



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 342 140**

② Número de solicitud: 200803753

⑤ Int. Cl.:  
**B01J 13/00** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **30.12.2008**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.2010**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**01.07.2010**

⑰ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** (Titular al 70 %)  
**c/ Serrano, 117**  
**28006 Madrid, ES**  
**Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)** (Titular al 30 %)

⑱ Inventor/es: **Ventosa Rull, Nora;**  
**Veciana Miró, Jaume;**  
**Cano Sarabia, Mary y**  
**Sala Vergés, Santiago**

⑳ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑳ Título: **Procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas.**

㉑ Resumen:

Procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas.

La invención proporciona un nuevo procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas con estructura homogénea.

Se proporciona un procedimiento que permite obtener micro- o nanopartículas sólidas de estructura homogénea, con un tamaño de partícula inferior a  $10 \mu\text{m}$  donde el compuesto sólido procesado revela la naturaleza, cristalina, amorfa, polimórfica, etc..., propia del compuesto de partida. De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento que además permite obtener micro- o nanopartículas sólidas con una morfología sustancialmente esferoidal.

ES 2 342 140 A1

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas con estructura homogénea a partir de una microemulsión.

10 De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento que permite obtener micro- o nanopartículas sólidas de estructura homogénea, con un tamaño de partícula inferior a  $10\ \mu\text{m}$  donde el compuesto sólido procesado revela la naturaleza, por ejemplo, cristalina, amorfa, polimórfica, etc..., propia del compuesto de partida. De acuerdo con el procedimiento de la invención pueden llegar a obtenerse tamaños tan pequeños como 500 nm. Ventajosamente, la invención proporciona un procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas con una relación de  
15 aspecto próxima a la unidad, es decir, con una morfología sustancialmente esférica.

**Antecedentes de la invención**

Existen en el estado de la técnica diferentes procedimientos que se refieren a la obtención de partículas finamente  
20 divididas como estrategia para aumentar la solubilidad en agua y, por tanto, la biodisponibilidad de moléculas activas poco solubles en condiciones fisiológicas. Algunos de estos procedimientos han utilizado como molécula modelo el ibuprofeno para demostrar su efectividad en este sentido. A continuación, se detallan algunos de estos trabajos basados en experimentos con ibuprofeno.

25 En el artículo de N. Rasenack, B. W. Müller, *Pharmaceutical Research*, **2002**, *19*, 1894-1900, se plantea la utilización de una técnica denominada Micronización *in-situ* como forma alternativa a las técnicas convencionales de micronización por molienda para la obtención de micro- y nanopartículas de sólidos poco solubles en agua como el ibuprofeno. Para la formación del sólido particulado se vierte una solución acuosa de un agente estabilizante sobre una solución de ibuprofeno en un disolvente orgánico miscible en agua. En este procedimiento el agua actúa como no  
30 solvente del producto provocando su precipitación y dando lugar a una suspensión de éste. Esta precipitación viene seguida de un proceso de "spray drying" (secado por esprayado) para eliminar el líquido de dicha suspensión y aislar el sólido particulado. Este sólido consiste en micropartículas del principio activo recubiertas por el agente estabilizante.

35 En el artículo de M. Charoenchaitrakool, F. Deghani, N. R. Foster, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 4794-4802 se ha micronizado ibuprofeno racémico y S-ibuprofeno por medio del proceso RESS descrito en la patente US 4582731. Este proceso consiste en la despresurización de una disolución de un producto (ibuprofeno) en un fluido supercrítico ( $\text{CO}_2$ ) a través de una boquilla, dando lugar a su precipitación. Se obtienen micropartículas del producto ( $1\text{-}15\ \mu\text{m}$ ) con geometría irregular y con una pérdida de cristalinidad significativa.

40 En el artículo de D. Hermsdorf, Stephan Jauer, R. Signorell, *Molecular Physics*, **2007**, *105*, 8, 951-959, también se ha micronizado ibuprofeno racémico y S-ibuprofeno por medio del proceso RESS. Se observan partículas de ibuprofeno puro fuertemente aglomeradas y coaguladas que consisten en partículas primarias de  $100\text{-}500\ \text{nm}$  con formas irregulares.

45 En el artículo de P. Pathak, M. J. Meziani, T. Desai, Y.-P. Sun, *J. Supercrit. Fluids*, **2006**, *37*, 279-286 se describe la obtención por medio del proceso RESOLV de suspensiones en agua de partículas de ibuprofeno a escala nanométrica, no aglomeradas. Este proceso consiste en la realización de la despresurización del método RESS sobre una disolución acuosa consiguiendo la estabilización de las partículas en el medio acuoso que puede contener un tensioactivo. Este procedimiento se encuentra descrito en las solicitudes de patente WO9965469 y WO9714407.

50 Sin embargo, en muchas ocasiones es deseable obtener partículas sólidas finamente divididas con un mayor control del tamaño de partícula.

55 Principalmente, se han desarrollado tres metodologías para la preparación de partículas sólidas finamente divididas basadas en el empleo de emulsiones y  $\text{CO}_2$ .

En la primera metodología, la síntesis de las partículas se lleva a cabo por un efecto anti-solvente del  $\text{CO}_2$  ("gas anti-solvent", GAS) sobre una emulsión del soluto a precipitar. Esta metodología ha sido desarrollada por Zhang *et al.*, y comprende las dos siguientes etapas: En la primera etapa, se lleva a cabo la preparación de una emulsión de agua  
60 en un disolvente no-polar (normalmente iso-octano) que contenga el soluto a precipitar y un tensioactivo disueltos. La segunda etapa, consiste en la precipitación de las partículas cuando la emulsión entra en contacto con el  $\text{CO}_2$ . Esta metodología se encuentra descrita en, por ejemplo, J. Zhang, B. Han, X. Zhang, J. He, Z. Liu, T. Jiang, G. Yang, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 17, 3879.

65 La segunda metodología, denominada "supercritical fluid extraction emulsión" (SFEE), se basa en la precipitación de partículas a partir de la extracción por el  $\text{CO}_2$  del disolvente no-polar que forma parte de la emulsión. Esta metodología ha sido desarrollada por "Ferro Corporation" (US2004071781). En este proceso, la síntesis de las partículas comprende también dos etapas. En la primera, denominada preparación de la emulsión, el soluto a precipitar se di-

suelve en un disolvente no-polar saturado con agua. Por otro lado, el tensioactivo es disuelto en agua saturada con el mismo disolvente no-polar. Seguidamente, ambas disoluciones se mezclan para formar una emulsión. Finalmente, la emulsión resultante se homogeneiza en un homogenizador. En la segunda etapa, tendrá lugar la precipitación de las partículas. La emulsión se pulveriza a través de una boquilla en una columna de extracción por donde circula a contracorriente un flujo de CO<sub>2</sub>. Las gotitas de la emulsión entran en contacto con el CO<sub>2</sub>, y éste extrae el disolvente no-polar de las mismas. Las partículas precipitarán en finas partículas suspendidas en la fase acuosa. Por lo tanto, mediante esta tecnología la precipitación de las partículas tiene lugar por el efecto extractor del disolvente no-polar lo que provoca la precipitación. Dentro de esta metodología, basada en el papel extractor del CO<sub>2</sub>, *Inserm Inst Nat Sante & Rech Medicale* (WO 2007072106) han desarrollado un nuevo proceso de preparación de partículas. Este proceso se basa en la extracción del disolvente orgánico de la emulsión por el CO<sub>2</sub>, al pasar éste de condiciones críticas a un estado líquido. La síntesis de las partículas comprende la preparación de una emulsión, y la solidificación de la fase discontinua para la formación de las partículas. La emulsión estará formada por un fluido comprimido (fase continua), y un disolvente que contendrá el soluto a precipitar disuelto (fase discontinua). El fluido comprimido extraerá el disolvente de la fase discontinua, al pasar de condiciones críticas a estado líquido, precipitando por tanto las partículas.

La tercera metodología de precipitación de partículas, se basa en la utilización de emulsiones formadas por agua como medio discontinuo y CO<sub>2</sub> como medio continuo ("water-in-CO<sub>2</sub> emulsions"). Dentro de esta metodología puede haber dos tipos de precipitación diferentes. En un primer lugar está la desarrollada por "Ferro Corporation" (WO 2004110603) que se basa en la pulverización de una emulsión formada por agua y CO<sub>2</sub> dentro de un reactor, y una posterior eliminación de los disolventes para obtener finalmente las partículas. La síntesis comprende tres etapas. En una primera, se prepara una emulsión. La fase continua estará formada por fluido comprimido o supercrítico (CO<sub>2</sub>), y la fase discontinua por una disolución (preferiblemente acuosa) del soluto a precipitar y/o reaccionar. En una segunda etapa, la emulsión se pulveriza a través de una boquilla formándose pequeñas gotitas de emulsión. En una tercera etapa, se elimina el fluido comprimido y el disolvente orgánico de la gotitas lo que conduce a la precipitación de las partículas. En un segundo lugar se encuentra la utilización de emulsiones formadas por agua como medio discontinuo y CO<sub>2</sub> como medio continuo. En este caso, el método de precipitación se basa en la precipitación de partículas a partir de la mezcla de dos emulsiones agua/CO<sub>2</sub>. La síntesis de las partículas comprende las dos siguientes etapas: En una primera etapa se preparan dos emulsiones. La fase continua está formada por fluido comprimido o supercrítico (CO<sub>2</sub>), y la fase discontinua por una disolución (preferiblemente acuosa) del soluto a precipitar y/o reaccionar. En una segunda etapa, las dos emulsiones se mezclan y reaccionan sus componentes precipitando las partículas. En el artículo de C.A. Fernández, C.M. Wai, *Small* **2006**, 2, 11, 1266, se describe la obtención de nanopartículas de plata a través de esta metodología.

