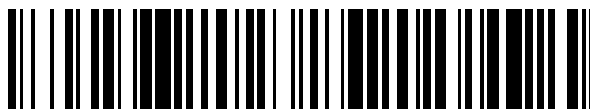


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 062**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

B01J 13/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2010 PCT/FR2010/051039**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10136740**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 10728845 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2435042**

54 Título: **Procedimiento de preparación de partículas huecas y sus aplicaciones**

30 Prioridad:

29.05.2009 FR 0953607
29.05.2009 US 182533 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2018

73 Titular/es:

FLAMEL IRELAND LIMITED (100.0%)
Block 10-1 Blanchardstown Corporate Park
Ballycoolin
Dublin 15, IE

72 Inventor/es:

CASTAN, CATHERINE y
CAISSE, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 661 062 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de partículas huecas y sus aplicaciones

5 Sector de la técnica

La presente solicitud concierne a un procedimiento de preparación de partículas huecas. Igualmente concierne a dichas partículas y a sus aplicaciones, en particular a la fabricación de sistemas flotantes de liberación controlada de un principio activo, particularmente de un principio activo farmacéutico.

10 Estado de la técnica

Ya se ha contemplado la preparación de partículas de baja densidad para diversas aplicaciones, y particularmente para aplicaciones en farmacia para sistemas farmacéuticos gastrorresistentes.

Se contemplan dos metodologías, siendo la primera la realización de partículas porosas, y la segunda la realización de partículas huecas.

Así, mediante una extrusión por esferonización (documento WO 91/18590), se han podido preparar matrices porosas de celulosa. Utilizando un polvo de una espuma de polipropileno, A. Streubel et al. (International Journal of Pharmaceutics 241 (2002) 279-292), han preparado las micropartículas mediante una evaporación del disolvente, se ha utilizado la misma técnica con policarbonato [N. J. Joseph et al., Journal of Controlled Release 79 (2002) 71-79]. Utilizando una suspensión de cristales de NaCl o de sacarosa en ácido poliláctico en una tanda de atomización con un disco rotatorio (spinning disk atomisation) se forman unas gotitas esféricas por centrifugación y el disolvente (cloroformo) disuelve los cristales, formando así de las micropartículas porosas [Y. Senuma, Biomaterials 21 (2000) 1135-1144]. Estos métodos utilizan disolventes clorados.

Se han preparado micropartículas porosas de poli(D,L-lactida-co-glicólido) mediante una atomización electrodinámica (electrodynamic atomisation) [Jingwey Xie et al., Journal of Colloid and Interface Science, 302 (2006) 103-112].

El documento WO 97/22409 describe un procedimiento de preparación de microcápsulas de polímero que comprenden múltiples poros que pueden estar rellenos de gas. Este procedimiento comprende las siguientes etapas: (i) la disolución de un polímero filmógeno en un disolvente volátil no acuoso para formar una solución de polímero, (ii) la dispersión de partículas finalmente divididas de un material sólido en la solución de polímero obtenida en la etapa (i) para formar una suspensión de partículas sólidas, (iii) la evaporación del disolvente para formar un recubrimiento polimérico sólido sobre las partículas de material sólido con el fin de producir microcápsulas de polímeros que encapsulan las partículas de material sólido, (iv) la recuperación de las microcápsulas de polímeros y (v) la extracción del material sólido encapsulado en las microcápsulas de polímeros.

Mediante estas técnicas es difícil obtener partículas que presenten una forma homogénea y que presenten una porosidad reproducible, lo que es esencialmente una porosidad cerrada. Con el fin de paliar estas dificultades, se ha contemplado la preparación, en lugar de las partículas porosas, de partículas huecas.

Así, se han descrito procedimientos de preparación de esferas de alginato de calcio mediante técnicas de gelificación ionotrópica (R. Talukder y R. Fassihi, Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 30, nº 4 (2004) págs. 405-412), o de tipo perlado (prilling) (Y. Murata et al., European Journal of Pharmaceutics and Biofarmaceutics, 50 (2000) págs. 221-226). Las esferas obtenidas no presentan todas una buena esfericidad y resistencia mecánica. No presentan una única cavidad central, sino más bien varias cavidades cuyo tamaño está en función de los parámetros del procedimiento. Además, cuanto más importante es el tamaño de las cavidades, más aleatoria que su forma y menos importante es su resistencia mecánica. El documento WO 99/20254 describe la preparación de microesferas huecas, en ausencia de cualquier disolvente clorado, mediante una emulsión-difusión del disolvente. No obstante, es difícil regular todos los parámetros del procedimiento para obtener exclusivamente partículas huecas, sin producir conjuntamente partículas porosas, incluso partículas macizas.

