principios activos como agentes antieméticos, dermatológicos, inmunosupresivos u oftálmicos.

Preferiblemente, dicho excipiente se selecciona entre Polietilenglicol (PEG), Polivinilpirrolidona (PVP), Polivinilalcoholes (PVA), Crospovidona (PVP-CL), Copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno (Polaxámeros), Copolímeros de vinilacetato y vinilpirrolidona (PVP-PVA), Polímeros del ácido láctico y del ácido glicólico derivados de la celulosa, gelatina, óxido de sílice, óxido de titanio, manitol, sorbitol, lactosa, almidones y sus derivados, ácidos grasos y sus derivados, ácido polilactico-co-glicólico (PLGA).

El procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la invención es especialmente útil para llevar a cabo la co-cristalización de dos o más principios activos.

Ventajosamente, dicho fluido A se selecciona entre acetona, agua, metanol, etanol, acetato de etilo, tolueno o sus mezclas.

También ventajosamente, dicho fluido B se selecciona entre CO_2 , etano, propano, un hidroclorofluorocarbono o un hidrofluorocarbono.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, el comportamiento de solubilidad de cada compuesto C (C_1 , C_2 , C_3 , ... C_n) en mezclas de disolvente (fluido A y fluido B), a la presión de trabajo P_w y temperatura de trabajo T_w , puede aproximarse a una función matemática del tipo "Ecuación General 1" que se describirá a continuación.

ES 2 292 300 A1

Es de destacar, que si bien se ha aproximado la función que describe la solubilidad de un compuesto C en una mezcla de disolvente (fluido A y fluido B) a una función como la de la Ecuación General 1, es evidente que dicha aproximación puede realizarse con otras funciones matemáticas que puedan describir dicha solubilidad.

5 La variación de la solubilidad de cada compuesto C ($C_1, C_2, C_3, \dots C_n$) con la composición de disolvente ($X_B =$ moles B/(moles B + moles A)) a la presión de trabajo P_w y temperatura de trabajo T_w , en el intervalo $X_B = [0, 1]$, puede describirse mediante una función del tipo:

$$S_C = S^{AC} (1 - X_B)^{(\alpha + \beta X_B)} + S^{BC} X_B$$

(Ecuación General I)

en donde:

20 C es cada uno de los compuestos $C_1, C_2, C_3, \dots C_n$, que formaran parte del material compuesto final;

S_C es la solubilidad de cada compuesto C ($C_1, C_2, C_3, \dots C_n$), expresada en moles de compuesto C por moles de disolvente (fluido A y fluido B);

25 X_B es la fracción molar del fluido B en el disolvente (fluido A y fluido B) a una presión de trabajo P_w y temperatura de trabajo T_w ;

S^A es la solubilidad de cada compuesto C ($C_1, C_2, C_3, \dots C_n$) en el fluido A;

30 S^B es la solubilidad de cada compuesto C ($C_1, C_2, C_3, \dots C_n$) en el fluido B;

en donde, para cada compuesto C, se cumple simultáneamente que $\alpha < 1, \beta > 0$ y $|\beta/\alpha| \geq 1$; o simultáneamente $0 \leq \alpha \leq 1$ y $0 \leq \beta \leq 1$.

35 Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que la solubilidad de por lo menos uno de los compuestos que componen el material compuesto micro- o nanoparticulado en la mezcla de disolvente (fluido A y fluido B) es superior en estado líquido que en estado supercrítico. Por lo tanto, el procedimiento según la presente invención supone una nueva vía de obtención de materiales compuestos micro- y nanoparticulados que no habían sido obtenidos previamente por las técnicas conocidas en el estado de la técnica. Así, la invención también se refiere al material compuesto que puede obtenerse según el procedimiento definido en las reivindicaciones adjuntas.

40 Ventajosamente, con el procedimiento de la invención puede obtenerse una morfología, estructura interna y tamaño de material compuesto deseado mediante la variación de la concentración inicial de cada uno de los compuestos y/o la fracción molar del fluido B. Así, si se aumenta la concentración inicial de por lo menos uno de los compuestos pueden obtenerse estructuras internas favorecidas cinéticamente, que de otra manera sería imposible su obtención.

En una realización de la invención, se seleccionará una fracción molar del fluido B tal que $X_B > 0,2$, todavía más preferiblemente $X_B > 0,4$, y aún más preferiblemente $X_B > 0,7$. Cuanto mayor es el valor de la fracción molar del fluido B menor es el tamaño de partícula obtenido y, por lo tanto, se trata de una variable que permite controlar el tamaño de partícula final.

45 Con el procedimiento según la invención puede obtenerse un material compuesto micro- o nanoparticulado con un tamaño medio de partícula inferior a los $50 \mu\text{m}$, preferiblemente inferior a los $30 \mu\text{m}$, todavía más preferiblemente inferior a los $20 \mu\text{m}$.

55 Ventajosamente, dicho material compuesto micro- o nanoparticulado presenta un índice de uniformidad superior a 10; preferiblemente superior a 15.

60 En aún otra realización del procedimiento de la invención, dicho fluido A comprende por lo menos un aditivo. Dicho aditivo se selecciona de entre un agente emulsionante, agente tensioactivo, agente de superficie, un estabilizante, protector de coloides y, más preferiblemente se selecciona de entre un polisorbato, polietilenglicol (PEGs), copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno (poloxámero), palmitato de ascorbilo, lecitina, bromuro hexadeciltrimetilamonio (CTAB), dioctil sulfosuccinato de sodio (AOT), así como otros tensioactivos fónicos y no iónicos.

65 Ventajosamente, dicho aditivo interviene en el control del proceso de nucleación y crecimiento cristalino y, por lo tanto, el tamaño de partícula del material compuesto micro- o nanoparticulado también está influenciado por la presencia de dicho aditivo, además de favorecer su presencia la obtención de distribuciones de tamaño más estrechas.

ES 2 292 300 A1

Ventajosamente, la utilización de un aditivo en dicho fluido A evita la formación de agregados.

Descripción de las figuras

5 La figura 1 muestra una representación esquemática de una instalación para llevar a cabo el procedimiento de la invención (véase para más detalle apartado “Descripción detallada de una realización de la invención”).

La figura 2 muestra la variación de la solubilidad de un compuesto C_1 (S_{C1} : línea continua) y de un compuesto C_2 (S_{C2} : línea discontinua) con la composición del disolvente (fluido A y fluido B) a una presión de trabajo P_w y temperatura de trabajo T_w en donde según un caso particular de acuerdo con el procedimiento de la invención los coeficientes de la Ecuación I tienen los siguientes valores: $\alpha < 1$, $\beta > 0$; $|\beta/\alpha| \geq 1$.

En dicha figura puede observarse la variación de la concentración del compuesto C_1 ($[C_1]$: línea de puntos y rayas) con la adición del fluido B sobre la mezcla A, partiendo de un valor de $[C_1]^A < S^{AC1}$ y la variación de la concentración del compuesto C_2 ($[C_2]$: línea de puntos) con la adición del fluido B sobre la mezcla A, partiendo de un valor de $[C_2]^A > S^{AC2}$.

La figura 3 muestra la variación de la solubilidad de un compuesto C_1 (S_{C1} : línea continua) y de un compuesto C_2 (S_{C2} : línea discontinua) con una composición de disolvente (fluido A y fluido B) a una presión de trabajo P_w y temperatura de trabajo T_w , en donde el valor del coeficiente α según la Ecuación I, en ambas curvas, es $\alpha > 1$ y por lo tanto no puede llevarse a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención.

En dicha figura puede observarse la variación de la concentración del compuesto C_1 ($[C_1]$: línea de puntos y rayas) con la adición del fluido B sobre la mezcla A, partiendo de un valor de $[C_1]^A < S^{AC1}$ y la variación de la concentración del compuesto C_2 ($[C_2]$: línea de puntos) con la adición del fluido B sobre la mezcla A, partiendo de un valor de $[C_2]^A < S^{AC2}$.

La figura 4 muestra la variación de la solubilidad de un compuesto C_1 (S_{C1} : línea continua) y de un compuesto C_2 (S_{C2} : línea discontinua) con la composición del disolvente (fluido A y fluido B) a una presión de trabajo P_w y temperatura de trabajo T_w , en donde los valores de los coeficientes de la Ecuación I según un caso particular de la invención son $\alpha < 1$; $\beta > 0$; $|\beta/\alpha| \geq 1$, en ambas curvas.

En dicha figura puede observarse la variación de la concentración del compuesto C_1 ($[C_1]$: línea de puntos y rayas) con la adición del fluido B sobre la mezcla A, partiendo de un valor de $[C_1]^A > S^{AC1}$ y la variación de la concentración del compuesto C_2 ($[C_2]$: línea de puntos) con la adición del fluido B sobre la mezcla A, partiendo de un valor de $[C_2]^A > S^{AC2}$.

La figura 5 muestra el Perfil de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) del material compuesto obtenido en el Ejemplo 1. Este perfil muestra dos picos endotérmicos A y B a temperaturas $T = 41^\circ\text{C}$ y 73°C , respectivamente. El pico A corresponde a la fusión de una fase formada por el co-polímero y el Ibuprofeno, mientras que el pico B corresponde a la fusión de Ibuprofeno puro presente en el material compuesto.

La figura 6 muestra el Perfil de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) del material compuesto descrito en el Ejemplo 2. Este perfil muestra dos picos endotérmicos A y B a temperaturas $T = 41^\circ\text{C}$ y 60°C , respectivamente. El pico A corresponde a la fusión de una fase formada por el co-polímero y el Ibuprofeno, mientras que el pico B corresponde a la fusión de ibuprofeno puro de menor cristalinidad presente en el material compuesto.

La figura 7 muestra el Perfil de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) del material compuesto obtenido en el Ejemplo 3. Este perfil muestra un único pico endotérmico a una temperatura $T = 41^\circ\text{C}$, correspondiente a una única fase sólida formada por el co-polímero y el ibuprofeno.

La figura 8 muestra el Perfil de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) del material compuesto obtenido en el Ejemplo 4. Este perfil muestra un único pico endotérmico a una temperatura $T = 50^\circ\text{C}$, correspondiente a una única fase sólida formada por el co-polímero y el ibuprofeno, con un contenido en Ibuprofeno inferior al material compuesto obtenido en el Ejemplo 3.

La figura 9 muestra el perfil de DSC del co-polímero puro. Este perfil presenta un único pico de fusión a $T = 54^\circ\text{C}$.

La figura 10 muestra el perfil de DSC del ibuprofeno puro. Este perfil presenta un único pico de fusión a $T = 73^\circ\text{C}$.