Sin embargo, en muchas ocasiones es deseable obtener micro- o nanopartículas sólidas con elevada homogeneidad en el tamaño de partícula y con un mayor control del mismo. Además, en la mayoría de las tecnologías existentes hasta la fecha la naturaleza del producto de partida no se manifiesta de igual forma en el producto final procesado, perdiendo o disminuyendo, por ejemplo, su naturaleza cristalina en el producto final.

Por lo tanto, no existe todavía una tecnología que permita reducir el tamaño de partícula con un elevado control y homogeneidad del mismo y que al mismo tiempo las propiedades, por ejemplo cristalinas, propias de la naturaleza del producto de partida se manifiesten en las micro- o nanopartículas sólidas obtenidas tras su procesado.

### Descripción resumida de la invención

Con dicho fin, la presente invención proporciona un procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas a partir de una microemulsión. Las microemulsiones se caracterizan por ser termodinámicamente estables, formarse de manera espontánea con un diámetro medio de las gotitas nanométrico y por tener un aspecto transparente o translúcido azulado.

El procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas se basa en proporcionar una microemulsión que incluya agua (H<sub>2</sub>O), un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, un compuesto sólido C y fluido B, donde dichas micro- o nanopartículas obtenidas posean una estructura homogénea con un tamaño de partícula que puede llegar a valores tan bajos como los 500 nm. De acuerdo con la invención, la precipitación de las micro- o nanopartículas sólidas se produce por efecto anti-solvente del agua sin que sea necesario un sistema altamente efectivo de agitación. El procedimiento de la invención permite la obtención directa de micro- o nanopartículas de estructura homogénea, que manifiestan las propiedades propias de la naturaleza del producto de partida como, por ejemplo la cristalinidad, amorficidad, polimorfismo, etc..., en el producto procesado y que opcionalmente, presentan una relación de aspecto próxima a la unidad, es decir presentan una morfología sustancialmente esférica, y tamaño de partícula comprendido entre 10  $\mu$ m y 500 nm.

Un primer aspecto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas de estructura homogénea. Dicho procedimiento comprende preparar una mezcla que incluye un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, un compuesto sólido C y agua (H<sub>2</sub>O), y obtener una microemulsión mediante la adición de un fluido B, y el aumento de la presión hasta alcanzar una primera presión (P<sub>1</sub>) donde el valor de sobresaturación predeterminado ( $\beta$ ) del compuesto sólido C es menor o igual que 1. A continuación, una variación de dicha primera presión (P<sub>1</sub>) a una segunda presión (P<sub>2</sub>) permite modificar el efecto solvente del agua (H<sub>2</sub>O) en dicha primera presión (P<sub>1</sub>) a un efecto antisolvente en dicha segunda presión (P<sub>2</sub>) lo que provoca la precipitación de micro- o nanopartículas sólidas de estructura homogénea; A continuación, pueden aislarse y recogerse a dicha segunda presión (P<sub>2</sub>) dichas micro- o nanopartículas sólidas utilizando métodos convencionales.

Ventajosamente, con el procedimiento según el primer aspecto de la invención se proporcionan micro- o nanopartículas de estabilidad mejorada, es decir, con menor riesgo de degradación o cambio estructural durante su almacenamiento, menor reactividad y mayor estabilidad frente al estrés mecánico y térmico, además de menor sensibilidad a la humedad.

Un segundo aspecto de la presente invención es la utilización de dichas micro- o nanopartículas mejoradas en una composición que comprende además otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Ventajosamente, de acuerdo con el procedimiento de la invención pueden obtenerse micro- o nanopartículas sólidas de estructura homogénea, cristalinas y con una relación de aspecto próxima a la unidad, es decir de morfología esférica, que las hace útiles para aplicaciones donde la estructura y morfología de las partículas tiene una influencia decisiva para su administración.

Un tercer aspecto de la presente invención es la utilización de dichas micro- o nanopartículas de estructura homogénea y con una relación de aspecto próxima a la unidad para la preparación de aerosoles basados en principios activos de administración por vía inhalatoria o para la preparación de suspensiones de principios terapéuticamente activos que presentan baja hidrosolubilidad y biodisponibilidad.

### Definiciones

En la presente invención por “*fluido B*” se entiende un fluido que a presión atmosférica y temperatura ambiente es un gas y que a una primera presión ( $P_1$ ), superior a la atmosférica, es miscible con el disolvente orgánico, e inmiscible o parcialmente miscible con el agua. Preferiblemente, dicho fluido B se selecciona entre  $CO_2$  y un freón. Además, de acuerdo con las condiciones de presión y temperatura según el procedimiento de la invención dicho fluido B no actúa como fluido supercrítico en ninguna de las etapas definidas en las reivindicaciones adjuntas.

En la presente invención por “*disolvente orgánico*” se entiende cualquier disolvente orgánico polar o apolar o una mezcla de ambos que sea miscible con el  $CO_2$  a una primera presión ( $P_1$ ), superior a la presión atmosférica, y miscible en agua a presión atmosférica.

Preferiblemente, dicho disolvente orgánico puede seleccionarse del grupo que comprende: alcoholes monohídricos como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 1-hexanol, 1-octanol, y trifluoroetanol, alcoholes polihídricos como el propilenglicol, PEG 400, y 1,3-propanediol; éteres como el tetrahidrofurano (THF), y dietiléter; alcanos como la decalina, isooctano, y aceite mineral; aromáticos como el benceno, tolueno, clorobenceno, y piridina; amidas como la n-metil pirrolidona (NMP), y N,N-dimetilformamida (DMF); ésteres como el acetato de etilo, acetato de propilo, y acetato de metilo; clorocarbonos como el diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, y 1,1,1-tricloroetano; cetonas como la acetona, cetona etil metílica, y cetona isobutílica metílica; otros disolventes como etilendiamina, acetonitrilo, y trimetilfosfato. También pueden utilizarse disolventes de baja volatilidad tales como la dimetilacetamida o el dimetilsulfóxido o un líquido iónico. En una realización de la presente invención, el disolvente orgánico preferible es acetona.

En la presente invención por “*agente tensioactivo*” o “*tensioactivo*” se entiende un agente aniónico, catiónico o neutro que puede seleccionarse entre un agente emulsionante, agente de superficie, estabilizante, protector de coloides y, más preferiblemente, de entre, los polietilenglicoles (PEGs), los polisorbatos, poloxámero, palmitato de ascorbilo, lecitina, bromuro hexadeciltrimetilamonio (CTAB), sulfatos, sulfonatos, fosfatos, carboxilatos, y sulfosuccinatos. Todavía más preferiblemente, se selecciona entre polietilenglicol 6000 (PEG6000), bis (2-etilhexil)sulfosuccinato sódico (AOT), dodecil sulfato sódico (SDS), octil sulfato sódico, tetradecil sulfato sódico, octadecil sulfato sódico, laurato de sodio, sal sódica de colesterol sulfato, dodecil sulfonato sódico, decil sulfonato sódico, octil sulfonato sódico, oleato de sodio, así como entre otros, o una mezcla de ellos.

En la presente invención por el término “*relación de aspecto*” (RA) se entiende un valor próximo a 1, donde dicho valor tiene únicamente el objeto de definir una partícula denominada comúnmente de morfología esférica. La relación de aspecto puede definirse como la relación entre la longitud y la altura de la partícula, siendo la longitud la mayor distancia medida entre dos puntos del perímetro de la proyección de la partícula independientemente de su orientación y siendo la anchura la mayor distancia entre dos puntos contenidos en la intersección de uno de los ejes perpendiculares a la longitud y perímetro de acuerdo con el procedimiento definido en S. Almeida-Prieto, J. Blanco-Méndez, F.J. Otero-Espinar, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 67 (2007) 766-776, en particular, página 772, Figura 5, procedimiento (a), de *Research paper “Microscopic image analysis techniques for the morphological characterization of pharmaceutical particles: Influence of the software, and the factor algorithms used in the shape factor estimation”* en base a cuya determinación se indica el valor de relación de aspecto en la presente invención, sin que por ello no puedan utilizarse otros métodos para definir una partícula con morfología esférica.

En la presente invención por el término “*compuesto sólido C*” se entiende una sustancia o mezcla de sustancias sólidas, seleccionadas entre un fármaco, explosivo, colorante, pigmento, cosmético, polímero, catalizador, producto químico para la agricultura u otra sustancia parcial o totalmente insoluble en agua, y susceptible de ser disuelta a la presión en la cual el valor de sobresaturación ( $\beta$ ) es menor o igual que 1, estando la temperatura entre los márgenes descritos más adelante según la invención.

La formación de micro- o nanopartículas puede ser monitorizada y controlada mediante el análisis de la turbidez del sistema, inducida a su vez, por sucesivos cambios de presión y fracción molar de  $CO_2$  ( $X_{CO_2}$ ) en el sistema. La

turbidez del sistema se puede medir por densidad óptica. La densidad óptica (OD) se define como la absorbancia de un elemento óptico a una determinada longitud de onda en la cual el sistema no absorbe, y por unidad de camino óptico o distancia. La densidad óptica es una propiedad utilizada en la invención para detectar variaciones del valor de sobresaturación ( $\beta$ ) en el sistema cuando  $\beta \geq 1$ , y de la organización supramolecular de sus constituyentes. La monitorización "on-line" del sistema se lleva a cabo a través de un espectrofotómetro de ultravioleta-visible.

### Descripción detallada de la invención

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas con estructura homogénea.