Por lo tanto, existe una necesidad real de un procedimiento que permita la preparación de partículas huecas que presenten unas características de forma homogéneas, una repartición controlada del tamaño y unas características de resistencia mecánica. Además, dichas partículas pueden presentar unas buenas características de flotabilidad.

60 Objeto de la invención

Es un mérito de los inventores haber encontrado un procedimiento simple de preparación de partículas huecas que presentan el conjunto de características deseadas.

La invención concierne igualmente a dichas partículas huecas, así como a sus aplicaciones, particularmente en la fabricación de sistemas flotantes que permiten la liberación de sustancias activas depositadas en su superficie. La

invención concierne igualmente a dichos sistemas flotantes y a las composiciones farmacéuticas a base de dichos sistemas flotantes.

Descripción de las figuras

- 5
- La figura 1 representa de forma sistemática las diferentes etapas A hasta F de preparación de las micropartículas de sustancia activa de liberación controlada de la invención.
 - Las Figuras 2a y 2b representan unas fotografías del microscopio electrónico de barrido (aumento de x 100) de una micropartícula maciza del ejemplo 1, respectivamente, una vista en planta y en sección transversal.
 - 10 - Las Figuras 3a y 3b representan unas fotografías del microscopio electrónico de barrido (aumento de x 100) de una partícula hueca del ejemplo 1, respectivamente, una vista en planta y en sección transversal.
 - La Figura 4 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de las partículas macizas obtenidas en el ejemplo 2.
 - La Figura 5 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de los soportes huecos obtenidos en el ejemplo 2.
 - 15 - La Figura 6 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de las partículas macizas del ejemplo 3.
 - La Figura 7 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de los soportes huecos obtenidos en el ejemplo 3.
 - 20 - La Figura 8 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de las partículas de liberación prolongada obtenidas en el ejemplo 4.
 - La Figura 9 representa una gráfica que representa la fracción de partículas según el ejemplo 3 (triángulo negro) y de los soportes huecos preparados según el ejemplo 2 (cuadrado blanco) y el ejemplo 3 (triángulo blanco) que quedan en la superficie del medio líquido en función del tiempo.
 - 25 - La Figura 10 representa una gráfica que representa la fracción de partículas o de soportes huecos que quedan en la superficie del medio líquido en función del tiempo según el ejemplo 4 (cuadrado negro), el ejemplo 5 (cuadrado blanco), el ejemplo 6 (rombo negro) y el ejemplo 7 (triángulo negro).
 - La Figura 11 representa una gráfica que representa el perfil de disolución *in vitro* de las partículas de liberación controlada de fosfato de carvedilol del ejemplo 4.
 - 30 - La Figura 12 representa una gráfica que representa el perfil de disolución *in vitro* de las partículas de liberación controlada de fosfato de carvedilol del ejemplo 5.
 - La Figura 13 representa una gráfica que representa el perfil de disolución *in vitro* de las partículas de liberación controlada del ejemplo 6.
 - La Figura 14 representa una gráfica que representa el perfil de disolución *in vitro* de las partículas de liberación controlada del ejemplo 7.
 - 35 - La Figura 15 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 3.2 x 1,6) de los soportes huecos obtenidos en el ejemplo 8.
 - La Figura 16 representa una gráfica que representa el perfil de disolución *in vitro* de las partículas de liberación controlada del ejemplo 8.
 - 40 - La Figura 17 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 3.2 x 1,6) de las partículas macizas obtenidas en el ejemplo 9.
 - La Figura 18 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 3.2 x 1,6) de los soportes huecos obtenidos en el ejemplo 9.
 - La Figura 19 representa los sustratos de ácido acetilsalicílico utilizados en el ejemplo 10.
 - 45 - La Figura 20 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de las partículas macizas obtenidas en el ejemplo 10.
 - La Figura 21 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de los soportes huecos obtenidos en el ejemplo 10.
 - La Figura 22 representa los sustratos de ácido acetilsalicílico utilizados en el ejemplo 11.
 - 50 - La Figura 23 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de las partículas macizas obtenidas en el ejemplo 11.
 - La Figura 24 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de los soportes huecos obtenidos en el ejemplo 11.
 - La Figura 25 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de las partículas macizas obtenidas en el ejemplo 16.
 - 55 - La Figura 26 representa una fotografía con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) de los soportes huecos obtenidos en el ejemplo 17.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Por "masa volúmica" se entiende la masa volúmica aparente después de un asentamiento, según la definición de la Farmacopea Europea (capítulo 02.09.34 edición 6.4). La masa volúmica aparente de un polvo es la masa media por unidad de volumen, incluyendo este volumen la fracción sólida del polvo, la porosidad intragranular y la porosidad intergranular. Este valor depende del método de medición, el método utilizado se describe más abajo en relación con