En la figura 11 se indica la concentración en PEG 6000 (■) y en naproxeno (●) de la mezcla “PEG 6000-naproxeno-etanol- CO_2 ” a 10 MPa y 35°C , según el ejemplo 5, respecto a la curva de solubilidad del PEG 6000 (línea discontinua) y a la curva de solubilidad del naproxeno (línea continua), justamente antes de la despresurización. Al ajustar la curva de solubilidad del PEG 6000 representada en la Figura 11 a la Ecuación 1 se obtuvieron los siguientes valores: $\alpha = -32,4$; $\beta = 42,18$. Al ajustar la curva de solubilidad del naproxeno representada en la Figura 11 a la Ecuación 1 se obtuvieron los valores: $\alpha = -0,185$; $\beta = 1,671$. En ambas curvas, estos valores de α y β permiten llevar a cabo el procedimiento de la invención.

ES 2 292 300 A1

En la figura 12 se muestra el perfil de DSC del material compuesto obtenido según el ejemplo 5. Este perfil muestra dos picos endotérmicos A y B a temperaturas $T = 63,5^{\circ}\text{C}$ y 151°C , respectivamente. El pico A corresponde a la fusión de una fase formada por el polímero PEG 6000, mientras que el pico B corresponde a la fusión de una segunda fase constituida principalmente por naproxeno, ambas presentes en el material compuesto.

A continuación, se incluye una realización preferida de la invención no limitativa de la misma, en la que un conocedor en la materia podrá realizar modificaciones o variaciones sin por ello alejarse del alcance de protección de la presente invención, siempre que dichas modificaciones o variaciones no alteren el principio básico del procedimiento definido en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de una realización de la invención

En la figura 1 se muestra una representación esquemática de una instalación que permite llevar a cabo el procedimiento según la invención para la obtención de un material compuesto micro- o nanoparticulado.

Dicha instalación comprende un depósito 1 que contiene el fluido B conectado a través del conducto 2 a una bomba 3 que suministra el fluido B a alta presión. La adición del fluido B sobre el reactor de mezclado 7, donde se encuentra la mezcla A (por lo menos dos compuestos C_1 - C_2 y fluido A) puede realizarse por la parte superior a través de las válvulas 4 y 6, o bien por la parte inferior a través de las válvulas 4 y 5. A través de la válvula 9 se controla la adición al reactor de mezclado 7 de un gas inerte que se encuentra en un depósito 8. La disolución AB a presión de trabajo P_w , preparada en el reactor 7, pasa a través de la válvula 10. Después de pasar por la válvula 10, la disolución AB sufre una rápida reducción de la presión hasta la presión atmosférica y la consiguiente precipitación de las partículas de por lo menos los dos compuestos C_1 - C_2 . Estas partículas quedan retenidas, durante la filtración a presión atmosférica, sobre el filtro 11 y las aguas madres se canalizan hasta el depósito 12.

Opcionalmente, puede estar presente antes de la válvula de descompresión 10, un filtro F. Aunque éste filtro F no es necesario para llevar a cabo el procedimiento según la invención en las condiciones óptimas de funcionamiento puesto que no tiene lugar la precipitación de los compuestos C_1 - C_2 hasta la despresurización de la disolución AB, su utilización puede ser ventajosa con el fin de o bien eliminar posibles residuos sólidos en la filtración subsiguiente o bien en los casos en los que pueda producirse la precipitación mediante otras técnicas previa la precipitación según el procedimiento de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Obtención de un material compuesto (C_1 : C_2) del fármaco Ibuprofeno (C_1) y de Copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, con peso molecular medio 12700, (C_2) de composición relativa (C_1 : C_2)=(93:7) mediante el proceso de la invención

En el reactor de mezclado (7) de 300 mL de capacidad, se introducen 42 mL de etanol a la temperatura de trabajo $T_w = 22^{\circ}\text{C}$; 23,7 g de Ibuprofeno y 2,25 g de Copolímero. La concentración relativa a la saturación del Ibuprofeno en Etanol es del 70% mientras que la correspondiente al Copolímero es del 1400%, por lo tanto, el fármaco está en disolución y el Copolímero en suspensión. Sobre esta mezcla se adiciona CO_2 con un caudal de 0.8 Kg/h hasta que la presión del reactor (7) alcanza los 11 MPa y la fracción molar de CO_2 del etanol expandido es $X_{\text{CO}_2} = 0,8$. La temperatura dentro del reactor se mantiene constante durante todo el proceso a 22°C . En esta mezcla a alta presión, tanto el Ibuprofeno como el Copolímero se encuentran disueltos en el etanol expandido con CO_2 , formando un sistema de cuatro componentes (Ibuprofeno-Copolímero-etanol- CO_2) en una sola fase líquida. Se deja estabilizar la mezcla a 11 MPa y 22°C durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se cierra el suministro de CO_2 y se inicia la despresurización de la disolución mediante la apertura de la válvula (10). Durante la despresurización de la disolución, la presión dentro del reactor (7) se mantiene constante, con un valor de 11 MPa, mediante la adición de N_2 por la parte superior del reactor a través de la válvula (6). La despresurización de la disolución, provoca una rápida evaporación del CO_2 de la disolución expandida, causando un gran, rápido y extremadamente homogéneo enfriamiento de la disolución hasta -69°C , y la precipitación de un material micro- o nanoparticulado compuesto de Ibuprofeno y Copolímero el cual se recoge en el filtro (11).

La determinación del rendimiento del proceso y la composición relativa del material se realizó mediante análisis gravimétrico, análisis espectrofotométrico de Ultravioleta-Visible y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H a 500 MHz. Se determinó que el rendimiento del proceso fue del 30% y que la composición relativa en masa del material era del 93% en Ibuprofeno y el 7% en Copolímero. La morfología y el tamaño de partícula se determinaron mediante Microscopía Electrónica de Barrido.

Se observó que el material compuesto obtenido poseía una distribución de tamaño de partícula comprendida entre 1 y $30\ \mu\text{m}$, tamaño medio de $10\ \mu\text{m}$ y un índice de uniformidad 10.

Para determinar si el procesado del material causaba cambios en la estructura química del Copolímero y del Ibuprofeno se registró el espectro de Infrarrojo del Material Compuesto y se determinó que el procesado no causaba ningún cambio en la estructura química de los componentes.

ES 2 292 300 A1

El análisis de fases del material sólido obtenido se realizó por Calorimetría Diferencial de Barrido, para 4 muestras diferentes (véase Figura 5). Observándose la presencia de dos fases diferentes una con punto de fusión 41°C (punto de fusión 12°C inferior a la temperatura de fusión del Copolímero puro de 54°C), correspondiente a una fase formada por Ibuprofeno y Copolímero, y otra con punto de fusión de 73°C correspondiente a Ibuprofeno puro.

5

La determinación de la estructura cristalina del material se realizó mediante Difracción de Rayos-X en Polvo y se observó que el material era cristalino y que el espectro de Rayos-X coincidía prácticamente con el correspondiente al Ibuprofeno.

10 Ejemplo 2

Obtención de un material compuesto ($C_1:C_2$) del fármaco Ibuprofeno (C_1) y de Copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno con peso molecular medio 12700 (C_2) de composición relativa ($C_1:C_2$)=(40:60) mediante el proceso de la invención

15

En el reactor de mezclado (7) de 300 mL de capacidad, se introducen 42 mL de etanol a la temperatura de trabajo $T_w = 22^\circ\text{C}$; 22,5 g de Ibuprofeno y 7,5 g de Copolímero. La concentración relativa a la saturación del Ibuprofeno en Etanol es del 67% mientras que la correspondiente al Copolímero es del 4500%, por lo tanto, el fármaco está en disolución y el Copolímero en suspensión. Sobre esta mezcla se adiciona CO_2 con un caudal de 0,8 Kg/h hasta que la presión del reactor (7) alcanza los 11 MPa y la fracción molar de CO_2 del etanol expandido es $X_{\text{CO}_2}=0,8$. La temperatura dentro del reactor se mantiene constante durante todo el proceso a 22°C . En esta mezcla a alta presión, tanto el Ibuprofeno como el Copolímero se encuentran disueltos en el etanol expandido con CO_2 , formando un sistema de cuatro componentes (Ibuprofeno-Copolímero-etanol- CO_2) en una sola fase líquida. Se deja estabilizar la mezcla a 11 MPa y 22°C durante 30 minutos.

25

Transcurrido este tiempo, se cierra el suministro de CO_2 y se inicia la despresurización de la disolución mediante la apertura de la válvula (10). Durante la despresurización de la disolución, la presión dentro del reactor (7) se mantiene constante, con un valor de 11 MPa, mediante la adición de N_2 por la parte superior del reactor a través de la válvula (6). La despresurización de la disolución, provoca una rápida evaporación del CO_2 de la disolución expandida, causando un gran, rápido y extremadamente homogéneo enfriamiento de la disolución hasta -65°C , y la precipitación de un material micro- o nanoparticulado compuesto de Ibuprofeno y Copolímero, el cual se recoge en el filtro (11).

30

La determinación del rendimiento del proceso y la composición relativa del material se realizó mediante Análisis Gravimétrico, Análisis Espectrofotométrico de Ultravioleta-Visible y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H a 500 MHz.

35

El rendimiento del proceso fue del 10% y la composición relativa en masa del material era del 40% en Ibuprofeno y el 60% en Copolímero.

40

La morfología y el tamaño de partícula se determinaron mediante Microscopia Electrónica de Barrido. Se observó que el material compuesto obtenido poseía una distribución de tamaño de partículas comprendida entre 5 y $30\ \mu\text{m}$, tamaño medio de $10\ \mu\text{m}$ y un índice de uniformidad 11.

45

Para determinar si el procesado del material causaba cambios en la estructura química del Copolímero y del Ibuprofeno se registró el espectro de Infrarrojo del Material Compuesto y se determinó que el procesado no causaba ningún cambio en la estructura química de los componentes.

50

El análisis de fases del material sólido obtenido se realizó por Calorimetría Diferencial de Barrido, para 4 muestras diferentes (véase figura 6). Observándose la presencia de dos fases diferentes una minoritaria de punto de fusión del Ibuprofeno puro de menor cristalinidad que el Ibuprofeno de partida (alrededor de 60°C) y otra fase de Copolímero donde el Ibuprofeno se encuentra dispersado en la matriz polimérica (punto de fusión de 41°C) tratándose de una disolución sólida.

55

La determinación de la estructura cristalina del material se realizó mediante Difracción de Rayos-X en Polvo. Se observó que el material era semicristalino y se podía detectar la presencia de picas de difracción correspondientes al Ibuprofeno puro.

Ejemplo 3

60

Obtención de un material compuesto ($C_1:C_2$) del fármaco Ibuprofeno (C_1) y de Copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno sólido con peso molecular medio 12700 (C_2) de composición relativa ($C_1:C_2$)=(35:65) mediante el proceso de la invención

65

En el reactor de mezclado (7) de 300 mL de capacidad, se introducen 42 mL de etanol a la temperatura de trabajo $T_w = 22^\circ\text{C}$; 13 g de Ibuprofeno y 12 g de Copolímero. La concentración relativa a la saturación del Ibuprofeno en Etanol es del 40% mientras que la correspondiente al Copolímero es del 7150%, por lo tanto, el fármaco está en disolución y el Copolímero en suspensión. Sobre esta mezcla se adiciona CO_2 con un caudal de 0,8 Kg/h hasta que la presión del reactor (7) alcanza los 11 MPa y la fracción molar de CO_2 del etanol expandido es $X_{\text{CO}_2}=0,8$. La temperatura dentro del

ES 2 292 300 A1

reactor se mantiene constante durante todo el proceso a 22°C. En esta mezcla a alta presión, tanto el Ibuprofeno como el Copolímero se encuentran disueltos en el etanol expandido con CO₂, formando un sistema de cuatro componentes (Ibuprofeno- Copolímero-etanol-CO₂) en una sola fase líquida. Se deja estabilizar la mezcla a 11 MPa y 22°C durante 30 minutos.