El procedimiento de acuerdo con el primer aspecto de la invención comprende:

a) Preparar en un recipiente cerrado una mezcla que incluye un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, un compuesto sólido C y agua ( $H_2O$ ),

donde en dicha etapa a) existen al menos una fase líquida y una fase sólida, que se caracteriza por el hecho de que comprende además:

b) Añadir un fluido B a dicha mezcla preparada en la etapa a) y aumentar la presión del recipiente hasta alcanzar una primera presión ( $P_1$ ), permitiendo dicha adición de fluido B a dicha primera presión ( $P_1$ ) la obtención de una microemulsión formada por una fase orgánica saturada con agua,

donde no existe una fase sólida y donde el valor de sobresaturación predeterminado ( $\beta$ ) es menor o igual que 1;

c) Variar dicha primera presión ( $P_1$ ) a una segunda presión ( $P_2$ ), donde dicha variación de presión sea distinta de cero ( $\Delta P \neq 0$ ), y donde a dicha segunda presión ( $P_2$ ) dicha agua ( $H_2O$ ) tenga un efecto antisolvente y promueva la precipitación de micro- o nanopartículas sólidas de estructura homogénea;

donde existen al menos una fase líquida y una fase sólida;

Y, si se desea,

d) Recoger a dicha segunda presión ( $P_2$ ) dichas micro- o nanopartículas sólidas por métodos convencionales.

En dichas etapas a), b) y c), la transición entre unas a otras viene determinada por cambios de fases observados a través de variaciones en la densidad óptica.

Así, en las etapas a) y c), la naturaleza del disolvente determinará la existencia de una o más fases líquidas, dependiendo de si se trata de un disolvente orgánico polar, apolar o mezclas de ambos o de más de uno de ellos. En dichas etapas a) y c) cuando se utiliza un disolvente polar existe una única fase líquida. Si se utiliza un disolvente apolar, existirán más de una fase líquida determinadas por densidad óptica.

Ventajosamente, la mezcla de la etapa a) se prepara a presión atmosférica y temperatura ambiente. Sin embargo, la temperatura del procedimiento, con independencia de la etapa, puede estar comprendida entre  $-50^\circ\text{C}$  y  $200^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $10^\circ\text{C}$  y  $70^\circ\text{C}$ , y todavía más preferiblemente entre  $20^\circ\text{C}$  y  $50^\circ\text{C}$ .

Opcionalmente, las etapas a) y b) pueden llevarse a cabo simultáneamente. En esta realización, donde las etapas a) y b) se llevan a cabo simultáneamente, el procedimiento prosigue en la etapa c). El aumento de la presión del recipiente hasta una primera presión ( $P_1$ ) en la etapa b) puede llevarse a cabo ya bien sea por la propia adición del fluido B, la utilización de un medio mecánico como, por ejemplo un embolo en el recipiente, o bien la adición de un gas inerte, como por ejemplo el  $N_2$ . También la variación de presión en la etapa c) hasta una segunda presión ( $P_2$ ) puede realizarse de igual forma.

En todavía otra realización de la presente invención, en la etapa a) puede añadirse también un agente tensioactivo. Ventajosamente, la presencia de un agente tensioactivo en la microemulsión obtenida en la etapa b) mejora todavía más la estabilidad de la dispersión final, pudiendo favorecer el control de los procesos de nucleación y crecimiento cristalino y, así, obtener tamaños de partícula todavía más pequeños y distribuciones de tamaño más estrechas.

Es de destacar que en la etapa b), cuando se alcanza dicha primera presión ( $P_1$ ), el valor de sobresaturación ( $\beta$ ) es menor o igual que 1, siendo el valor de sobresaturación ( $\beta$ ) la relación entre la concentración [C] de compuesto sólido C respecto la concentración de sobresaturación [ $C_s$ ] de dicho compuesto sólido C en la microemulsión:

$$\beta = [C]/[C_s] \quad \dots 1$$

## ES 2 342 140 A1

donde dicha microemulsión está formada por dicho disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, dicha agua ( $H_2O$ ) y dicho fluido B y, opcionalmente, un agente tensioactivo.

5 La microemulsión formada en dicha etapa b) comprende una fase orgánica saturada con agua, donde dicha fase orgánica está formada por dicho fluido B, dicho disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos y dicho compuesto sólido C y, opcionalmente, dicho agente tensioactivo.

10 La variación de la primera presión ( $P_1$ ) hasta una segunda presión ( $P_2$ ), siendo dicha variación de presión positiva o negativa, es decir, aumentando o disminuyendo la primera presión ( $P_1$ ) hasta una segunda presión ( $P_2$ ), promueve la precipitación de micro- o nanopartículas sólidas de estructura homogénea debido al efecto antisolvente del agua ( $H_2O$ ) a dicha segunda presión ( $P_2$ ), donde el valor de sobresaturación ( $\beta$ ) es mayor que 1.

15 Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que las características finales de las micro- o nanopartículas obtenidas no dependen de la eficacia de agitación como sí es el caso en las tecnologías descritas hasta la fecha, sino del grado de distribución homogénea del agua en la microemulsión obtenida que seguida de una variación de la presión (etapa c)) provoca que el agua actúe como antisolvente y tenga lugar la precipitación de las micro- o nanopartículas sólidas. Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención representa un cambio sustancial en la línea seguida hasta la fecha para la obtención de partículas finamente divididas basada principalmente en que una mayor agitación u homogeneización de la solución que contiene el sólido a precipitar proporciona un menor tamaño de partícula.

20 De acuerdo con la presente invención, el efecto antisolvente del agua en determinadas condiciones de presión y en un medio adecuado, una microemulsión, permite obtener micro- o nanopartículas sólidas de estructura homogénea cuyas micro- o nanopartículas además manifiestan las propiedades de partida características de la naturaleza del compuesto sólido a precipitar.

En una realización de la invención, cuando la variación de presión en la etapa c) es positiva, es decir  $\Delta P > 0$ , la segunda presión ( $P_2$ ) es superior a la primera presión ( $P_1$ ), y la precipitación es un fenómeno reversible.

30 En otra realización de la invención, cuando la variación de presión en la etapa c) es negativa, es decir  $\Delta P < 0$ , la segunda presión ( $P_2$ ) es inferior a la primera presión ( $P_1$ ) y la precipitación es un fenómeno irreversible.

De acuerdo con el procedimiento de la invención, cuando  $\Delta P > 0$  el disolvente orgánico puede seleccionarse entre un disolvente polar o apolar, y cuando  $\Delta P < 0$  el disolvente orgánico es un disolvente polar.

35 Seguidamente, se recogen dichas micro- o nanopartículas a dicha segunda presión ( $P_2$ ) por métodos convencionales. Opcionalmente, dichas partículas pueden aislarse y recogerse, por ejemplo, por filtración y también cuando  $\Delta P < 0$  pueden recogerse sobre una corriente de agua de manera que se obtiene una suspensión de dichas partículas. Dicha suspensión tiene aplicación en la preparación de un medicamento que preferiblemente deba administrarse por vía oral, intravenosa o mucosal.

40 Con la variación de la presión (etapa c) de la microemulsión se modifica el comportamiento del agua, pasando de actuar como solvente a  $P_1$  a antisolvente a  $P_2$  lo que provoca la precipitación de micro- o nanopartículas sólidas con una estructura homogénea. En una realización de la invención, además dichas micro- o nanopartículas sólidas son cristalinas. También en otra realización de la presente invención dichas micro- o nanopartículas sólidas presentan una relación de aspecto sustancialmente igual a la unidad.

45 Ventajosamente, con el procedimiento según el primer aspecto de la invención se proporcionan micro- o nanopartículas con una excelente relación estructura-propiedad. Así, con el procedimiento de la invención pueden obtenerse micro- o nanopartículas con características estructurales mejoradas como, por ejemplo, una mayor cristalinidad, que confieren elevada estabilidad durante el almacenamiento, fluidez y menos tendencia a la absorción de humedad.

50 Además, la adición de fluido B, por ejemplo  $CO_2$ , en el procedimiento de la invención, y a diferencia de las técnicas descritas hasta la fecha, no provoca la precipitación del compuesto sólido C en forma de partículas finamente divididas.

55 Con ello, el procedimiento de la invención proporciona una nueva tecnología de obtención de micro- o nanopartículas sólidas donde el fluido B no es el responsable de la precipitación, ni se utiliza en estado supercrítico en ninguna etapa del procedimiento. Se cree que el efecto antisolvente del agua a  $P_2$  y las condiciones en las que se produce la precipitación favorecen una nucleación y crecimiento de estructuras cristalinas con una morfología sustancialmente esférica. Por tanto, el nuevo procedimiento proporciona propiedades inesperadas en las micro- o nanopartículas obtenidas, propiedades no descritas en el estado de la técnica a dicha micro- o nanoescala.

60 La cristalinidad y, por tanto, la ausencia de sólido amorfo en, por ejemplo, un producto farmacéutico es de gran importancia porque se considera que formulaciones que contienen formas amorfas son menos estables que el sólido cristalino y, por tanto, conllevan un riesgo en cuanto a conservación de las propiedades del material durante el almacenamiento. Estos materiales parcial o totalmente amorfos tienen a menudo mayor reactividad y presentan inestabilidad frente al estrés mecánico y térmico y presentan gran tendencia a la absorción de agua.

Además, ventajosamente, de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas con una morfología sustancialmente esférica, también denominada una morfología con una relación de aspecto próxima a 1, según el método referenciado en la sección de definiciones para relación de aspecto.

La morfología es una propiedad muy determinante en la preparación y administración de, por ejemplo, un medicamento ya que tiene especial incidencia en propiedades de la formulación farmacéutica como son la fluidez y la compactabilidad. Así, cuanto más regular y más similar a la forma esférica sea la morfología de las partículas mayor será su fluidez en formulaciones de tipo aerosol, como las que se utilizan para la administración por inhalación.

Las partículas obtenidas presentan una estrecha distribución volumétrica de tamaños y un diámetro medio de esfera asociada inferior a los  $10\ \mu\text{m}$ , generalmente inferior a  $1\ \mu\text{m}$ . Ventajosamente, el tamaño de partícula obtenido con el procedimiento definido en la invención está comprendido entre  $10\ \mu\text{m}$  y  $500\ \text{nm}$ , preferiblemente entre  $3\ \mu\text{m}$  y  $800\ \text{nm}$ , más preferiblemente entre  $1\ \mu\text{m}$  y  $700\ \text{nm}$ .