el capítulo ENSAYOS.

En el sentido de la invención y en la totalidad de la presente exposición, el término “principio activo” cubre no solamente el principio activo como tal, sino también sus sales, sus enantiómeros, sus isómeros, sus solvatos o sus formas polimorfas.

Se utilizan bien el término “recubrimiento” o bien el término “películado” para designar una capa que recubre de forma completa y homogénea el soporte o la partícula.

El recubrimiento se denomina “de liberación controlada” cuando permite modificar, retardar o prolongar la liberación del principio activo. Dichos recubrimientos han sido ampliamente descritos en la bibliografía, y los que están particularmente adaptados para la invención son aquellos descritos particularmente en las solicitudes de patente EP 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP 1 524 969 y PCT/FR2009/050719.

Se entiende por “partícula hueca”, una partícula que comprende un recubrimiento que delimita una parte central interna que comprende una única cavidad vacía cuyo volumen se corresponde con al menos el 20 % del volumen de la zona central, preferiblemente al menos el 30 %, preferiblemente al menos el 40 %, preferiblemente al menos el 50 %, preferiblemente al menos el 60 %, preferiblemente al menos el 70 %, preferiblemente al menos el 80 %, preferiblemente al menos el 90 %, preferiblemente aproximadamente el 100 % del volumen de la parte central.

Se entiende por “cavidad vacía” una cavidad que contiene esencialmente aire.

Procedimiento de preparación de las partículas huecas:

La invención trata de un procedimiento de preparación para la obtención de partículas huecas, poseyendo dichas partículas huecas una única cavidad vacía rodeada por un recubrimiento, que comprende:

1/ el depósito, mediante una pulverización líquida, particularmente en lecho de aire fluido, sobre un sustrato parcialmente soluble en un medio líquido M, de un recubrimiento compuesto por:

- del 40 al 100 % en peso, preferiblemente del 70 al 100 % en peso, de al menos un compuesto insoluble en agua a un pH inferior a 5, comprendiendo dicho compuesto insoluble en agua a un pH inferior a 5 al menos un polímero, y
- del 60 al 0 %, preferiblemente del 30 al 0 % en peso, de al menos un compuesto soluble en agua con el fin de obtener una partícula que comprende dicho sustrato recubierto de una capa de recubrimiento,

- 2/ la extracción en el medio M de una parte del sustrato, y
- 3/ el secado de las partículas obtenidas en la etapa 2.

Por “parcialmente soluble en el medio M” se entiende un sustrato del que al menos el 50 % en peso, preferiblemente al menos el 75 % y más preferiblemente al menos el 85 % en peso, puede ser solubilizado en el medio M. De forma ventajosa, el 50 % en peso del sustrato se disuelve en menos de 48 h, preferiblemente en menos de 24 h y aún más preferiblemente en menos de 12 h. Se entiende que este grado de solubilidad podrá ser modificado variando la temperatura del medio M en el que está parcialmente disuelto el sustrato.

El depósito de recubrimiento realizado en la etapa 1) es un depósito físico, es decir, que el recubrimiento se aplica sin la intervención de nuevos enlaces covalentes. Así, el depósito físico del recubrimiento no comprende el depósito mediante polimerización.