Transcurrido este tiempo, se cierra el suministro de CO₂ y se inicia la despresurización de la disolución mediante la apertura de la válvula (10). Durante la despresurización de la disolución, la presión dentro del reactor (7) se mantiene constante, con un valor de 11 MPa, mediante la adición de N₂ por la parte superior del reactor a través de la válvula (6).

La despresurización de la disolución, provoca una rápida evaporación del CO₂ de la disolución expandida, causando un gran, rápido y extremadamente homogéneo enfriamiento de la disolución hasta -60°C, y la precipitación de un material microparticulado compuesto de Ibuprofeno y Copolímero, el cual se recoge en el filtro (11).

La determinación del rendimiento del proceso y la composición relativa del material se realizó mediante Análisis Gravimétrico, Análisis espectrofotométrico de Ultravioleta-Visible y Resonancia Magnética Nuclear de ¹H a 500 MHz.

El rendimiento del proceso fue del 45% y la composición relativa en masa del material era del 35% en Ibuprofeno y el 65% en Copolímero.

La morfología y el tamaño de partícula se determinaron mediante Microscopia Electrónica de Barrido. Se observó que el material estaba constituido por agregados de micro-partículas y submicro-partículas de distribución de tamaños comprendidos entre 5 y 25 μm, tamaño medio de 10 μm y un índice de uniformidad 12.

Para determinar si el procesado del material causaba cambios en la estructura química del Copolímero y del Ibuprofeno se registró el espectro de Infrarrojo del Material Compuesto y se determinó que el procesado no causaba ningún cambio en la estructura química de los componentes.

El análisis de fases del material sólido obtenido se realizó por Calorimetría Diferencial de Barrido, para 4 muestras diferentes (véase figura 7). Observándose la presencia de una única fase, cuyo punto de fusión era de 41°C, inferior a la correspondiente al Ibuprofeno puro (73°C) y a la del Co-polímero (54°C). Así pues se había obtenido una disolución sólida de Ibuprofeno en Copolímero en forma de micropartículas.

La determinación de la estructura cristalina del material se realizó mediante Difracción de Rayos-X en Polvo y se observó que el material era semicristalino, con un espectro de difracción similar al correspondiente al Copolímero.

Ejemplo 4

Obtención de un material compuesto (C₁:C₂) del fármaco Ibuprofeno (C₁) y de Copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno sólido con peso molecular medio 12700 (C₂) de composición relativa (C₁:C₂)=(5:95) mediante el proceso de la invención

En el reactor de mezclado (7) de 300 mL de capacidad, se introducen 42 mL de etanol a la temperatura de trabajo T_w= 22°C; 11,26 g de Ibuprofeno y 7,5 g de Copolímero. La concentración relativa a la saturación del Ibuprofeno en Etanol es del 32% mientras que la correspondiente al Copolímero es del 4500%, por lo tanto, el fármaco está en disolución y el Copolímero en suspensión. Sobre esta mezcla se adiciona CO₂ con un caudal de 0,8 Kg/h hasta que la presión del reactor (7) alcanza los 11 MPa y la fracción molar de CO₂ del etanol expandido es X_{CO₂}=0,8. La temperatura se mantiene constante durante todo el proceso a 22°C. En esta mezcla a alta presión, tanto el Ibuprofeno como el Copolímero se encuentran disueltos en el etanol expandido con CO₂, formando un sistema de cuatro componentes (Ibuprofeno- Copolímero-etanol-CO₂) en una sola fase líquida. Se deja estabilizar la mezcla a 11 MPa y 22°C durante 30 minutos.

Transcurrido este tiempo, se cierra el suministro de CO₂ y se inicia la despresurización de la disolución mediante la apertura de la válvula (10). Durante la despresurización de la disolución, la presión dentro del reactor (7) se mantiene constante, con un valor de 11 MPa, mediante la adición de N₂ por la parte superior del reactor a través de la válvula (6). La despresurización de la disolución, provoca una rápida evaporación del CO₂ de la disolución expandida, causando un gran, rápido y extremadamente homogéneo enfriamiento de la disolución hasta -68°C, y la precipitación de un material micro-nanoparticulado compuesto de Ibuprofeno y Copolímero, el cual se recoge en el filtro (11).

La determinación del rendimiento del proceso y la composición relativa del material se realizó mediante Análisis Gravimétrico, Análisis Espectrofotométrico de Ultravioleta-Visible y Resonancia Magnética Nuclear de ¹H a 500 MHz.

El rendimiento del proceso fue del 30% y la composición relativa en masa del material del 5% en Ibuprofeno y el 95% en Copolímero.

La morfología y el tamaño de partícula se determinaron mediante Microscopia Electrónica de Barrido. Se observó que el material compuesto obtenido poseía una distribución de tamaño de partícula comprendida entre 5 y 50 μm,

ES 2 292 300 A1

tamaño medio de 20 μm y un índice de uniformidad 10.

Para determinar si el procesado del material causaba cambios en la estructura química del Copolímero y del Ibuprofeno se registró el espectro de Infrarrojo del Material Compuesto y se determinó que el procesado no causaba ningún cambio en la estructura química de los componentes.

El análisis de fases del material sólido obtenido se realizó por Calorimetría Diferencial de Barrido, para 4 muestras diferentes (véase figura 8). Observándose la presencia de una única fase, cuyo punto de fusión era de 50°C, inferior a la correspondiente al Ibuprofeno puro (73°C) y a la del Co-polímero (54°C). Así pues se había obtenido una disolución sólida de Ibuprofeno en Copolímero en forma de micropartículas, con un contenido en Ibuprofeno inferior al del material compuesto preparado en el Ejemplo 3.

La determinación de la estructura cristalina del material se realizó mediante Difracción de Rayos-X en Polvo y se observó que el material era semicristalino, con un espectro de difracción similar al correspondiente al Copolímero.

Ejemplo 5

Obtención de un material compuesto ($C_1:C_2$) del fármaco Naproxeno (C_1) y de Polímero de óxido de etileno sólido con peso molecular medio 6500 (C_2) de composición relativa ($C_1:C_2$)=(60:40) mediante el proceso de la invención

En el reactor de mezclado (7) de 300mL de capacidad, se introducen 160 mL de etanol a la temperatura de trabajo $T_w = 35^\circ\text{C}$; 12,21 g de Naproxeno y 5 g de Polímero. La concentración relativa a la saturación del Naproxeno en Etanol es del 90% mientras que la correspondiente al polímero es del 1525%, por lo tanto, el fármaco está en disolución y el Polímero en suspensión. Sobre esta mezcla se adiciona CO_2 con un caudal de 0,8 Kg/h hasta que la presión del reactor (7) alcanza los 10 MPa y la fracción molar de CO_2 del etanol expandido es $X_{\text{CO}_2}=0,67$. La temperatura se mantiene constante durante todo el proceso a 35°C. En esta mezcla a alta presión, tanto el Naproxeno como el Polímero se encuentran disueltos en el etanol expandido con CO_2 , formando un sistema de cuatro componentes (Naproxeno-Polímero-etanol- CO_2) en una sola fase líquida (véase Figura 11). Se deja estabilizar la mezcla a 10 MPa y 35°C durante 30 minutos.

Transcurrido este tiempo, se cierra el suministro de CO_2 y se inicia la despresurización de la disolución mediante la apertura de la válvula (10). Durante la despresurización de la disolución, la presión dentro del reactor (7) se mantiene constante, con un valor de 10 MPa, mediante la adición de N_2 por la parte superior del reactor a través de la válvula (6). La despresurización de la disolución, provoca una rápida evaporación del CO_2 de la disolución expandida, causando un gran, rápido y extremadamente homogéneo enfriamiento de la disolución hasta -58°C , y la precipitación de un material micro-nanoparticulado compuesto de Naproxeno y Polímero, el cual se recoge en el filtro (11).

La determinación del rendimiento del proceso y la composición relativa del material se realizó mediante Análisis Gravimétrico, Análisis Espectrofotométrico de Ultravioleta-Visible y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H a 500 MHz.

El rendimiento del proceso fue del 45%, y la composición relativa en masa del material del 60% en Naproxeno y el 40% en Polímero.

La morfología y el tamaño de partícula se determinaron mediante Microscopia Electrónica de Barrido. Se observó que el material compuesto obtenido poseía una distribución de tamaño de partícula comprendida entre 4 y 35 μm , tamaño medio de 10 μm y un índice de uniformidad 12.

Para determinar si el procesado del material causaba cambios en la estructura química del Polímero y del Naproxeno se registró el espectro de Infrarrojo del Material Compuesto y se determinó que el procesado no causaba ningún cambio en la estructura química de los componentes.

El análisis de fases del material sólido obtenido se realizó por Calorimetría Diferencial de Barrido (véase Figura 12), para 2 muestras diferentes. Observándose la presencia de dos fases, una primera cuyo punto de fusión era de 63,5°C, correspondiente al Polímero puro y una segunda correspondiente al Naproxeno de punto de fusión 151°C. Así pues el material obtenido era una mezcla heterogénea de Naproxeno y de Polímero en forma de sólido microparticulado.

La determinación de la estructura cristalina del material se realizó mediante Difracción de Rayos-X en Polvo y se observó que el material era cristalino, con un espectro de difracción similar al correspondiente al Naproxeno y al Polímero.

Comparación de resultados de materiales compuestos obtenidos por otras técnicas

Los materiales compuestos del tipo Dispersión Sólida compuestos de Copolímeros de Etilenglicol y Propilenglicol e Ibuprofeno pueden ser preparados por la técnica de "Melt method" donde se funde el polímero y se añade el fármaco y los aditivos sólidos. La mezcla se agita y se obtiene un material que debe molturarse y tamizarse para alcanzar el tamaño de partícula microscópico.

ES 2 292 300 A1

Otro método descrito en los antecedentes es la técnica "Melt Granulation" donde el fármaco y los aditivos se calientan sin fundir y se mezclan como formas sólidas en un dispositivo específico para llevar a cabo la granulación. Posteriormente se añade el polímero en estado fundido y se agita la mezcla a 500 rpm. El proceso de la granulación es de aproximadamente 5 minutos. Al final del proceso los gránulos se enfrían a temperatura ambiente. El tamaño de los gránulos obtenidos está comprendido entre 75 y 1400 μm , donde el tamaño medio es de aproximadamente 500 μm y el índice de uniformidad es inferior a 10.