Así, de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, las micro- o nanopartículas obtenidas de acuerdo con el primer aspecto son de elevado interés para la preparación de una composición que comprende además otros excipientes farmacéuticamente aceptables donde la estructura y la morfología de las micro- o nanopartículas sea determinante para su aplicación.

También, de acuerdo con el tercer aspecto de la invención dichas micro- o nanopartículas obtenidas tienen especial interés en la preparación de un aerosol de dosificación inhalatoria de medicamentos destinado al tratamiento de enfermedades pulmonares, o de formulaciones donde se pretenda aumentar la biodisponibilidad de sustancias activas poco solubles en agua.

### Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra dos curvas de sobresaturación respecto al tiempo (t), curva A y curva B.

Dicha figura 1 presenta tres zonas diferenciadas, zona I donde no existe crecimiento cristalino, zona II donde existe crecimiento cristalino pero no nucleación y zona III donde existe nucleación. La curva A corresponde a un perfil cualitativo de sobresaturación correspondiente a un proceso de cristalización donde el fenómeno de nucleación se encuentra favorecido por encima del proceso de crecimiento cristalino. La curva B corresponde a un perfil cualitativo de sobresaturación de un proceso donde el crecimiento cristalino está favorecido por encima de la nucleación.

El procedimiento de la invención sigue una curva de sobresaturación tipo A, que se caracteriza porque se desarrolla en la zona III en un breve periodo de tiempo y, por tanto, existe elevada nucleación, lo que se traduce en un mayor número de partículas sólidas con un tamaño reducido.

La Figura 2 muestra una instalación para llevar a cabo el procedimiento de la invención. Dicho equipo comprende un depósito 1 que contiene  $\text{CO}_2$  estando dicho depósito conectado a una bomba 3 para suministrar dicho fluido  $\text{CO}_2$  a alta presión. La adición del fluido  $\text{CO}_2$  sobre el reactor de mezclado 7 donde ya se encuentra una mezcla del disolvente orgánico (o una mezcla de disolventes orgánicos), un compuesto sólido C y agua puede realizarse por la parte superior a través de las válvulas 4 y 6, ó a través de las válvulas 4 y 5 por la parte inferior. A través de las válvulas 9 y 5 se controla la adición, al reactor de mezclado 7, de un gas inerte  $\text{N}_2$  que se encuentra en el depósito 8. Este gas inerte puede utilizarse para aumentar la presión de  $P_1$  a  $P_2$  cuando  $\Delta P_{(P_2 > P_1)} > 0$ . Alternativamente, puede utilizarse un émbolo accionado mecánica o neumáticamente (no mostrado) para aumentar la presión del reactor de mezclado 7. La microemulsión formada en el reactor 7 a la presión  $P_2$  pasa al filtro 11 a través de la válvula 10, donde se procede a una primera filtración manteniendo la presión a la presión  $P_2$ . A la salida del filtro 11 y tras pasar por la válvula 12, la microemulsión que contiene el  $\text{CO}_2$  se expande y sufre una rápida despresurización hasta presión la atmosférica, con la consecuente precipitación de las partículas sólidas cristalinas. Durante la filtración a presión atmosférica, en el filtro 13, las partículas son retenidas en el filtro 13 y las aguas madres se recogen en el recipiente 15 a través de la válvula 14.

La Figura 3 muestra la variación de la densidad óptica observada en una microemulsión formada de acuerdo con el procedimiento de la invención, por ejemplo, por el sistema "ibuprofeno/acetona/agua/PEG6000/ $\text{CO}_2$ " en función de la presión a  $35^\circ\text{C}$ .

La densidad óptica se define como la absorbancia de un elemento óptico a una determinada longitud de onda y por unidad de camino óptico o distancia. La turbidez de un sistema se define en términos de densidad óptica cuando el sistema no absorbe luz a esa longitud de onda.

La Figura 4 representa un perfil de calorimetría diferencial por barrido (DSC) del compuesto sólido C (ibuprofeno) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención, con y sin agente tensioactivo (PEG6000). A partir de dicha figura puede observarse que la presencia del agente tensioactivo no modifica la estructura cristalina de las micro- o nanopartículas sólidas, así como tampoco lo hace si  $\Delta P_{(P_2 < P_1)} < 0$  o si  $\Delta P_{(P_2 > P_1)} > 0$ . El perfil (1) se corresponde al compuesto ibuprofeno obtenido para  $\Delta P_{(P_2 > P_1)} > 0$  en presencia de tensioactivo (PEG6000). Los perfiles (2) y (3) se corresponden al compuesto ibuprofeno obtenido para  $\Delta P_{(P_2 < P_1)} < 0$ , con y sin tensioactivo (PEG6000), respectiva-

mente. El perfil (4) se corresponde al compuesto ibuprofeno original sin procesar. En la Figura 4 los símbolos X e Y se corresponden a los picos endotérmicos de fusión del tensioactivo (PEG6000) y del compuesto C (ibuprofeno), respectivamente.

5 La Figura 5 representa un espectro de difracción de rayos X de compuesto sólido C (ibuprofeno) obtenido mediante el procedimiento de la invención en presencia o ausencia de agente tensioactivo (PEG6000). En particular, en dicha figura puede observarse que con el procedimiento según la invención, se obtienen micro- o nanopartículas sólidas cristalinas tanto si  $\Delta P_{(P_2 < P_1)} < 0$  como si  $\Delta P_{(P_2 > P_1)} > 0$ . Los espectros (a) y (b) se corresponden al compuesto ibuprofeno obtenidos para  $\Delta P_{(P_2 < P_1)} < 0$  con y sin tensioactivo (PEG6000), respectivamente. El espectro (c) se corresponde al compuesto ibuprofeno obtenido para  $\Delta P_{(P_2 > P_1)} > 0$  con tensioactivo (PEG6000). El espectro (d) corresponde al compuesto ibuprofeno original sin procesar.

La figura 6A es una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) del compuesto ibuprofeno obtenido sin tensioactivo y  $\Delta P < 0$  ( $P_2 < P_1$ ).

- Ibuprofeno/acetona/agua/CO<sub>2</sub>, sin agente tensioactivo;
- Precipitación obtenida a  $P_2$  = presión atmosférica
- $X_{\text{co}_2} = 0,16$  (fracción molar de CO<sub>2</sub>);
- Sólido recogido en un filtro no presurizado;
- Diámetro medio de partícula: 740 nm;
- Rendimiento total del sólido recogido: 86%.

La figura 6B es una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) del compuesto ibuprofeno obtenido con PEG6000 y  $\Delta P < 0$  ( $P_2 < P_1$ ).

- Ibuprofeno/acetona/agua/CO<sub>2</sub>/PEG6000;
- Precipitación obtenida a  $P_2$  = presión atmosférica
- $X_{\text{co}_2} = 0,16$  (fracción molar de CO<sub>2</sub>);
- Sólido recogido en un filtro no presurizado;
- Diámetro medio de partícula: 680 nm;
- Rendimiento total sólido recogido: 81%.

De la comparación de dichas Figuras 6A y 6B puede apreciarse que con  $\Delta P < 0$  la presencia del agente tensioactivo tiene influencia en el tamaño de partícula, reduciéndolo con su presencia.

La figura 6C es una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) del compuesto ibuprofeno obtenido con PEG6000 y  $\Delta P > 0$  ( $P_2 > P_1$ )

- Ibuprofeno/acetona/agua/CO<sub>2</sub>/PEG6000;
- Precipitación obtenida a  $P_2 = 147$  bares y 35°C;
- $X_{\text{co}_2} = 0,16$  (fracción molar de CO<sub>2</sub>);
- Sólido recogido en un filtro presurizado;
- Diámetro medio de partícula: 935 nm;

A continuación, se describen realizaciones preferidas de la presente invención que no son limitativas de la misma.



## Ejemplos

### Ejemplo 1

- 5 *Obtención de nano-partículas de ibuprofeno mediante el proceso de la invención cuando  $\Delta P < 0$  (Sin tensoactivo)*

En un reactor de mezclado (7) de 300 mL de capacidad, se introducen 170 mL de una disolución del compuesto ibuprofeno en acetona con una concentración relativa a la saturación del 63% y 90 mL de H<sub>2</sub>O, obteniéndose una suspensión del fármaco en la mezcla acetona-agua. Sobre esta suspensión se adiciona CO<sub>2</sub> con un caudal de 7 Kg/h hasta que la presión P1 del reactor (7) alcanza los 100 Bar. La temperatura se mantiene constante durante todo el proceso a 35°C. A estas condiciones, este sistema esta formado por una microemulsión transparente constituida por el sistema ibuprofeno/acetona/agua/CO<sub>2</sub>. La microemulsión se deja estabilizar a P1 y 35°C durante 15 minutos (véase Figura 2). Se cierra el suministro de CO<sub>2</sub> y se inicia la adición de N<sub>2</sub> por la parte superior del reactor a través de la válvula (6), para mantener constante la presión P1 a 100 bar dentro del reactor durante el proceso de despresurización de la microemulsión. La despresurización de la microemulsión desde P1 hasta P2 = 1 bar, con la consiguiente rápida evaporación del CO<sub>2</sub>, se realiza mediante la abertura de una válvula (12). La evaporación del CO<sub>2</sub> provoca que el agua manifieste de nuevo su carácter antisolvente sobre el ibuprofeno disuelto en la fase orgánica, provocando su precipitación. Las partículas precipitadas se recogen en el filtro (13) a P2 = 1 bar (presión atmosférica). Las partículas precipitadas se lavan con CO<sub>2</sub> a 40 Bar. Las aguas madres se recolectan en el recipiente (15) a través de la válvula (14). El tamaño de partícula del compuesto ibuprofeno fue determinado por microscopía electrónica de barrido (SEM). La distribución de tamaños de partícula de la fase sólida recolectada en el filtro (13) tiene una media de 740 nm con una desviación estándar de 100 nm. Se observó mediante difracción de rayos X en polvo que las partículas obtenidas son cristalinas, y por microscopía electrónica de barrido (SEM) que presentan una morfología esférica homogénea (ver Figura 5A). El rendimiento del proceso es del 86%.