El procedimiento de preparación de las partículas huecas conforme a la invención se presenta esquemáticamente en la figura 1, en la cual, los productos representados por las letras A, B y C representan respectivamente los productos obtenidos al final de las etapas 1/, 2/ y 3/.

Así, la partícula maciza 1, obtenida al final de la etapa 1/, comprende un sustrato 2 recubierto por una capa 3. El sustrato a continuación es extraído, y el producto obtenido 4 está representado en B. Este producto 4 comprende en su parte central 5 delimitada por la capa 3, el medio de extracción M. Este producto 4 se seca a continuación en la etapa 3 del procedimiento según la invención para proporcionar C, una partícula hueca 6 que comprende una envoltura o recubrimiento 8, que delimita una cavidad central 7 vacía. El sustrato es un sustrato sólido, que puede presentarse bajo cualquier forma que geométrica. Preferentemente, el sustrato es sensiblemente esférico.

Así, se describe un procedimiento de preparación de una partícula hueca 6, que comprende las siguientes etapas:

1) el depósito físico sobre un sustrato 2 parcialmente soluble en un medio líquido M de un recubrimiento 3 compuesto por:

- del 40 al 100 % en peso, preferiblemente del 70 al 100 % en peso, de al menos un compuesto insoluble en

agua a un pH inferior a 5, comprendiendo dicho compuesto insoluble en agua a un pH inferior a 5 al menos un polímero, y
- del 60 al 0 %, preferiblemente del 30 al 0 % en peso, de al menos un compuesto soluble en agua, para obtener una partícula maciza 1 que comprende un sustrato 2 recubierto por una capa 3,

2/ la puesta en contacto de dicha partícula 1 con dicho líquido M de forma que se extraiga mediante disolución todo o parte del sustrato fuera de la partícula 1 con el fin de obtener una partícula 4 que comprende una parte central 5 en la que el sustrato extraído es sustituido por el líquido de extracción M y que está delimitado por la capa 3,

3/ el secado de la partícula 4 para eliminar el líquido de extracción M de la parte central 5 y obtener así una partícula hueca 6 que posee una única cavidad vacía 7 rodeada de un recubrimiento 8.

Según la invención, el depósito físico del recubrimiento 3 sobre el sustrato 2 se lleva a cabo mediante una pulverización líquida (spray coating) preferiblemente en lecho de aire fluido.

Preferentemente, la puesta en contacto se lleva a cabo mediante la inmersión de la partícula 1 en el líquido M. En la práctica, el depósito físico del recubrimiento se realiza mediante una pulverización líquida de la solución o de la suspensión de recubrimiento sobre una pluralidad o un conjunto de partículas individuales del sustrato.

Según un modo de realización particular, el procedimiento según la invención se lleva a la práctica utilizando unos sustratos elegidos entre las sustancias de calidad farmacéutica que comprenden particularmente los materiales elegidos entre el grupo que comprende sacarosa, esferas de azúcar, manitol, maltitol, lactosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, y sus mezclas. Otros elementos pueden entrar en la composición de los sustratos, particularmente agentes de carga, de compresión, lubricantes, colorantes, ligantes, disgregantes, etc.

Preferentemente, el diámetro medio equivalente en volumen medido a 0,1 bar del sustrato utilizado en el procedimiento según la invención es superior o igual a 50 µm, preferiblemente está comprendido entre 50 µm y 1000 µm, o incluso está preferiblemente entre 50 µm y 500 µm.

El medio M puede ser cualquier medio líquido. Se prefiere la utilización de un medio de calidad alimentaria, cosmética o farmacéutica, de forma que se puedan utilizar las partículas huecas obtenidas en dichos ámbitos técnicos.

Según un modo de realización particular de la invención, el medio M es un medio acuoso, preferiblemente desprovisto de un disolvente orgánico. La utilización de un medio M acuoso como medio de extracción es en todo punto ventajosa por razones evidentes de coste y disponibilidad.

El medio M permite la disolución al menos parcial del sustrato. Preferentemente, durante la etapa 2) del procedimiento de la invención, al menos el 20 % en peso, preferiblemente al menos el 30 %, preferiblemente al menos el 40 %, preferiblemente al menos el 50 %, preferiblemente al menos el 60 %, preferiblemente al menos el 70 %, preferiblemente al menos el 80 %, preferiblemente al menos el 90 %, preferiblemente aproximadamente el 100 % en peso del sustrato es extraído fuera de la partícula 1.