Ambas técnicas necesitan de la fusión del Copolímero y éste se degrada por calentamiento, lo que limita el tiempo de producción de los gránulos.

Ventajosamente, con el procedimiento según la invención no es necesario trabajar a temperaturas elevadas, por lo que además de un ahorro energético se evitan también los problemas derivados de la degradación del polímero por calentamiento.

Mediante las técnicas de "Melt Granulation" y "Melt Method" se obtienen materiales compuestos con tamaños de partícula superiores a 1 mm, así pues son necesarias etapas posteriores de molturación y homogenización, para obtener materiales compuestos micro- o nanoparticulados.

Por el contrario, en el proceso de la invención, se obtienen directamente materiales compuestos micro- o nanoparticulados con tamaño medio de partícula inferior a los 30 μm , preferiblemente inferior a los 20 μm , no siendo necesaria su posterior molturación y tamizado.

Además, el tamaño medio de partícula del material obtenido por "Melt Granulation" es de 500 μm , mientras que en el caso de los materiales compuestos obtenidos mediante el procedimiento según la invención es de unas 20 μm . Además, con el procedimiento de la invención se obtiene un material compuesto con un índice de uniformidad superior a 10, mientras que los materiales obtenidos por "Melt granulation" tienen un índice de uniformidad inferior a 6.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un material compuesto micro- o nanoparticulado, **caracterizado** por el hecho de que comprende a presión atmosférica y a una temperatura de trabajo T_w :
- a) añadir por lo menos dos compuestos C (C_1C_2) a un fluido A, donde por lo menos uno de dichos compuestos es insoluble en dicho fluido A, para obtener una mezcla A;
- b) añadir a dicha mezcla A un fluido B, de manera que dicho fluido B a una presión de trabajo P_w es miscible con dicha mezcla A y actúa como co-solvente para formar una disolución AB,
- siendo dicha presión de trabajo P_w superior a la presión atmosférica e inferior a la presión crítica P_c de la disolución AB,
- y siendo dicha temperatura de trabajo T_w inferior a la temperatura crítica de la disolución AB;
- c) mantener la presión de trabajo P_w de dicha disolución AB; y
- d) reducir la presión de trabajo P_w de dicha disolución AB a la presión atmosférica, de manera que tiene lugar un aumento de la sobresaturación idealmente homogéneo en toda la disolución AB y la consiguiente precipitación de por lo menos los dos compuestos C (C_1-C_2) micro- o nanoparticulados.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dichos compuestos C (C_1C_2) se añaden a dicho fluido A, previamente mezclados.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dichos compuestos C (C_1C_2) se añaden a dicho fluido A secuencialmente.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicha temperatura de trabajo T_w está comprendida entre 20 y 60°C.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** por el hecho de que dicha temperatura de trabajo T_w está comprendida entre 20 y 40°C.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicha presión de trabajo P_w es un valor de presión igual o inferior a 15 MPa, preferiblemente inferior a 12 MPa, todavía más preferiblemente inferior a 10 MPa.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que se aumenta la presión de dicha mezcla A hasta llegar a la presión de trabajo P_w antes de añadir dicho fluido B.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho compuesto C se selecciona entre un fármaco o principio activo, explosivo, colorante, pigmento, cosmético, excipiente, polímero, catalizador, producto químico para la agricultura o un derivado de los anteriores.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que por lo menos uno de dichos compuestos C es un principio activo.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** por el hecho de que dicho principio activo se selecciona entre un agente Anti-Infecioso, Anti-Neoplásico, Respiratorio, Cardiovascular, Anti-Inflamatorio o Analgésico, Agente del Sistema Nervioso Central, Hormonas y Sustitutos Sintéticos, y un agente Gastrointestinal.
11. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que por lo menos uno de dichos compuestos C es un excipiente.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** por el hecho de que dicho excipiente se selecciona entre Polietilenglicol (PEG), Polivinilpirrolidona (PVP), Polivinilalcoholes (PVA), Crospovidona(PVP-CL), Copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno (Polaxámeros), Copolímeros de vinilacetato y vinilpirrolidona (PVP-PVA), Polímeros del ácido láctico y del ácido glicólico derivados de la celulosa, gelatina, óxido de sílice, óxido de titanio, manitol, sorbitol, lactosa, almidones y sus derivados, ácidos grasos y sus derivados, ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA).
13. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que por lo menos dos de dichos compuestos C (C_1C_2) son un principio activo.
14. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho fluido A es un disolvente polar, un disolvente apolar o una mezcla de dos o más de estos disolventes.

ES 2 292 300 A1

15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** por el hecho de que dicho fluido A se selecciona entre acetona, agua, metanol, etanol, acetato de etilo, tolueno o sus mezclas.

5 16. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho fluido B es un líquido a la presión y temperatura de trabajo P_w y T_w , respectivamente, y es gas a presión atmosférica y temperatura ambiente.

10 17. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho fluido B a la presión y temperatura de trabajo P_w y T_w , respectivamente, es miscible con dicho fluido A y dicha mezcla A, o únicamente con dicha mezcla A.

18. Procedimiento según la reivindicación 1, 16 ó 17, **caracterizado** por el hecho de que dicho fluido B se selecciona entre CO_2 , etano, propano, un hidroc fluorocarbono o un hidro fluorocarbono.

15 19. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho material compuesto micro- o nanoparticulado presenta un tamaño medio de partícula inferior a los $50 \mu\text{m}$.

20 20. Procedimiento según la reivindicación 19, **caracterizado** por el hecho de que dicho material compuesto presenta un tamaño medio de partícula inferior a los $30 \mu\text{m}$.

21. Procedimiento según la reivindicación 19, **caracterizado** por el hecho de que dicho material compuesto presenta un tamaño medio de partícula inferior a los $20 \mu\text{m}$.

25 22. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que dicho material compuesto micro- o nanoparticulado presenta un índice de uniformidad superior a 10.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, **caracterizado** por el hecho de que dicho material compuesto presenta un índice de uniformidad superior a 15.

30 24. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que el comportamiento de solubilidad de cada uno de dichos compuestos C en mezclas de fluido A y fluido B, a la presión y temperatura de trabajo P_w y T_w , respectivamente, se aproxima a una función matemática del tipo:

$$35 \quad S_C = S^{AC} (1 - X_B)^{(\alpha + \beta X_B)} + S^{BC} X_B$$

(Ecuación General 1)

40 en donde:

C es cada uno de los compuestos $C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$, que formaran parte del material compuesto final;

45 S_C es la solubilidad de cada compuesto C ($C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$), expresada en moles de compuesto C por moles de disolvente (fluido A y fluido B);

50 X_B es la fracción molar del fluido B en el disolvente (fluido A y fluido B) a una presión de trabajo P_w y temperatura de trabajo T_w ;

S^A es la solubilidad de cada compuesto C ($C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$) en el fluido A;

S^B es la solubilidad de cada compuesto C ($C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$) en el fluido B;

55 en donde, para cada compuesto C ($C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$) se cumple simultáneamente que $\alpha < 1$, $\beta > 0$ y $|\beta/\alpha| \geq 1$; o simultáneamente $0 \leq \alpha \leq 1$ y $0 \leq \beta \leq 1$.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, **caracterizado** por el hecho de que $X_B > 0,2$.

60 26. Procedimiento según la reivindicación 25, **caracterizado** por el hecho de que $X_B > 0,4$, preferiblemente $X_B > 0,7$.

65 27. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que durante la etapa d) de despresurización se añade un gas inerte a la disolución AB con el fin de mantener la presión de trabajo P_w hasta la completa despresurización de toda la disolución AB.

ES 2 292 300 A1

28. Procedimiento según la reivindicación 27, **caracterizado** por el hecho de que dicho gas inerte es cualquier gas que no interfiera en la solubilidad entre el compuesto y el fluido A y fluido B, ni modifique la composición química de éstos.

5 29. Procedimiento según la reivindicación 27 ó 28, donde dicho gas inerte se selecciona entre nitrógeno, helio o argón.

10 30. Procedimiento según la reivindicación 24, **caracterizado** por el hecho de que se modifica la concentración inicial de por lo menos uno de los compuestos C ($C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$), y/o la fracción molar del fluido B (X_B) con el fin de obtener una morfología, estructura interna y tamaño de material compuesto deseado.

31. Procedimiento según la reivindicación 24, **caracterizado** por el hecho de que se aumenta la fracción del fluido B para disminuir el tamaño de partícula.

15 32. Procedimiento según la reivindicación 24, **caracterizado** por el hecho de que se aumenta la concentración inicial de por lo menos uno de los compuestos para obtener estructuras internas favorecidas cinéticamente.

20 33. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que se añade por lo menos un aditivo a dicho fluido A, siendo dicho aditivo soluble en la disolución AB.

34. Procedimiento según la reivindicación 33, **caracterizado** por el hecho de que dicho aditivo se selecciona entre un emulsionante, un agente tensioactivo, un agente de superficie, un estabilizante, un protector de coloides.

25 35. Procedimiento según la reivindicación 34, **caracterizado** por el hecho de que dicho aditivo es un polisorbato, polietilenglicol (PEGs), poloxámero, palmitato de ascorbilo, lecitina, bromuro hexadeciltrimetilamonio (CTAB), dioctil sulfosuccinato de sodio (AOT) u otro tensioactivo fónico o no iónico.