25 Opcionalmente, se dispone de un segundo filtro para recoger el posible sólido que no se haya disuelto en la microemulsión obtenida a presión P1, siendo dicho filtro el representado en la Figura 2 como filtro (11).

### 30 Ejemplo 2

*Obtención de nano-partículas de ibuprofeno mediante el proceso de la invención cuando  $\Delta P < 0$  (En presencia de un tensoactivo PEG6000 disuelto en la fase acuosa)*

35 En un reactor de mezclado (7) de 300 mL de capacidad, se introducen 170 mL de una disolución del compuesto ibuprofeno en acetona con una concentración relativa a la saturación del 63% y 90 mL de una disolución acuosa que contiene un 10% en peso de tensoactivo PEG6000, obteniéndose una suspensión del fármaco en la mezcla acetona-agua. Sobre esta suspensión se adiciona CO<sub>2</sub> con un caudal de 7 Kg/h hasta que la presión P1 del reactor (7) alcanza los 100 Bar. La temperatura se mantiene constante durante todo el proceso a 35°C. A estas condiciones, este sistema esta formado por una microemulsión transparente constituida por el sistema ibuprofeno/acetona/agua/PEG6000/CO<sub>2</sub>. La microemulsión se deja estabilizar a P1 y 35°C durante 15 minutos (véase Figura 2). Se cierra el suministro de CO<sub>2</sub> y se inicia la adición de N<sub>2</sub> por la parte superior del reactor (7) a través de la válvula (6), para mantener constante la presión P1 a 100 Bars dentro del reactor durante el proceso de despresurización de la microemulsión. La despresurización de la microemulsión desde P1 hasta P2 = 1 Bar, con la consiguiente rápida evaporación del CO<sub>2</sub>, se realiza mediante de la abertura de una válvula (12). La evaporación del CO<sub>2</sub> provoca que el agua manifieste de nuevo su carácter antisolvente sobre el ibuprofeno disuelto en la fase orgánica, provocando su precipitación. Las partículas precipitadas se recogen en el filtro (13) a P2 = 1 Bar (presión atmosférica). Las partículas precipitadas se lavan con CO<sub>2</sub> a 40 Bar. Las aguas madres se recolectan en el recipiente (15) a través de la válvula (14). El tamaño de partícula del compuesto ibuprofeno fue determinado por microscopía electrónica de barrido (SEM). La distribución de tamaños de partícula de la fase sólida recolectada en el filtro 13 tiene una media de 680 nm con una desviación estándar de 110 nm. Se observó mediante difracción de rayos X en polvo que las partículas obtenidas son cristalinas, y por microscopía electrónica de barrido (SEM) que presentan una morfología esférica homogénea (ver Figura 5B). El rendimiento del proceso es del 81%.

55 Opcionalmente, se dispone de un segundo filtro para recoger el posible sólido que no se haya disuelto en la microemulsión obtenida a presión P1, siendo dicho filtro el representado en la Figura 2 como filtro (11).

### Ejemplo 3

60 *Obtención de nano-partículas de ibuprofeno mediante el proceso de la invención cuando  $\Delta P > 0$  (Sin tensoactivo)*

En un reactor de mezclado (7) de 300 mL de capacidad, se introducen 170 mL de una disolución del compuesto ibuprofeno en acetona con una concentración relativa a la saturación del 63% y 90 mL de H<sub>2</sub>O, obteniéndose una suspensión del fármaco en la mezcla acetona-agua. Sobre esta suspensión se adiciona CO<sub>2</sub> con un caudal de 7 Kg/h hasta que la presión P1 del reactor (7) alcanza los 100 Bar. La temperatura se mantiene constante durante todo el proceso a 35°C. A estas condiciones, este sistema esta formado por una microemulsión transparente constituida por el sistema ibuprofeno/acetona/agua/CO<sub>2</sub>. La microemulsión se deja estabilizar a P1 y 35°C durante 15 minutos (véase

## ES 2 342 140 A1

Figura 2). Se cierra el suministro de CO<sub>2</sub> y se inicia la adición de N<sub>2</sub> por la parte superior del reactor (7) a través de la válvula (6) hasta alcanzar una presión P<sub>2</sub> = 146 Bar dentro del reactor (P<sub>2</sub> > P<sub>1</sub>). El aumento de la presión de P<sub>1</sub> a P<sub>2</sub> promueve que el agua manifieste de nuevo el efecto antisolvente sobre el soluto presente en el sistema soluto/disolvente orgánico/agua/CO<sub>2</sub>, provocando su precipitación. El sólido precipitado se filtra sobre el filtro (11) a presión P<sub>2</sub>. La despresurización de las aguas madres se realiza a través de la válvula (12) y su recolección en el depósito (15), después de pasar por el filtro (13) y la válvula (14). El sólido recogido en el filtro (11) se lava con CO<sub>2</sub> a 40 Bar. El tamaño de partícula del compuesto ibuprofeno fue determinado por microscopía electrónica de barrido (SEM). La distribución de tamaños de partícula de la fase sólida recolectada en el filtro (11) tiene una media de 940 nm con una desviación estándar de 300 nm. Se observó mediante difracción de rayos X en polvo que las partículas obtenidas son cristalinas, y por microscopía electrónica de barrido (SEM) que presentan una morfología esferoidal homogénea. El rendimiento del proceso fue de 20%.

### Ejemplo 4

Obtención de nano-partículas de ibuprofeno mediante el proceso de la invención cuando  $\Delta P > 0$  (En presencia de un tensoactivo PEG6000 disuelto en la fase acuosa)

En un reactor de mezclado (7) de 300 mL de capacidad, se introducen 170 mL de una disolución del compuesto ibuprofeno en acetona con una concentración relativa a la saturación del 63% y 90 mL de una disolución acuosa que contiene un 10% en peso de tensoactivo PEG6000, obteniéndose una suspensión del fármaco en la mezcla acetona-agua. Sobre esta suspensión se adiciona CO<sub>2</sub> con un caudal de 7 Kg/h hasta que la presión P<sub>1</sub> del reactor (7) alcanza los 100 Bar. La temperatura se mantiene constante durante todo el proceso a 35°C. A estas condiciones, este sistema esta formado por una microemulsión transparente constituida por el sistema ibuprofeno/acetona/agua/PEG6000/CO<sub>2</sub>. La microemulsión se deja estabilizar a P<sub>1</sub> y 35°C durante 15 minutos (véase Figura 2). Se cierra el suministro de CO<sub>2</sub> y se inicia la adición de N<sub>2</sub> por la parte superior del reactor (7) a través de la válvula (6) hasta alcanzar una presión P<sub>2</sub> = 146 Bar dentro del reactor (P<sub>2</sub> > P<sub>1</sub>). El aumento de la presión de P<sub>1</sub> a P<sub>2</sub> promueve que el agua manifieste de nuevo el efecto antisolvente sobre el soluto presente en el sistema soluto/disolvente orgánico/agua/PEG6000/CO<sub>2</sub>, provocando su precipitación. El sólido precipitado se filtra sobre el filtro (11) a presión P<sub>2</sub>. La despresurización de las aguas madres se realiza a través de la válvula (12) y su recolección en el depósito (15), después de pasar por el filtro (13) y la válvula (14). El sólido recogido en el filtro (11) se lava con CO<sub>2</sub> a 40 Bar. El tamaño de partícula del compuesto ibuprofeno fue determinado por microscopía electrónica de barrido (SEM). La distribución de tamaños de partícula de la fase sólida recolectada en el filtro (11) tiene una media de 935 nm con una desviación estándar de 460 nm. Se observó mediante difracción de rayos X en polvo que las partículas obtenidas son cristalinas, y por microscopía electrónica de barrido (SEM) que presentan una morfología esferoidal homogénea. El rendimiento del proceso fue de 21%. (Véase Figura 6C).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas que comprende:

5 a) Preparar en un recipiente cerrado una mezcla que incluye un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, un compuesto sólido C y agua ( $H_2O$ ),

10 donde en dicha etapa a) existen al menos una fase líquida y una fase sólida; **caracterizado** por el hecho de que comprende además:

b) Añadir un fluido B a dicha mezcla preparada en la etapa a) y aumentar la presión del recipiente hasta alcanzar una primera presión ( $P_1$ ), permitiendo dicha adición de fluido B a dicha primera presión ( $P_1$ ) la obtención de una microemulsión formada por una fase orgánica saturada con agua,

15 donde no existe una fase sólida y donde a dicha primera presión ( $P_1$ ) el valor de sobresaturación predeterminado ( $\beta$ ) del compuesto sólido C es menor o igual que 1,

20 c) Variar dicha primera presión ( $P_1$ ) a una segunda presión ( $P_2$ ), donde dicha variación de presión sea distinta de cero ( $\Delta P \neq 0$ ), y donde a dicha segunda presión ( $P_2$ ) dicha agua ( $H_2O$ ) tenga un efecto antisolvente y promueva la precipitación de micro- o nanopartículas sólidas de estructura homogénea;

donde en dicha etapa c) existen al menos una fase líquida y una fase sólida;

25 Y, si se desea,

d) Recoger a dicha segunda presión ( $P_2$ ) dichas micro- o nanopartículas sólidas por métodos convencionales.

30 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde dichas etapas a) y b) se llevan a cabo simultáneamente.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en la etapa a) la mezcla incluye un agente tensioactivo.

35 4. Procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa a) dicho recipiente está a presión atmosférica y temperatura ambiente.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa c) dicha variación es tal que la segunda presión ( $P_2$ ) es superior a la primera presión ( $P_1$ ), ( $\Delta P > 0$ ).

40 6. Procedimiento según las reivindicaciones 5, donde dicha etapa c) es reversible, es decir la precipitación es un fenómeno reversible.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa c) dicha variación es tal que la segunda presión ( $P_2$ ) es inferior a la primera presión ( $P_1$ ), ( $\Delta P < 0$ ).