Al medio M puede añadirse ventajosamente un tensioactivo, particularmente un tensioactivo aniónico, no iónico o catiónico. Dicho tensioactivo se utiliza para aumentar la humectabilidad de las partículas recubiertas para favorecer su permeabilidad y por lo tanto la extracción mediante la disolución del sustrato. Además, permite limitar la agregación de las partículas recubiertas entre ellas.

En función del tipo de recubrimiento y de los sustratos elegidos, el experto en la materia está en disposición de elegir el medio M y el tensioactivo más apropiados. Se entenderá que se prefiere la utilización de calidades de tensioactivos adaptadas a la utilización final prevista.

Con el fin de optimizar la velocidad de extracción del sustrato, el medio M puede calentarse si fuera necesario, o bien puede modificarse el pH si la solubilidad del sustrato depende del pH.

La disolución del sustrato podrá ser total, pero es igualmente posible detener la disolución antes de la disolución completa, de forma que se limite la duración de esta etapa del procedimiento de preparación.

La duración de la extracción del sustrato en la etapa 2) del procedimiento de la invención deberá ser suficiente para que se obtengan unas partículas huecas, es decir, unas partículas que presentan una cavidad central única tal como la definida previamente.

Según un modo de realización particular de la invención, una de las características de las partículas huecas obtenidas según el procedimiento de la invención es su capacidad para flotar en el medio en el que son utilizadas. Así, la disolución del sustrato deberá ser suficiente para obtener unas partículas huecas que tengan la masa volúmica apropiada para permitir su flotación.

La cantidad de recubrimiento aplicada sobre el sustrato debe ser suficiente para permitir que las partículas huecas obtenidas presenten una resistencia mecánica suficiente. De forma ventajosa, la cantidad de recubrimiento deberá ser además lo suficientemente baja como para que dichas partículas huecas puedan flotar en el medio en el que serán utilizadas.

- 5 La cantidad de recubrimiento se define mediante el índice de recubrimiento o índice de pelculado TP_1 de los sustratos, que se calcula de la siguiente forma

$$TP_i = \frac{\text{peso del recubrimiento}}{\text{peso de las partículas recubiertas}} \times 100$$

- 10 estando los valores expresados con respecto a la sustancia seca.

Este índice de recubrimiento TP_1 está comprendido entre el 5 y el 90 %, preferiblemente entre el 10 y el 60 % y preferiblemente entre el 15 y el 40 %. Si se hace referencia a la figura 1, este índice de recubrimiento es igual al peso de la capa 3 dividido por el peso de la partícula 1, calculándose el conjunto con respecto a la sustancia seca de los diferentes componentes.

- 15 Este índice de recubrimiento TP_1 es tal que dichas partículas huecas presentan una masa volúmica inferior o igual a 0,6 g/ml, preferiblemente inferior o igual a 0,5 g/ml, y aún más preferiblemente inferior o igual a 0,4 g/ml.

- 20 Preferentemente, el espesor del recubrimiento de la partícula hueca según la invención es superior o igual a 5 μm , preferiblemente superior o igual a 10 μm .

Otras propiedades del recubrimiento son de una naturaleza tal que ayuda al experto en la materia en la selección de este último. En particular, se puede citar la homogeneidad del recubrimiento, es decir, su espesor constante sobre la totalidad de la superficie del sustrato, la facilidad de aplicación, la aptitud para poder ser él mismo recubierto por otro recubrimiento de naturaleza idéntica o diferente, y su carácter hidrófobo.

- 25 Según la naturaleza del sustrato y según la aplicación prevista, el recubrimiento podrá tener una naturaleza muy diversa.

Se podrá elegir el polímero insoluble en agua a un pH inferior a 5 entre los polímeros filmógenos utilizados habitualmente para controlar la liberación y conocidos por el experto en la materia, tales como las alquil celulosas, más particularmente etil celulosa, carboximetiletil celulosa (CMEC), carboximetil celulosa, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, copolímeros del ácido (met)acrílico tales como la familia de los Eudragit I, FS, S, RL, RS, RD, NE de la compañía Evonik, (Darmstadt) o los productos equivalentes de otros proveedores, acetato ftalato de polivinilo, goma shellac. Se puede utilizar uno solo de estos polímeros, o bien varios.