36. Material compuesto que puede obtenerse según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

30

35

40

45

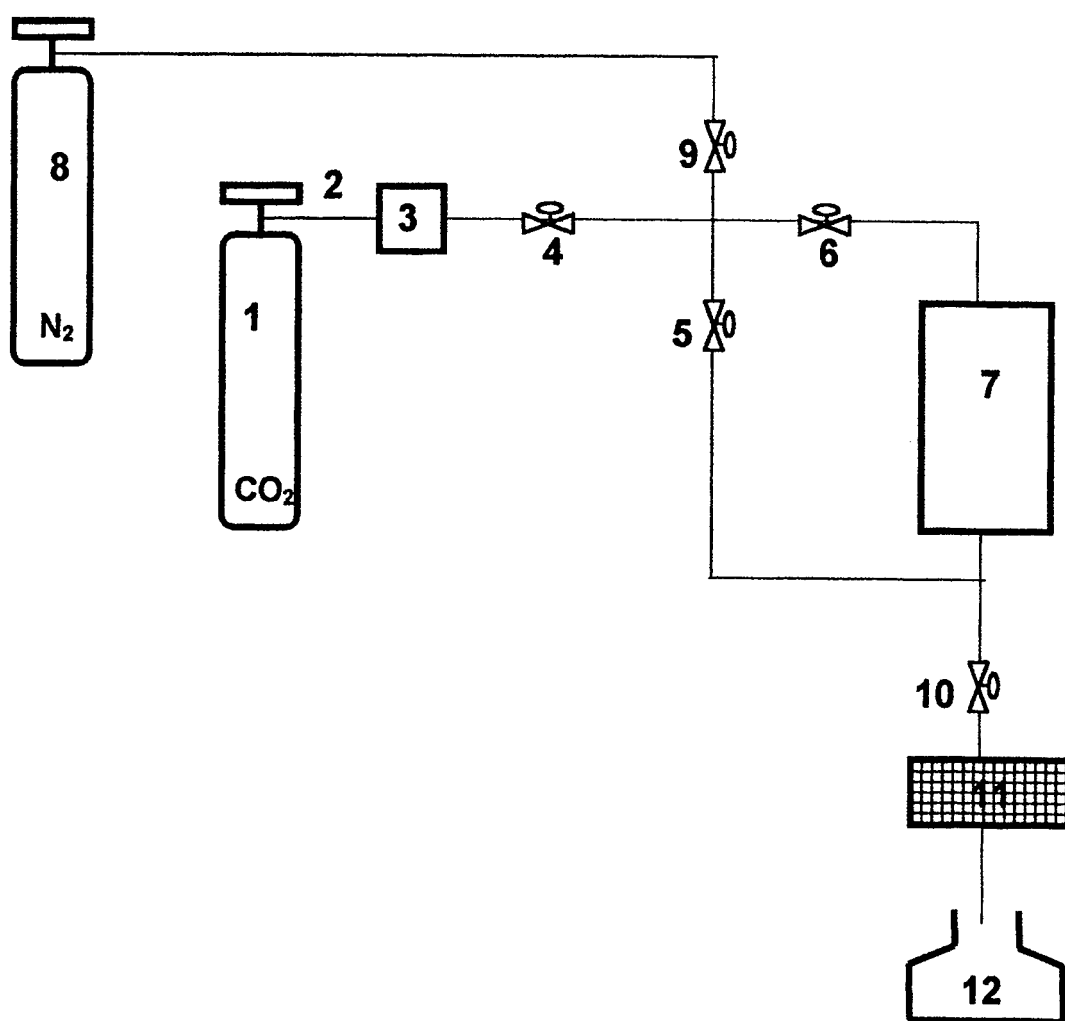
50

55

60

65

FIG 1