45 8. Procedimiento según la reivindicación 1, donde siendo  $\Delta P > 0$  dicho disolvente orgánico se selecciona entre un disolvente polar o apolar.

50 9. Procedimiento según la reivindicación 1, donde siendo  $\Delta P < 0$  dicho disolvente orgánico es un disolvente polar.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, donde dicho compuesto sólido C es insoluble o parcialmente insoluble en  $H_2O$ .

55 11. Procedimiento según la reivindicación 1, donde dicho fluido B es  $CO_2$ .

12. Procedimiento según la reivindicación 1, donde dichas micro- o nanopartículas sólidas presentan un tamaño de partícula inferior a  $10 \mu m$ , preferiblemente inferior a  $1 \mu m$ .

60 13. Procedimiento según la reivindicación 1, donde dichas micro- o nanopartículas sólidas presentan un valor de relación de aspecto próximo a la unidad.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, donde dichas micro- o nanopartículas sólidas presentan una morfología sustancialmente esferoidal.

65 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde siendo el compuesto sólido C de naturaleza cristalina dichas micro- o nanopartículas sólidas obtenidas presentan estructura cristalina.

## ES 2 342 140 A1

16. Composición que comprende dichas micro- o nanopartículas sólidas obtenidas según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la preparación de una formulación juntamente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 17. Utilización de dichas micro- o nanopartículas sólidas obtenidas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de un medicamento para la administración por vía inhalatoria en forma de aerosol.

10 18. Utilización de dichas micro- o nanopartículas sólidas obtenidas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la fabricación de una suspensión para la administración por vía oral, intravenosa o mucosal.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG 1

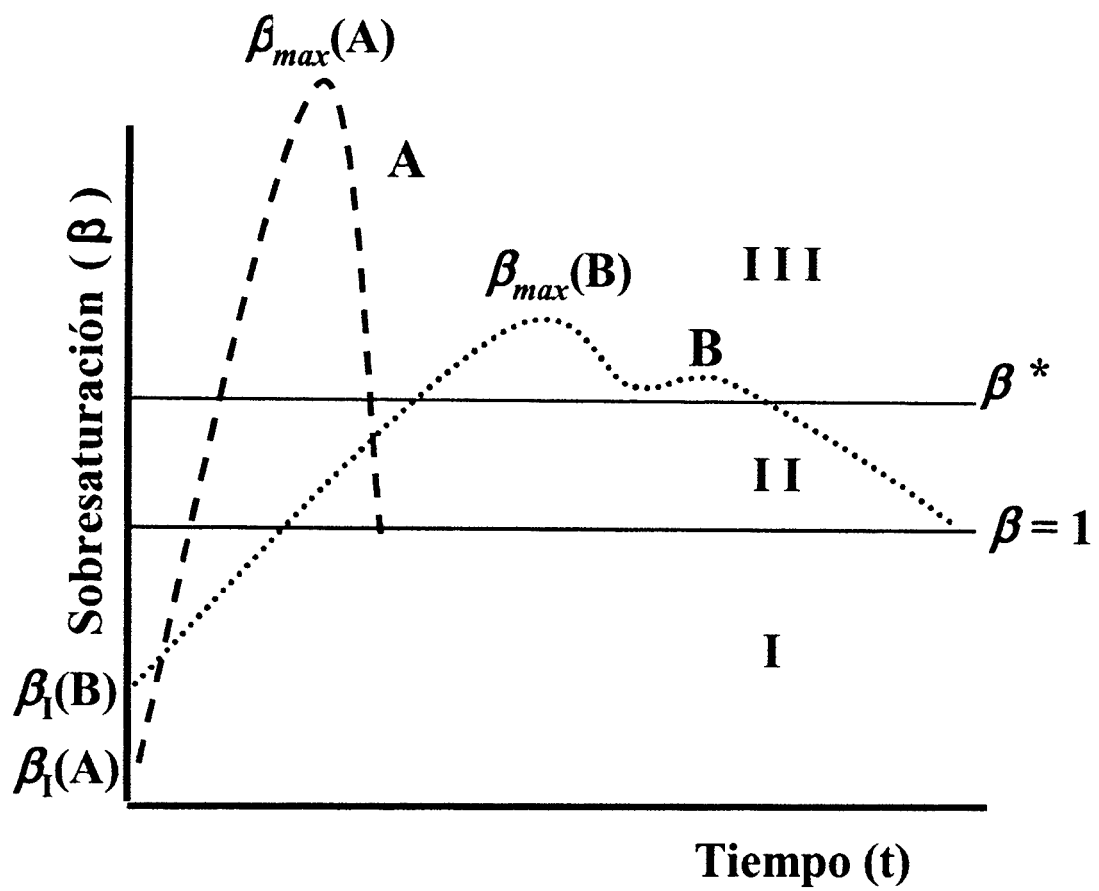
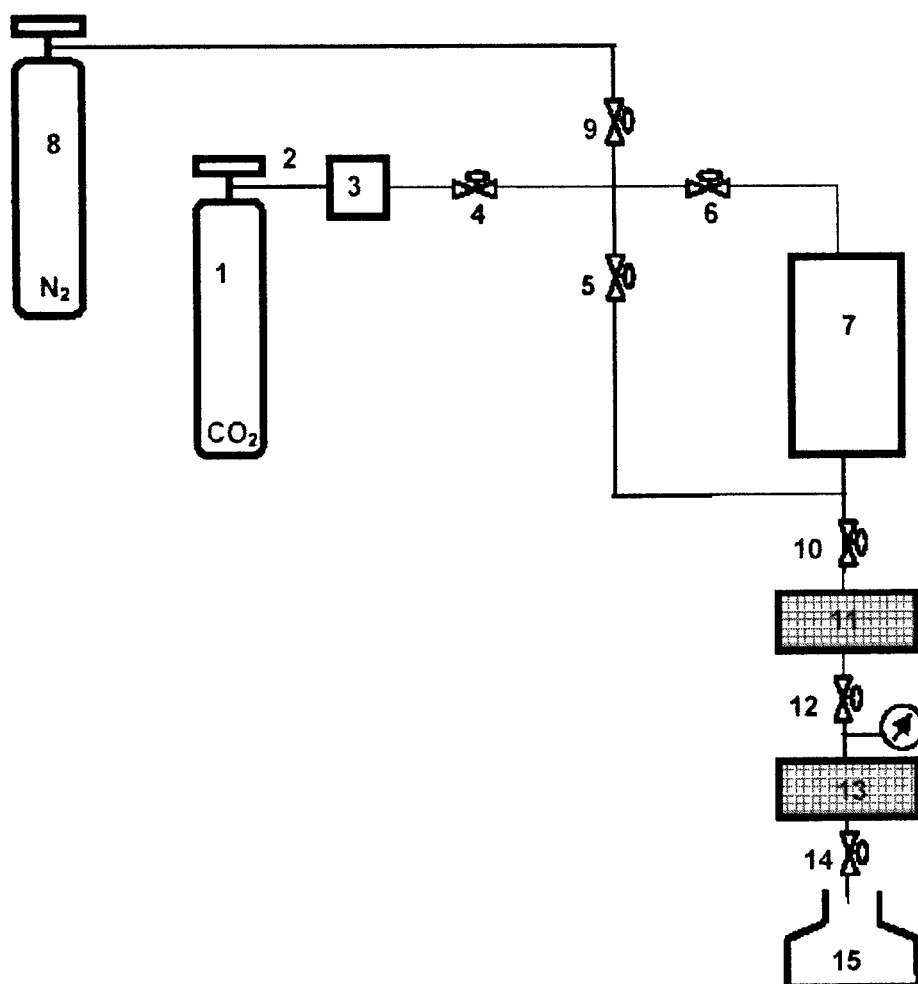
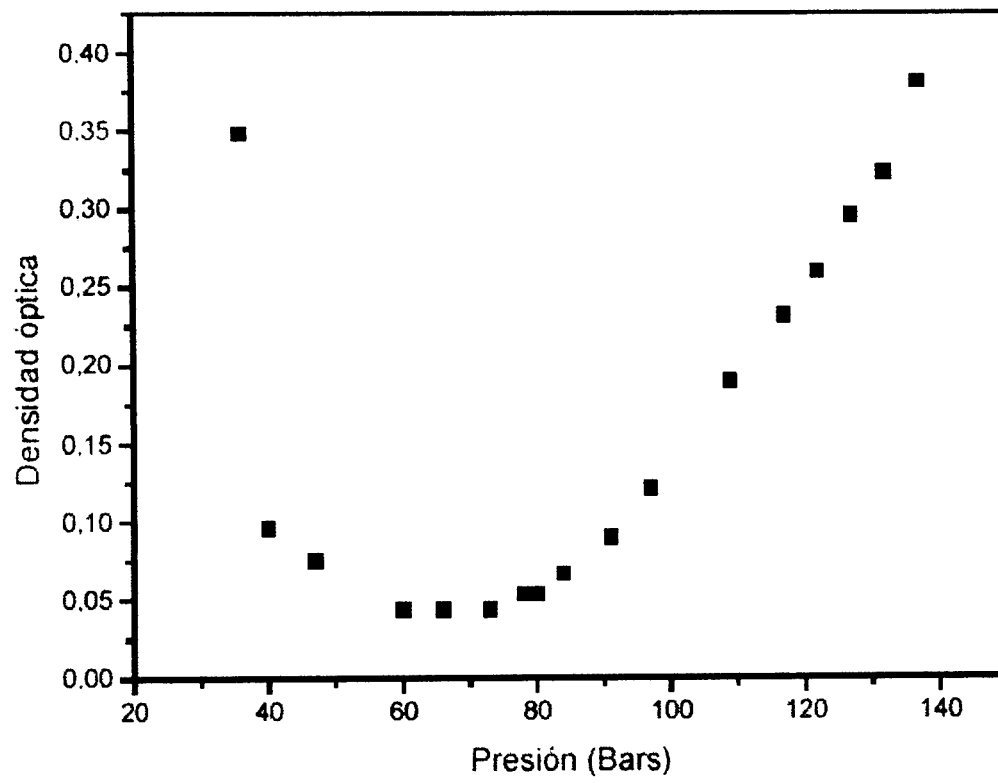