- 40 Según un modo de realización ventajoso, el polímero insoluble en agua a un pH inferior a 5 representa entre el 30 y el 100 % de los compuestos insolubles en agua a un pH inferior a 5 del recubrimiento.

Se podrán elegir los compuestos insolubles en agua a un pH inferior a 5 entre las ceras y los cuerpos grasos sólidos al menos hasta 37 °C, tales como aceites vegetales hidrogenados, palmitato de glicerilo, behenato de glicerilo, o entre los plastificantes hidrófobos tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dimetilo, citrato de tributilo.

- 45 Se podrán elegir los compuestos solubles en agua entre los excipientes conocidos por esta cualidad, como lactosa, manitol, maltitol, azúcares, pero también polímeros tales como polivinilpirrolidona (PVP); los derivados solubles de la celulosa tales como la hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de sodio; isomalt; maltodextrina; los poloxámeros; polietilenglicol; alcohol polivinílico; copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo; goma xantana; goma de acacia; goma de carragenano; goma de guar; goma de algarrobo; agar-agar; polidextrosa; los copolímeros de metilvinil éter y anhídrido maleico o ácido maleico, y sus mezclas, o entre los plastificantes hidrófilos tales como triacetato de glicerilo, citrato de trietilo, tensioactivos. Entiéndase que estos compuestos podrán utilizarse como compuesto soluble único, o más preferiblemente en una mezcla.

El recubrimiento puede contener además cargas, tensioactivos, colorantes, etc. y cualquier otro excipiente conocido por el experto en la materia.

- 60 Según un modo de realización ventajoso, el recubrimiento aplicado sobre el sustrato puede ser un recubrimiento utilizado habitualmente como recubrimiento de liberación controlada. En particular, los descritos en las patentes EP

0 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP 1 524 969 y PCT/FR2009/050719.

Así, según una variante de la invención, el recubrimiento comprende al menos un polímero P1 filmógeno insoluble en agua a un pH inferior a 5, al menos un polímero P2 soluble en agua, al menos un plastificante PL, y eventualmente al menos un agente tensioactivo y/o un lubricante.

Más específicamente, este recubrimiento comprende:

- del 50 al 90 % de un polímero P1 filmógeno insoluble en agua a un pH inferior a 5, elegido entre el grupo que comprende los derivados no hidrosolubles de la celulosa, particularmente etil celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, los copolímeros de (met)acrilato de amonio de tipo A o B, los copolímeros de etileno y de acetato de vinilo, y sus mezclas,
- del 2 al 25 %, preferiblemente del 5 al 15 %, de un polímero P2 soluble en agua elegido entre el grupo que comprende polivinilpirrolidona (PVP); los derivados solubles de la celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de sodio; isomaltá; maltodextrina; los poloxámeros; polietilenglicol; alcohol polivinílico; copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo; goma xantana; goma de acacia; goma de carragenano; goma de guar; goma de algarrobo; agar-agar, polidextrosa, los copolímeros de metilvinil éter y anhídrido maleico o ácido maleico, y sus mezclas, siendo preferiblemente este polímero polivinilpirrolidona;
- del 2 al 20 %, preferiblemente del 4 al 15 % de un plastificante PL elegido entre el grupo que comprende ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, particularmente sebacato de dibutilo, ésteres de alcohol cetílico, aceite de ricino, polietilenglicol y sus mezclas;
- del 0 a 20 %, preferiblemente del 2 al 15 %, de un lubricante y/o de un agente tensioactivo elegido entre el grupo que comprende estearato de magnesio o aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, y sus mezclas.

Más particularmente, en este recubrimiento, el P1 se elige entre el grupo que comprende etil celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, los copolímeros de (met)acrilato de amonio de tipo A o B, los copolímeros de etileno y de acetato de vinilo, P2 es preferiblemente polivinilpirrolidona y el plastificante PL es preferiblemente aceite de ricino o sebacato de dibutilo.

Como ejemplo, dicho recubrimiento puede comprender del 50 al 90 % de etil celulosa, del 2 al 25 % de polivinilpirrolidona y 2 al 20 % de aceite de ricino.