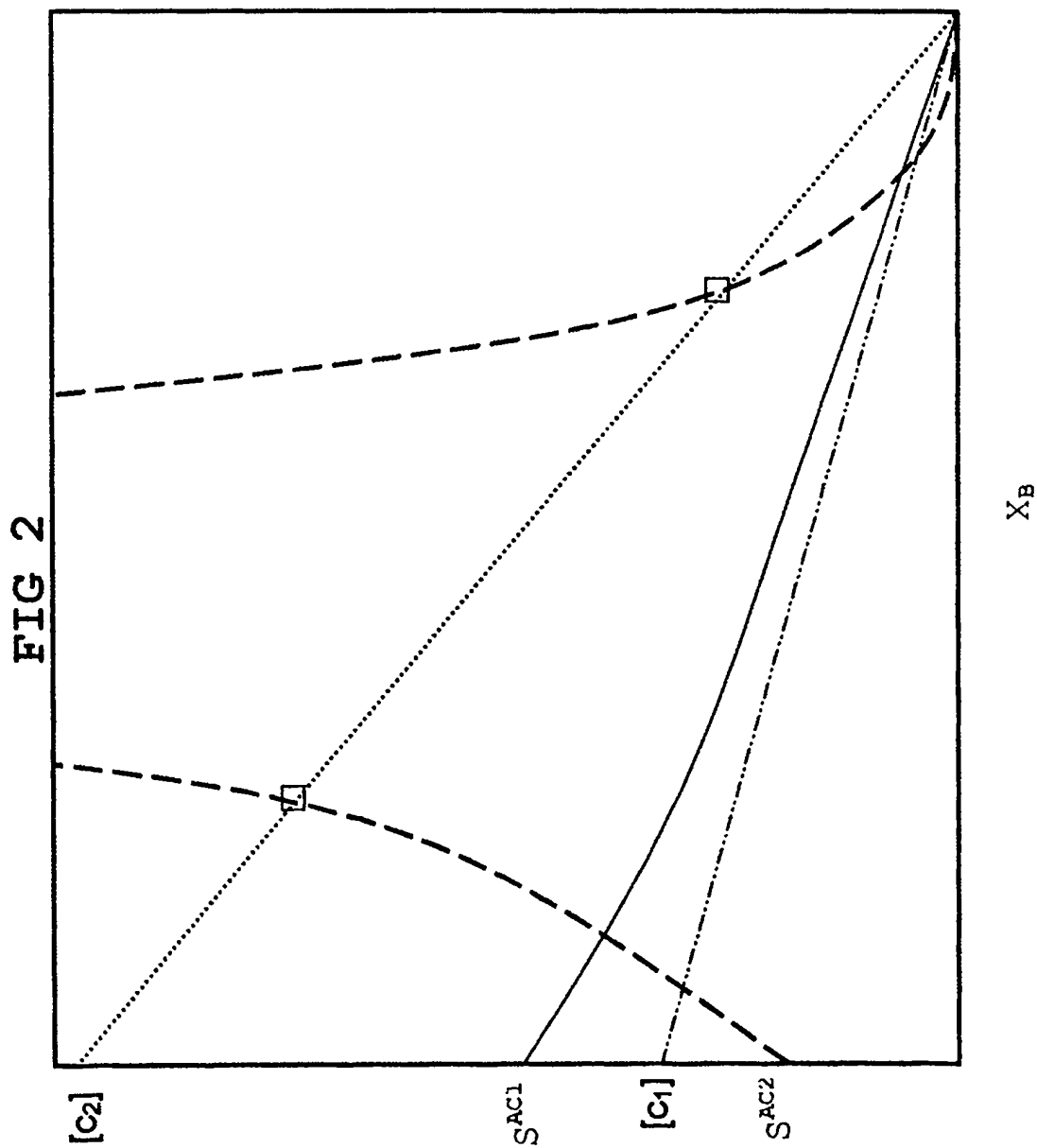


FIG 3

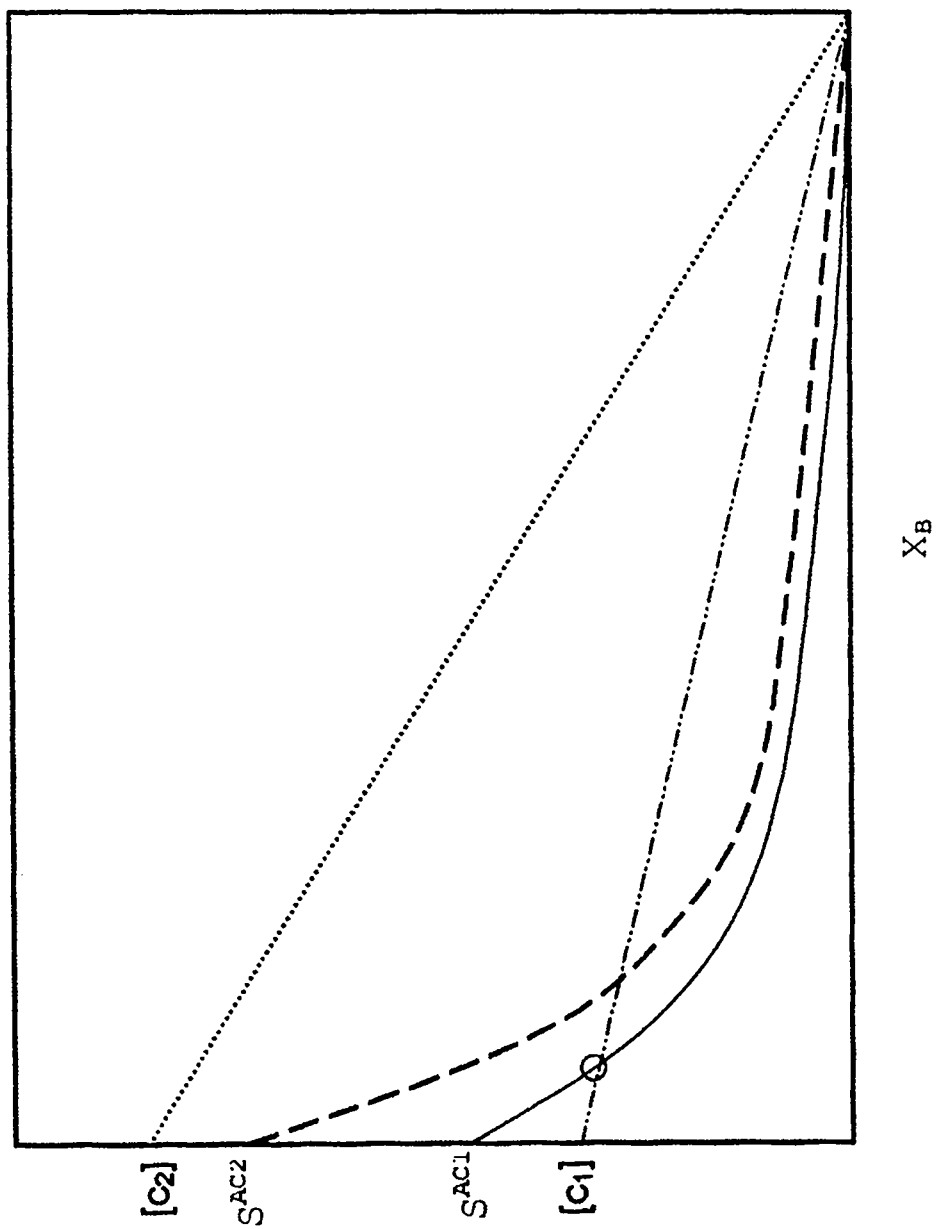


FIG 4

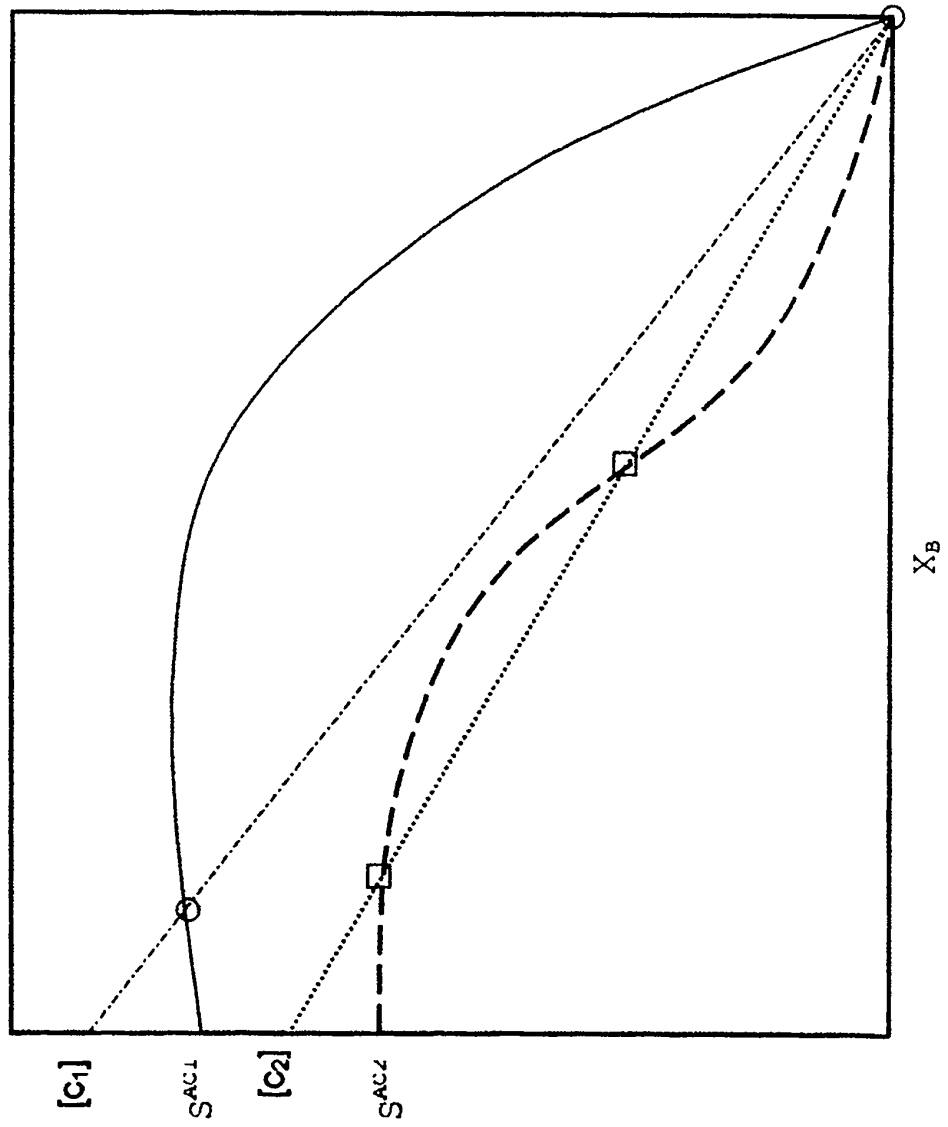
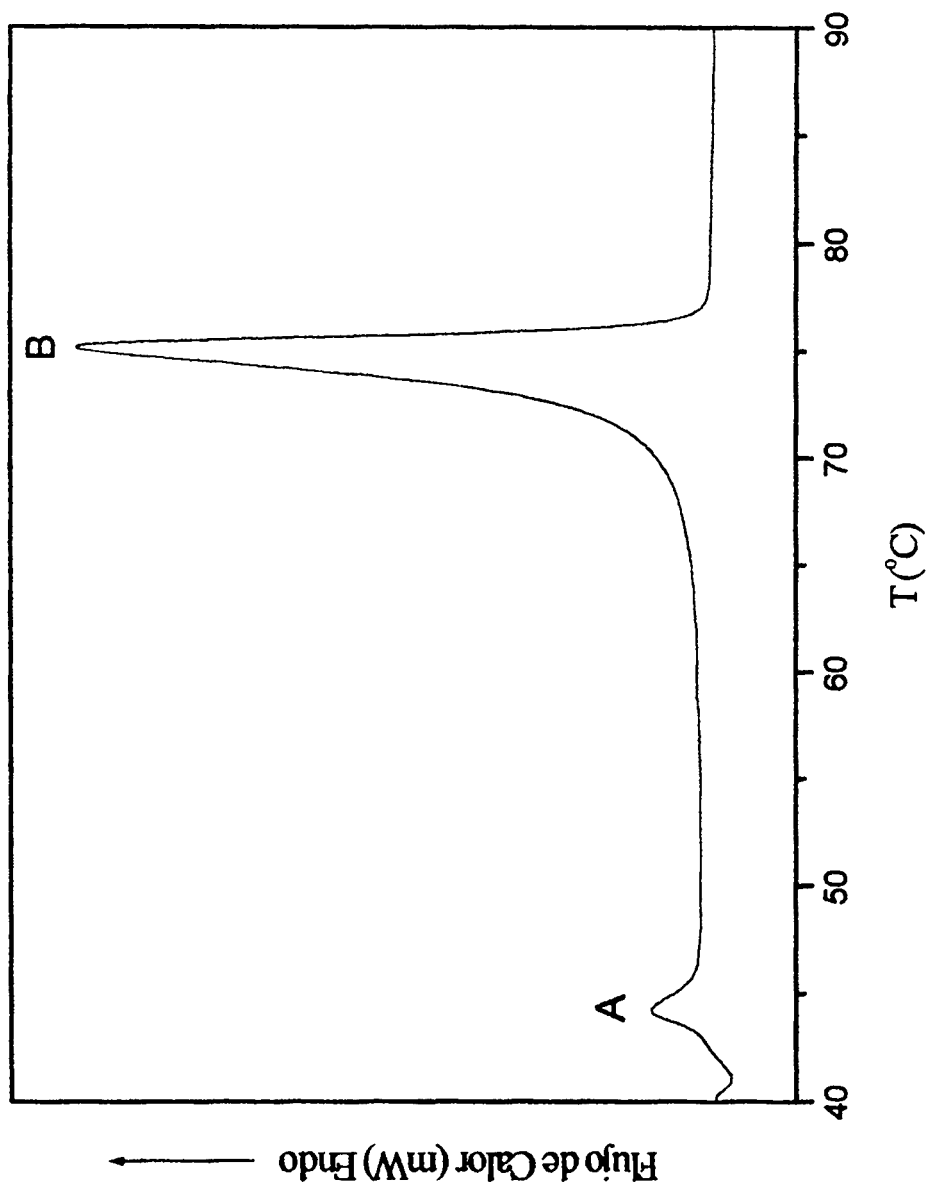