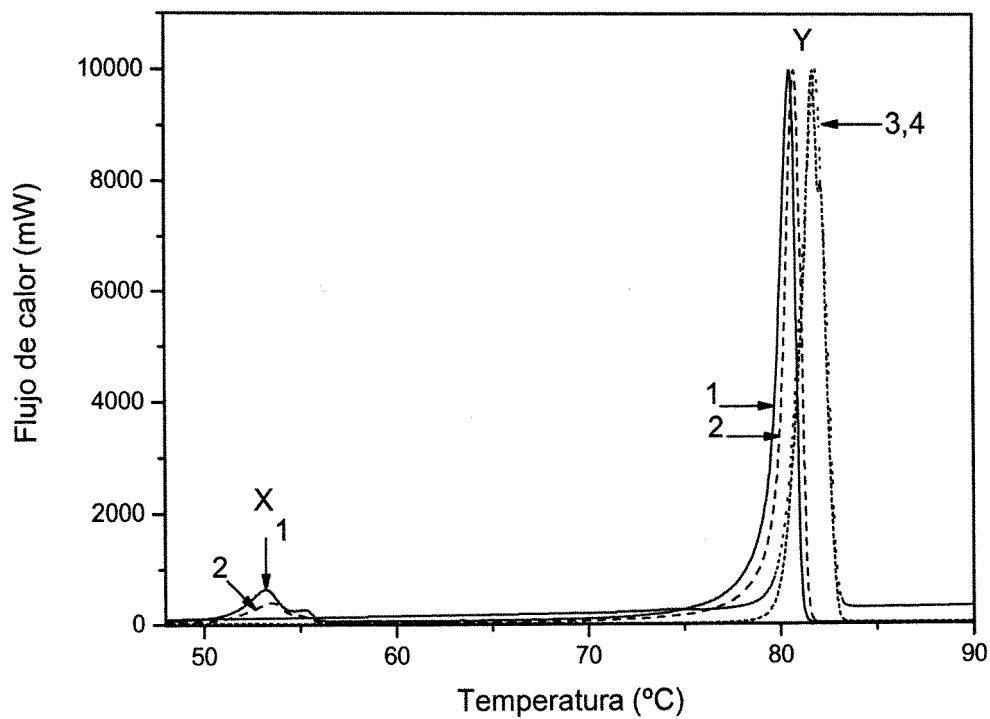
FIG 2



**FIG 3**

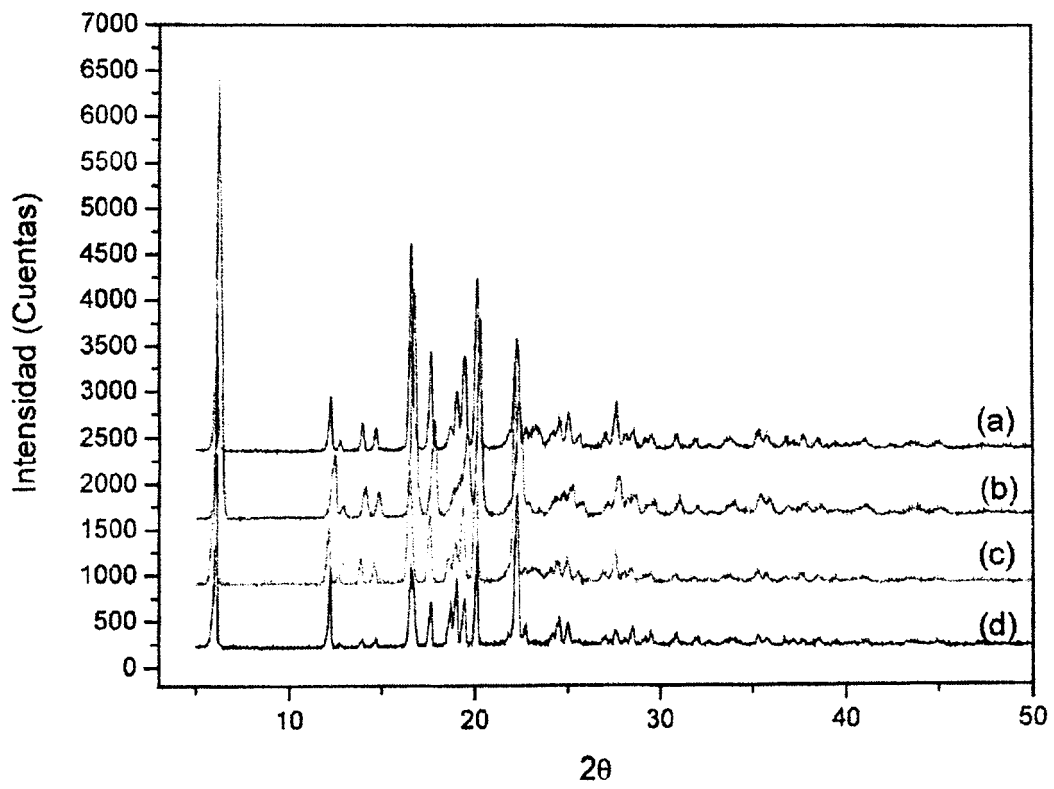


**FIG 4**

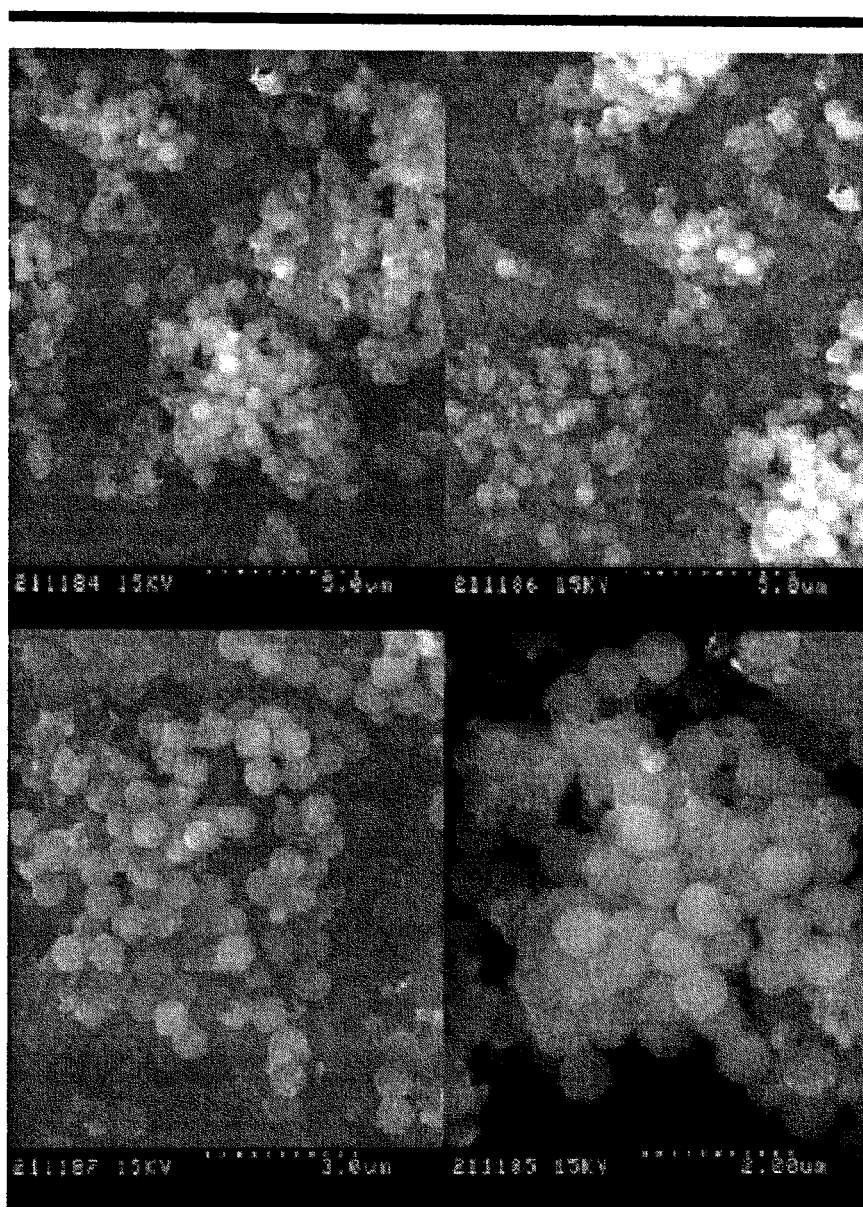




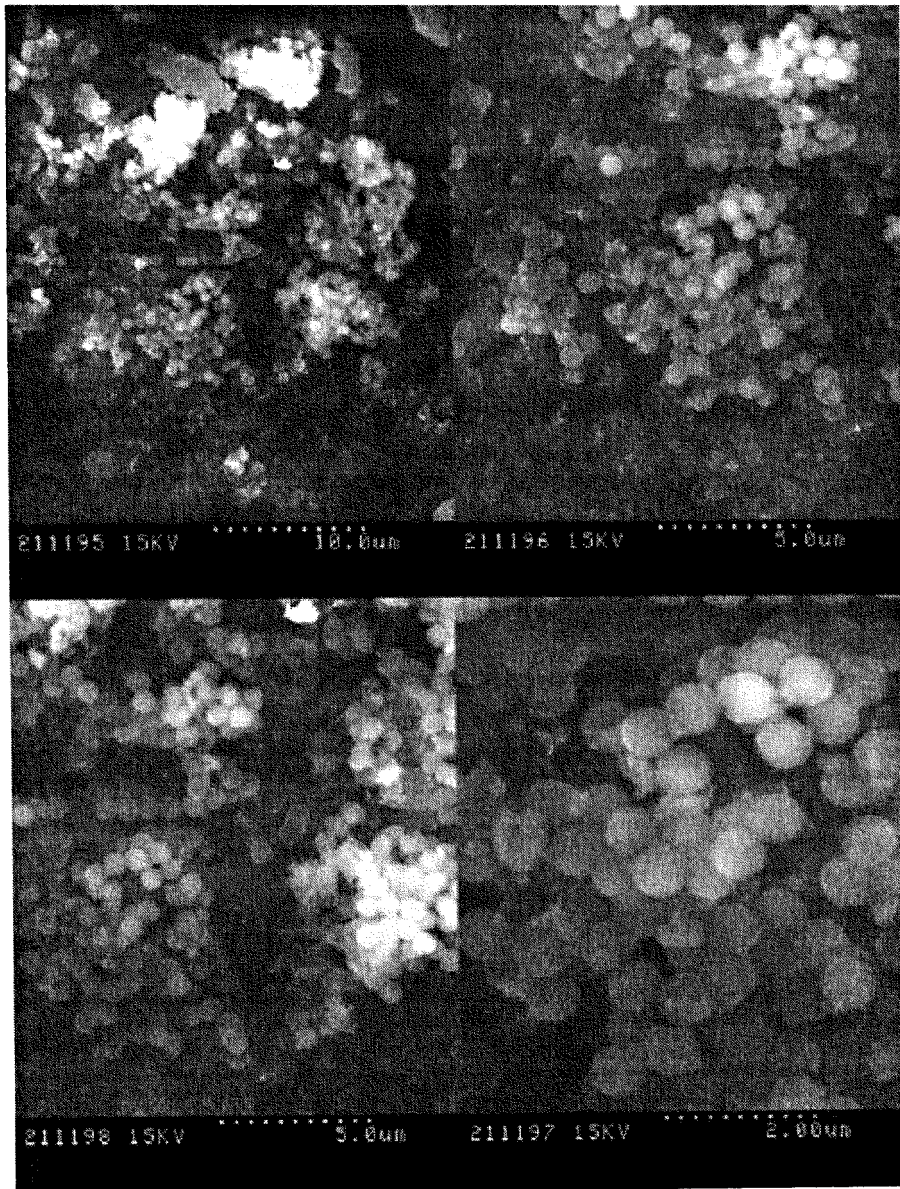
**FIG 5**



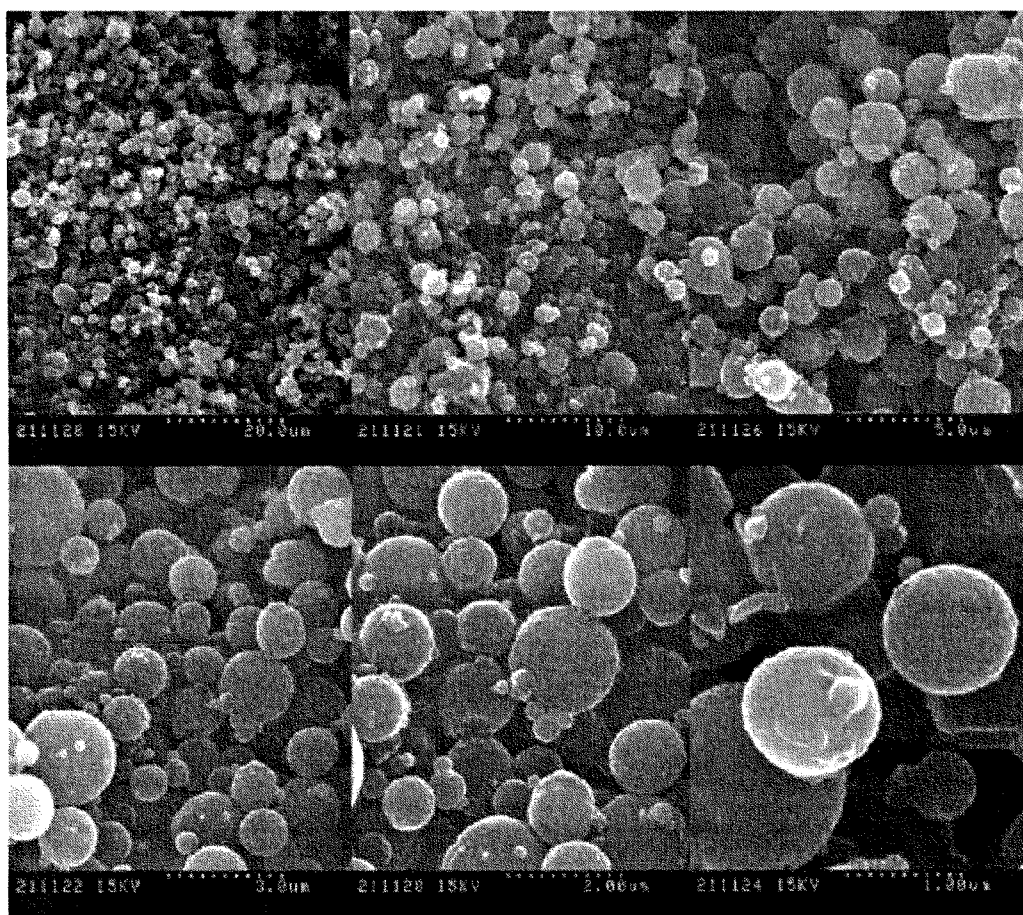
**FIG 6A**



**FIG 6B**



**FIG 6C**





OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 342 140

② Nº de solicitud: 200803753

③ Fecha de presentación de la solicitud: 30.12.2008

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2265262 A1 (ACTIVERY BIOTECH S L ; ES DE CARBUROS METALICOS S A T) 01.02.2007, página 2, línea 63 - página 3, línea 41; figura 6.	1-16,18
X	ES 2292300 A1 (ES DE CARBUROS METALICOS S A T ; ACTIVERY BIOTECH S L TITULAR A) 01.03.2008, página 4, líneas 22-63; ejemplo 1, figura 1.	1-16
X	ES 2228149 T3 (ASTRAZENECA AB) 01.04.2005, página 2, líneas 7-8; página 4, líneas 12-14; reivindicación 16.	16-17
X	ES 2170008 A1 (SOC ES CARBUROS METALICOS SA) 16.07.2002, columna 3, líneas 17-53; figura B.	1
A	ES 2261469 T3 (MICRO & NANO MATERIALS SAGL) 16.11.2006, columna 5, línea 13 - columna 6, línea 51.	1-18
A	US 2001055561 A1 (SAIM et al.) 27.12.2001, párrafos [30-34]; párrafo [42].	1-18

#### 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

11.03.2010

Examinador

M. García González

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**B01J 13/00** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

B01J, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, TXT

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.03.2010

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones	5,6,8	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	1-4,7,9-18	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones		<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones	1-18	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión:**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

**1. Documentos considerados:**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 2265262 A1	01-02-2007
D02	ES 2292300 A1	01-03-2008
D03	ES 2228149 T3	01-04-2005

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

El objeto de la invención es un procedimiento para obtener micro- o nanopartículas sólidas, así como una composición de dichas partículas junto con otros excipientes farmacéuticamente aceptables. También es objeto de la invención la utilización de estas partículas sólidas para fabricar un medicamento en forma de aerosol, y su utilización para fabricar una suspensión para administración por vía oral, intravenosa o mucosal.