Según otra variante de la invención, el recubrimiento comprende un polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a pH neutro, y un compuesto B hidrófobo, cristalino en estado sólido y que tiene una temperatura de fusión $T_{FB} \geq 40^\circ\text{C}$, preferiblemente una $T_{FB} \geq 50^\circ\text{C}$ y aún más preferiblemente tal que $40^\circ\text{C} \leq T_{FB} \leq 90^\circ\text{C}$, estando la proporción ponderal B/A comprendida entre 0,25 y 1,5, preferiblemente entre 0,5 y 1.

Más específicamente, en este recubrimiento, A se elige entre el grupo que comprende los derivados de la celulosa: acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa; los copolímeros del ácido (met)acrílico y de éster alquílico (metílico) del ácido (met)acrílico (EUDRAGIT® S o I) y sus mezclas, y B se elige entre el grupo que comprende aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos, y sus mezclas. Al ser los triglicéridos unos productos naturales modificados, se entiende que los triglicéridos pueden contener minoritariamente particularmente mono- y/o diglicéridos.

Según otra variante, las cantidades de P1, de P2 y de PL satisfacen las siguientes características: la fracción de masa en peso seco de P1 con respecto a la masa total del recubrimiento está comprendida entre el 40 y el 90 %, la fracción de masa en peso seco P2/P1+P2 está comprendida entre el 15 y el 60 %, y la fracción de masa en peso seco PL/P1+PL está comprendida entre el 1 y el 30 %.

Según otra variante más, el recubrimiento comprende un material compuesto al menos por:

- del 10 al 75 % en peso con respecto al peso total de dicho recubrimiento de al menos un polímero A insoluble en agua a pH < 5,
- del 25 al 90 % en peso con respecto al peso total de dicho recubrimiento de al menos un polímero B que posee un valor de pH de utilización que varía en el intervalo de pH de entre 5 y 7 y
- del 0 al 25 % en peso con respecto al peso total de dicho recubrimiento de al menos un plastificante,

estando dichos polímeros A y B presentes en una proporción ponderal entre el (los) polímero(s) B/polímero(s) A al menos igual a 0,25.

Eligiéndose el polímero A entre etil celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, los copolímeros de (met)acrilato de amonio, de tipo A o de tipo B, los ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, y sus mezclas y eligiéndose el polímero B entre el (los) copolímero(s) del ácido metacrilato y de metacrilato de metilo, el (los) copolímero(s) del ácido metacrilato y de acrilato de etilo, los derivados celulósicos tales como acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimelilato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de

hidroxipropilmetil celulosa, goma shellac, acetato ftalato de polivinilo, y sus mezclas.

De forma preferida, este recubrimiento está formado por al menos una mezcla de etil celulosa, acetato butirato de celulosa o de un copolímero de (met)acrilato de amonio de tipo "A" o "B" con al menos un copolímero del ácido metacrílico y de acrilato de etilo, o un copolímero del ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, o una de sus mezclas.

El recubrimiento es aplicado mediante cualquier procedimiento utilizado de forma clásica para el recubrimiento de partículas, y particularmente mediante una pulverización (spray coating) en lecho de aire fluido.

El procedimiento conforme a la invención comprende una etapa 3/ de secado de las partículas obtenidas después de la extracción de sustrato.

Según un modo de realización particular, la etapa 3/ de secado se lleva a cabo en dos secuencias, una primera secuencia de secado en estufa con ventilación, después una segunda secuencia de secado en lecho de aire fluido.

El hecho de utilizar dicho secado en dos secuencias permite comenzar el secado de una forma lenta y suave sin implicar choques entre las partículas huecas con el fin de limitar cualquier riesgo de rotura de la cáscara formada por el recubrimiento alrededor del sustrato que ha sido disuelto.

Una vez que el recubrimiento o la cáscara han solidificado, las partículas huecas pueden someterse a choques sin riesgo de rotura. El secado puede terminarse por lo tanto en un secador de lecho de aire fluido.

La invención trata igualmente de las partículas huecas que pueden ser obtenidas según el procedimiento descrito previamente.