FIG 5



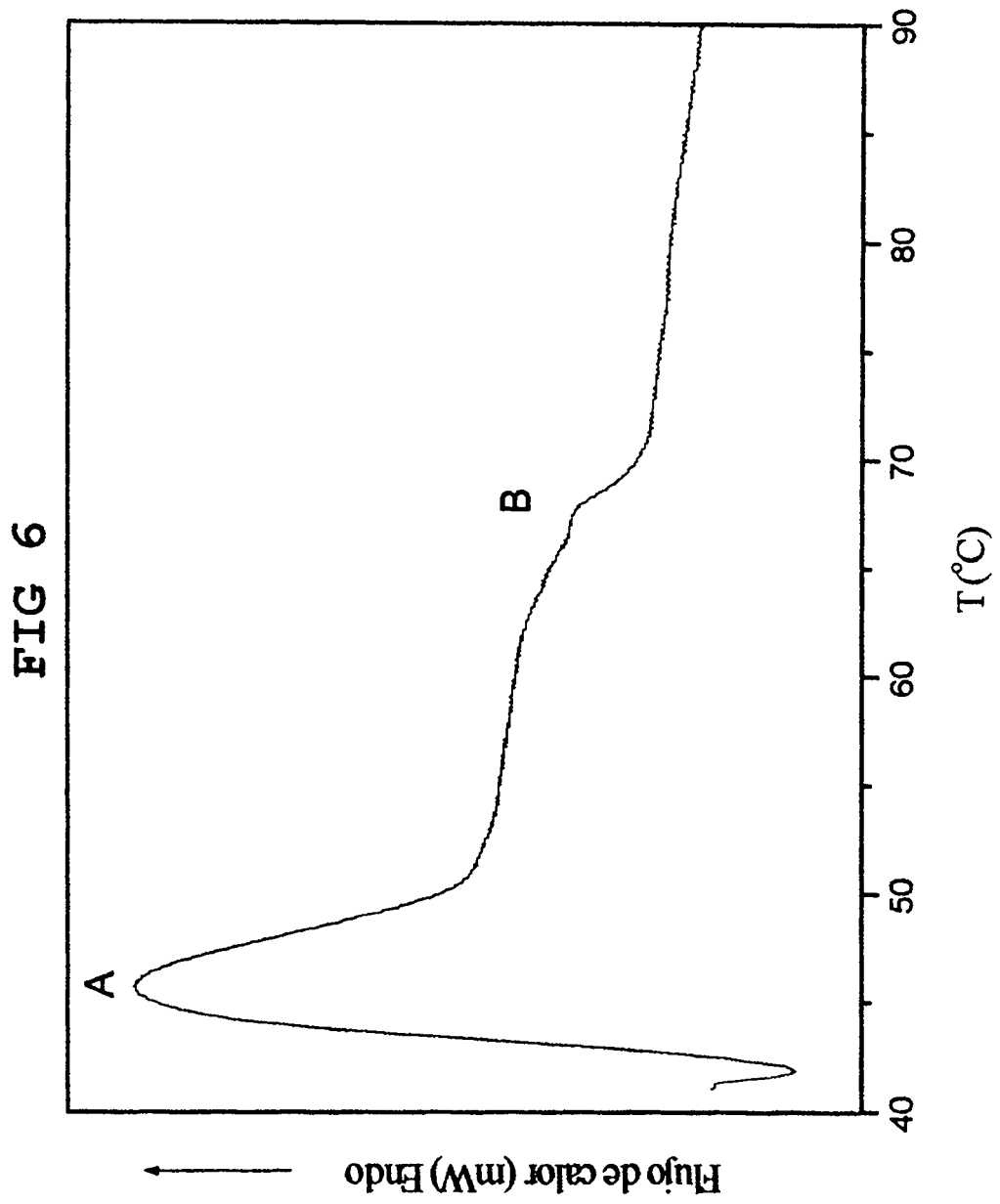


FIG 7

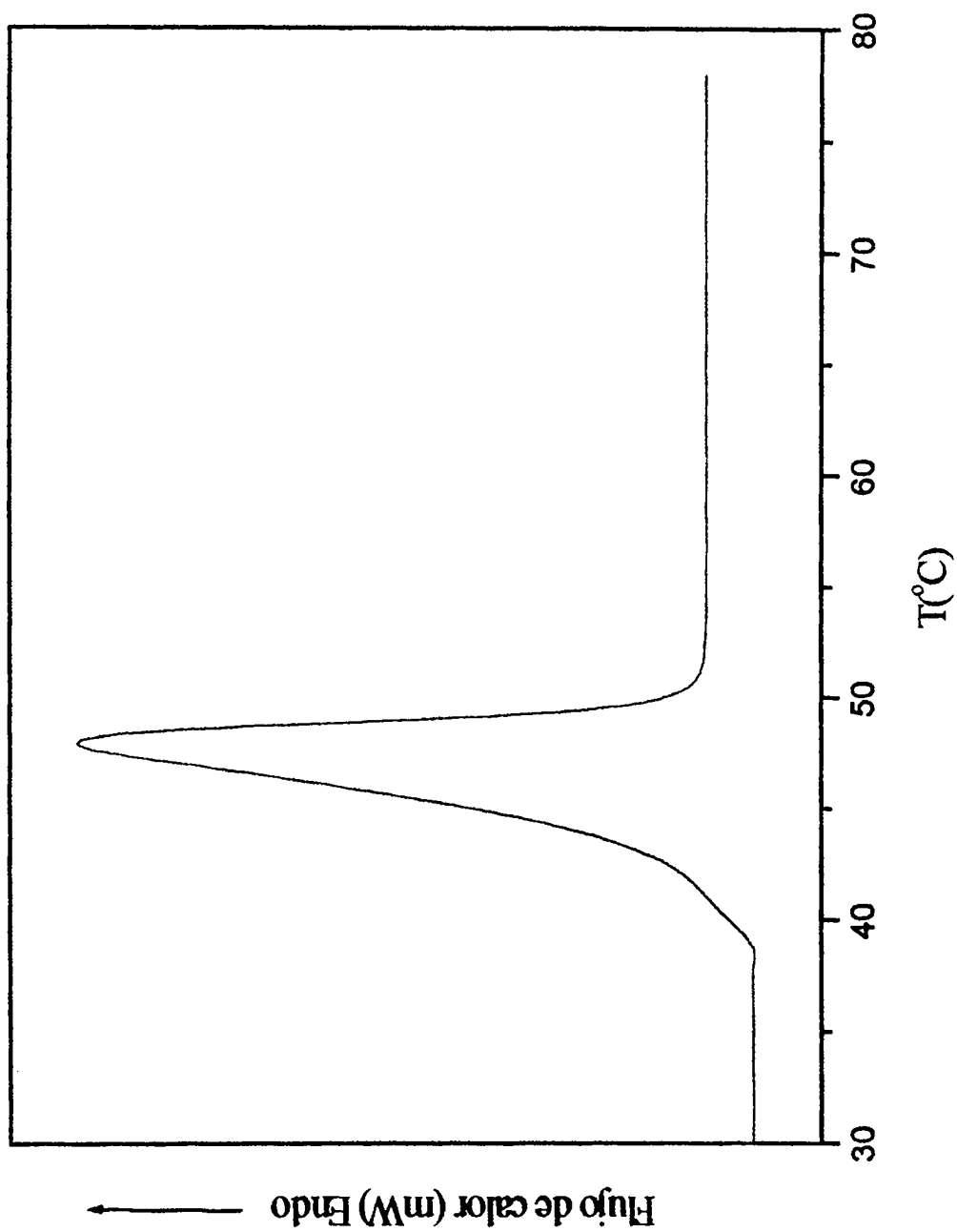


FIG 8

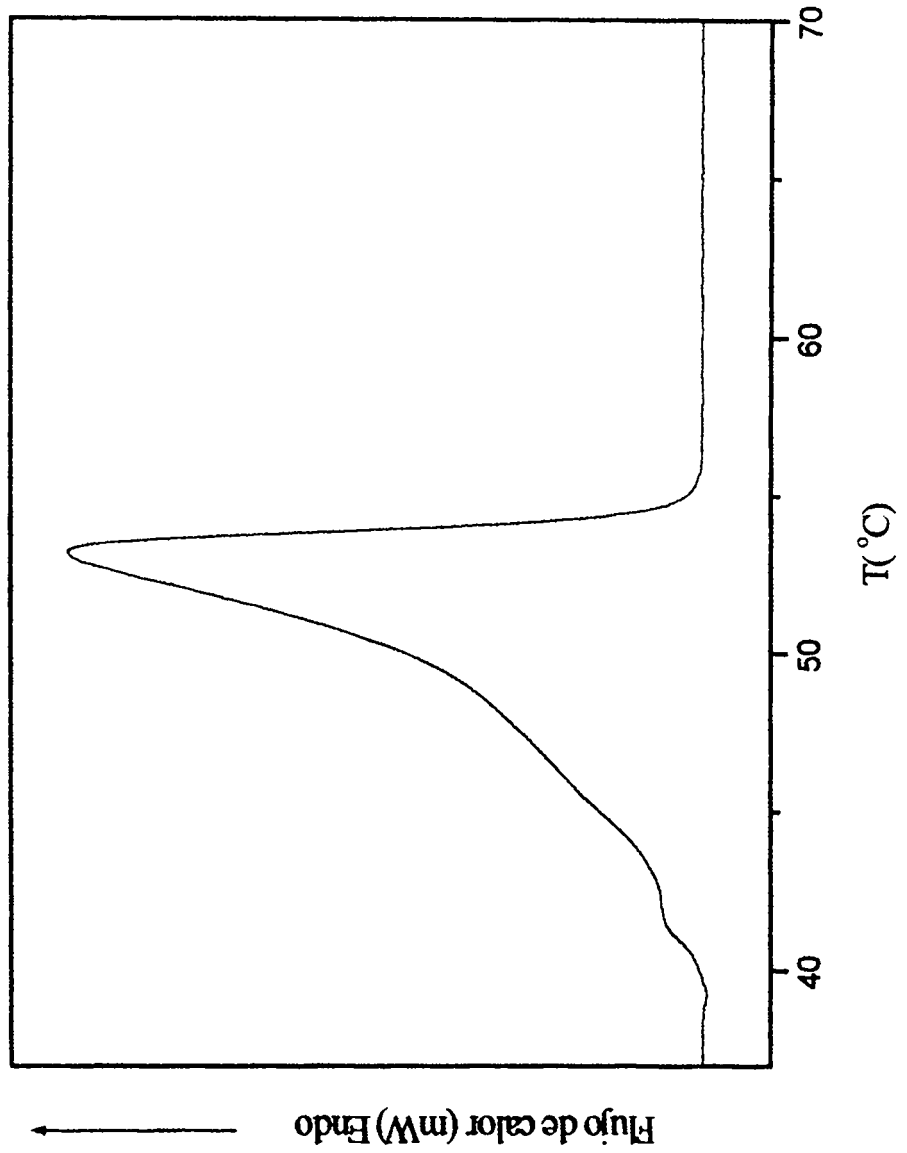
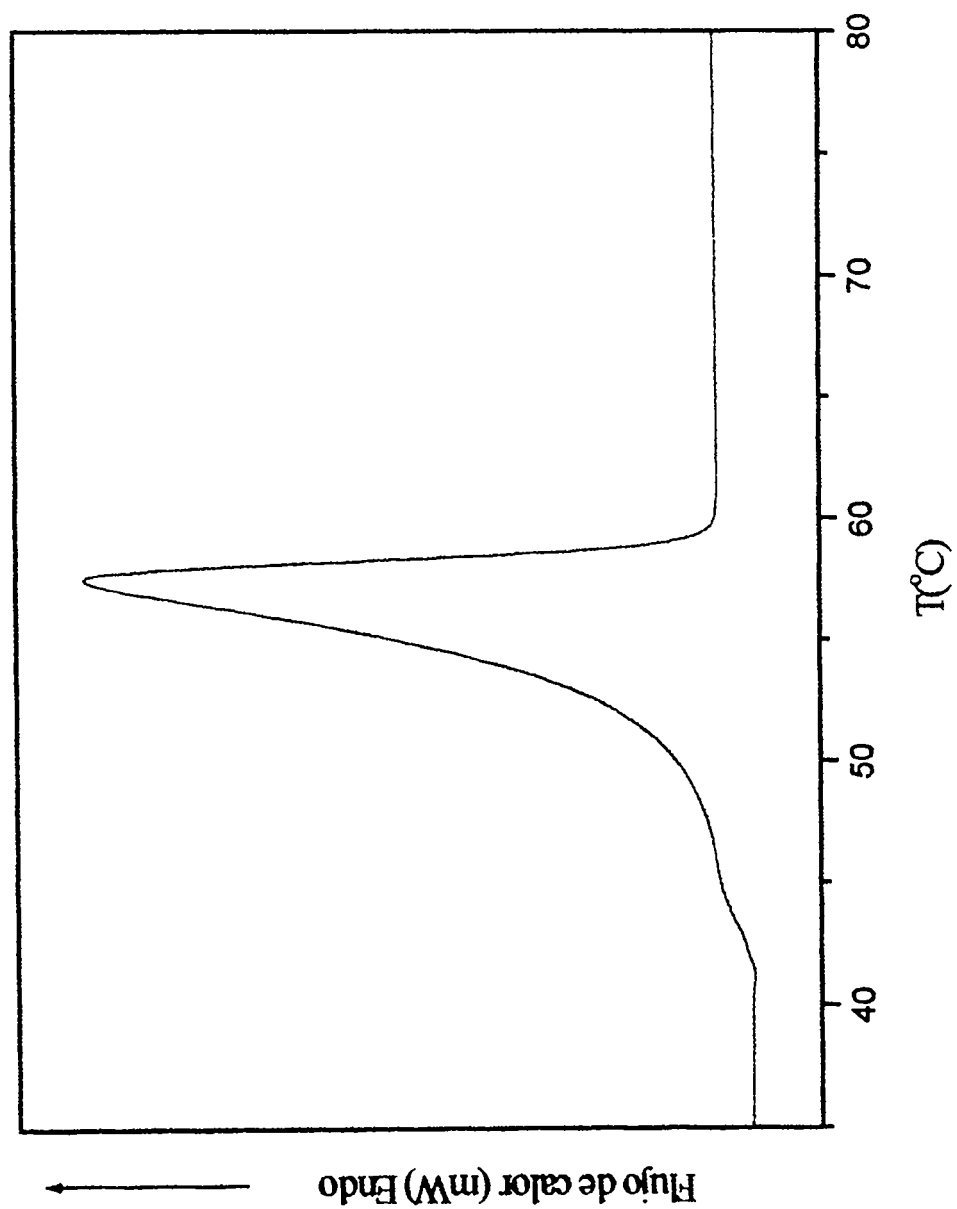