El documento D01 divulga un procedimiento de obtención de sistemas micro- y nanodispersos que comprende las siguientes etapas: a) mezclar un fluido, que puede ser mezcla de agua y cualquier disolvente polar o apolar junto con un agente tensioactivo, y un compuesto sólido (insoluble en dicho fluido) como un fármaco, b) añadir a la mezcla anterior un fluido como CO<sub>2</sub>, aumentando la presión y formando una disolución, c) reducir la presión hasta presión atmosférica, precipitando micro- o nanopartículas sólidas de tamaño inferior a 1  $\mu\text{m}$ , con una morfología y estructura interna controlada. (ver pág.2, lín. 63-pág.3, lín.41)

Este documento también divulga la obtención de micro y nanosuspensiones de fármacos para administración por vía intravenosa. (ver pág.2, lín.27-32)

El documento D02 divulga un procedimiento para obtener materiales micro- o nanoparticulados, a presión atmosférica y temperatura ambiente, que comprende las siguientes etapas: a) mezclar un fluido, que puede ser mezcla de agua y cualquier disolvente polar o apolar junto con un agente tensioactivo, y dos compuestos sólidos (al menos uno de ellos insoluble en dicho fluido) que pueden ser un principio activo y un excipiente, b) añadir a la mezcla anterior un fluido como CO<sub>2</sub>, aumentando la presión y formando una disolución, c) reducir la presión hasta presión atmosférica, precipitando micro- o nanopartículas sólidas de tamaño medio de 10  $\mu\text{m}$ , con una morfología y estructura interna controlada. (ver pág.4, lín. 22-63)

El documento D03 divulga composiciones de partículas cristalinas de tamaño inferior a 10  $\mu\text{m}$  que contienen sustancias farmacológicamente activas junto con excipientes, útiles para administración por vía inhalatoria. (ver pág.2, lín. 7-8 y reiv.1)

En consecuencia, las reivindicaciones 1-4, 7 y 9-18 carecen de novedad a la luz de lo divulgado en los documentos D01, D02 y D03. (Art. 6 LP)

Ninguno de los documentos citados o cualquier combinación relevante de los mismos revela un procedimiento para la obtención de micro- o nanopartículas sólidas en el que en la etapa c) se varíe la presión de manera que la presión alcanzada sea superior a la de partida ( $P > 0$ ). No obstante, un experto en la materia aplicaría dicha variación de presión a los procedimientos descritos en el estado de la técnica con expectativas razonables de éxito, y en ausencia de un efecto técnico mejorado se considera que no implica actividad inventiva.

En consecuencia, las reivindicaciones 5, 6 y 8 de la solicitud carecen de actividad inventiva (Art. 8 LP).