FIG 9



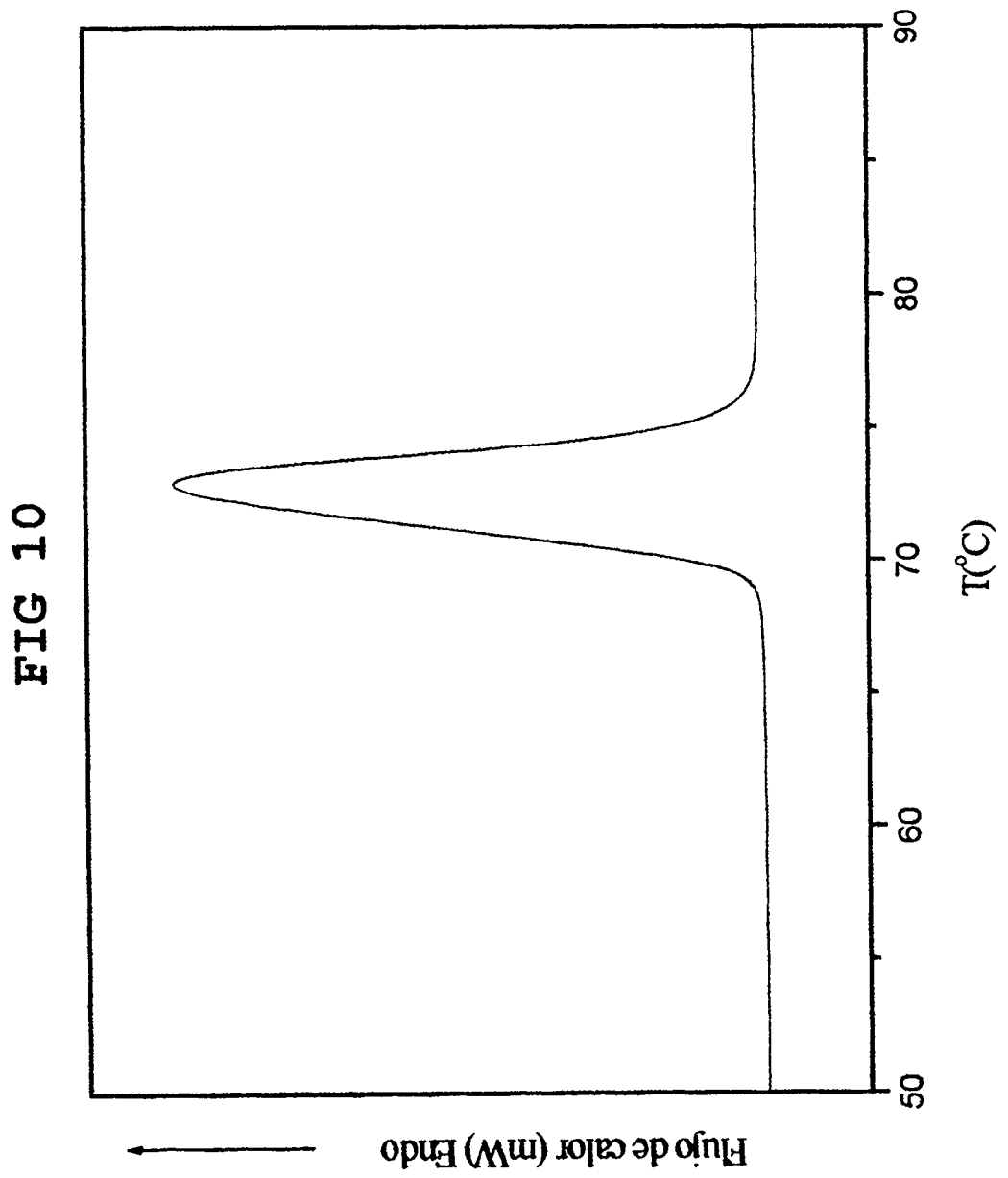


FIG 11

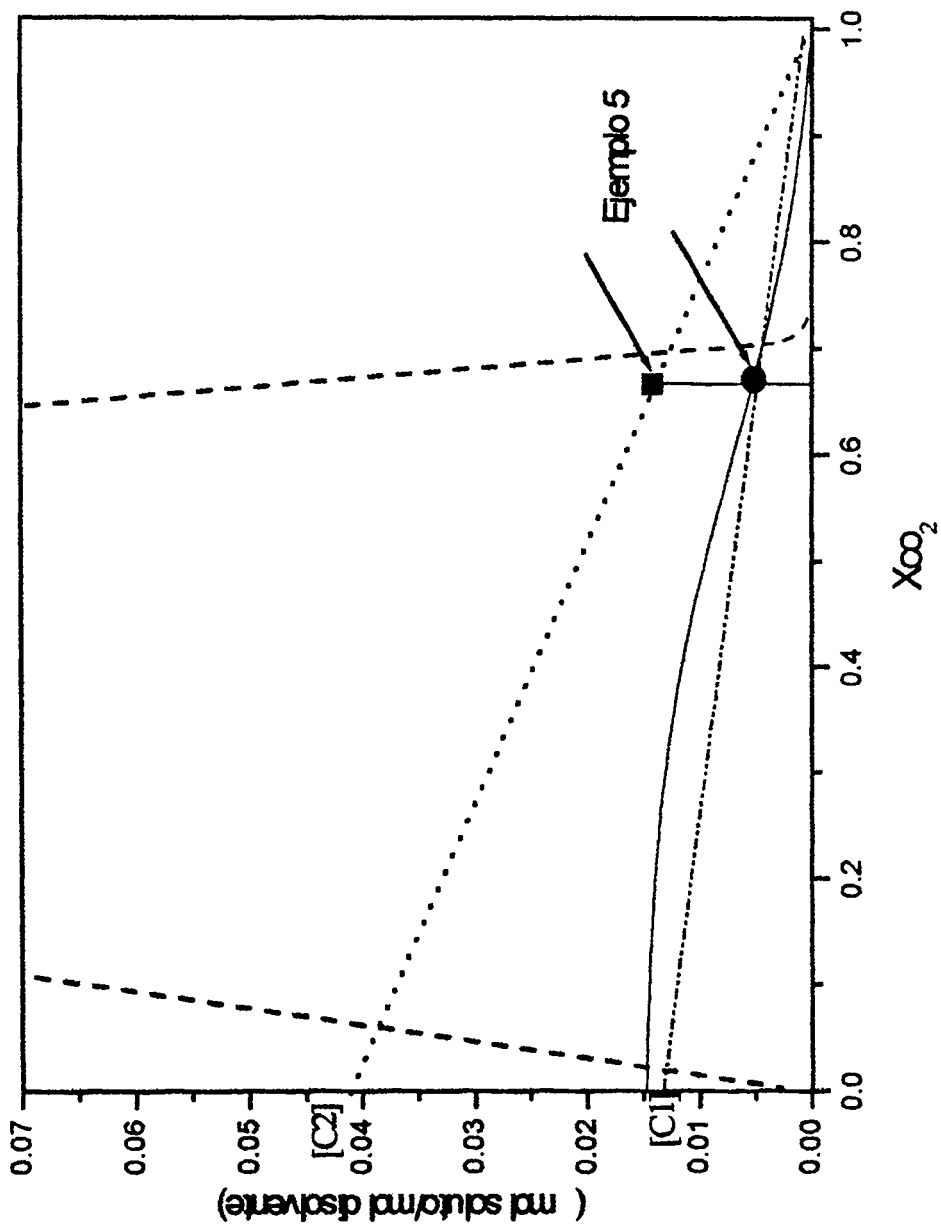
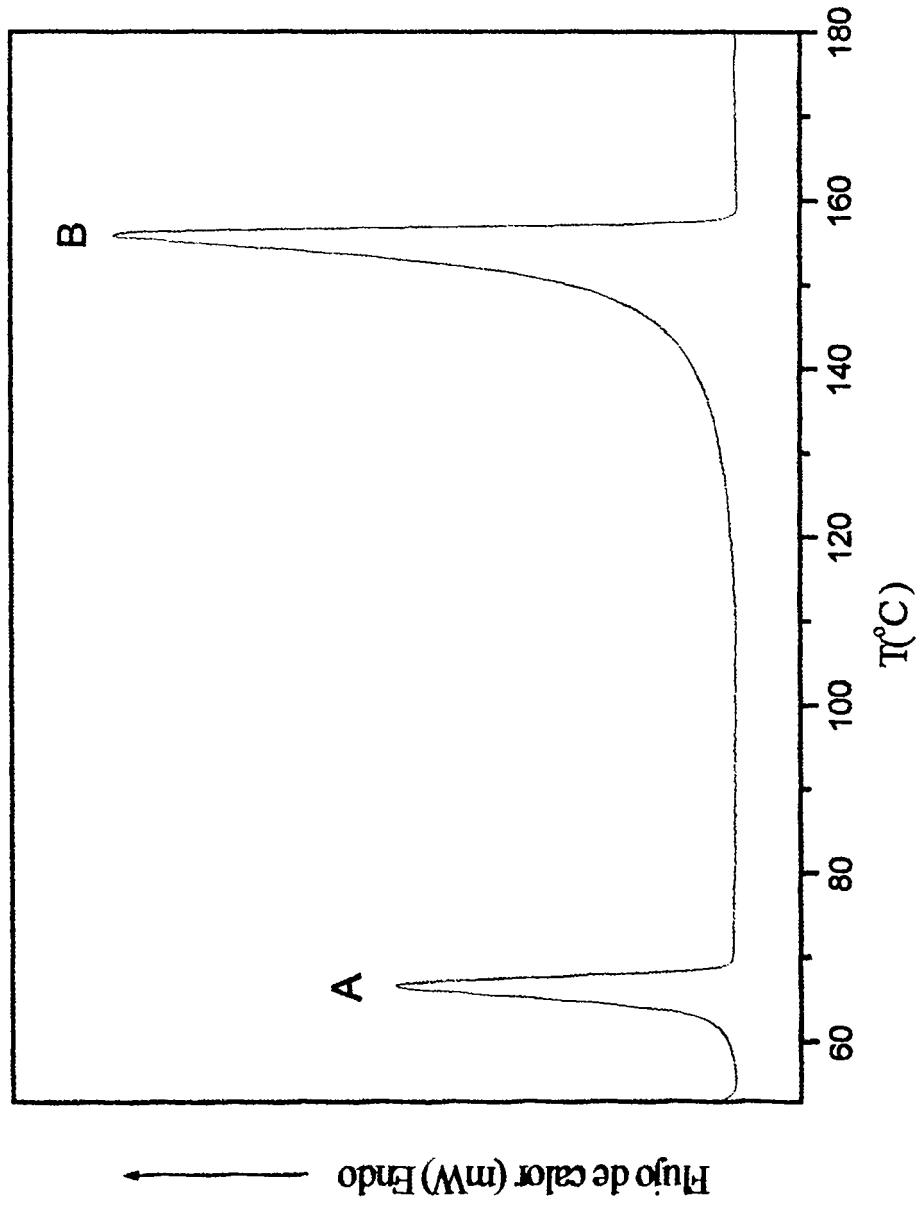


FIG 12





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 292 300

② Nº de solicitud: 200501747

③ Fecha de presentación de la solicitud: 19.07.2005

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61K 9/14** (2006.01)
B01J 13/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 1314465 A1 (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARBUROS METALICOS S.A.) 28.05.2003, todo el documento.	1-36
X	VENTOSA et al. DELOS process: a crystallization technique using compresed fluids. Comparison to the GAS crystallization method. J. of Supercritical Fluids,2003, Vol 26, páginas 33-45.	1-36
X	WO 2004056443 A1 (GLAXO GROUP LTD) 08.07.2004, todo el documento.	1-36
X	US 5554382 A (CASTOR) 10.09.1996, columnas 3-5; figura 1.	1-36
X	WO 9965469 A2 (RTP PHARMA INC.) 23.12.1999, página 7, línea 19 - página 9, línea 29; ejemplos 1-2.	1-36
E	ES 2265262 A1 (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARBUROS METALICOS S.A.) 01.02.2007, todo el documento.	1-36
A	WO 03030871 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS,INC.) 17.04.2003, página 30, línea 24 - página 32, línea 25; ejemplo 5; figura 1.	1-36

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la
misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación
de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha
de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
08.02.2008

Examinador
A. Rúa Agüete

Página
1/1