Las partículas huecas según la invención presentan una resistencia mecánica tal como la determinada por su friabilidad, medida mediante un ensayo de friabilidad (proporcionado a continuación en el capítulo ENSAYOS), inferior al 30 %, preferiblemente inferior al 20 %, y más preferiblemente inferior al 10 %.

Dicha resistencia mecánica es necesaria para que las partículas huecas resistan a los choques y a las diversas tensiones que deberán experimentar en el transcurso de su utilización.

Otro objeto de la invención concierne a la utilización de dichas partículas huecas como soportes de una sustancia activa o principio activo alimentario, cosmético, fitofarmacéutico o farmacéutico, estando dicha sustancia activa eventualmente protegida por un recubrimiento de liberación controlada.

Dichas partículas están representadas en D y F en la Figura 1. En D se representa una partícula hueca 8 sobre la cual se ha depositado una capa de activo 10. En F, se representa una partícula hueca que comprende una capa de activo 10 recubierta por un recubrimiento de liberación controlada 14. En este esquema hay dispuesta una capa de protección 12 que separa la capa de activo 10 del recubrimiento de liberación controlada 14, siendo esta capa de protección opcional.

El principio activo está dispuesto sobre la superficie del núcleo flotante, eventualmente con la ayuda de un ligante, formando así una capa de principio activo que será recubierta con el recubrimiento de liberación controlada. Este ligante permite una mejor adhesión del principio activo al soporte neutro. Entre los diferentes ligantes conocidos por el experto en la materia, se utilizan los polímeros hidrosolubles según un modo de realización ventajoso de esta invención, tales como los polímeros de hidroxipropil celulosa (Klucel de la compañía Aqualon), de hidroxipropilmetil celulosa (Methocel de BASF), de povidona (Plasdone de ISP o Kollidon de BASF), polisacáridos, las gomas de acacia, de agar, de algarrobo y similares. La naturaleza del ligante seleccionado podrá depender de su compatibilidad química con el principio activo. Desde un punto de vista cuantitativo, este ligante es utilizado en unas proporciones de entre el 5 y el 95 %, preferiblemente de entre el 5 y el 50 % y aún más preferiblemente de entre el 5 y el 20 % de la capa de principio activo. La capa de principio activo puede contener igualmente otros excipientes utilizados de forma clásica por el experto en la materia. Se pueden citar, particularmente, los agentes dispersantes, los tensioactivos, los conservantes, los tampones, los agentes protectores, las cargas, los colorantes, y sus mezclas.

Las partículas huecas podrán ser utilizadas en un medio líquido en el que podrán flotar.

Las partículas huecas según la invención presentan ventajosamente una flotabilidad F tal como la medida según el ensayo de flotación descrito a continuación en el capítulo ENSAYOS, superior o igual al 50 % después de al menos 1 h, preferiblemente superior o igual al 50 % después de al menos 4 h.

Su masa volúmica aparente es por lo tanto inferior o igual a 0,6 g/ml, preferiblemente inferior o igual a 0,5 g/ml, y aún más preferiblemente inferior o igual a 0,4 g/ml.

Preferentemente, el diámetro medio equivalente en volumen medido a 0,1 bar del sustrato utilizado en el

procedimiento según la invención es superior o igual a 50 µm, preferiblemente está comprendido entre 50 µm y 1000 µm, o incluso está comprendido preferiblemente entre 50 µm y 500 µm. La invención trata por tanto de las partículas recubiertas que comprenden las partículas huecas descritas previamente, sobre la superficie de las cuales se deposita al menos una sustancia activa, eventualmente recubierta por un recubrimiento de liberación controlada. Según un modo de realización particular, estas partículas recubiertas están concebidas para poder flotar.

Con el fin de permitir esta flotación, la cantidad de recubrimiento de liberación controlada no debe ser demasiado importante. Esta cantidad está determinada por el índice de pelculado TP₂, que se calcula según la ecuación:

$$TP_2 = \frac{\text{peso del recubrimiento de liberación controlada}}{\text{peso total de las partículas recubiertas}} \times 100$$

Así, si se hace referencia a la figura 1, se observa que el TP₂ corresponde al peso de la capa 14 sobre el peso total de la micropartícula hueca 13.

El TP₂ está comprendido entre el 5 y el 50 %, preferiblemente entre el 10 y el 40 % y más preferiblemente entre el 15 y el 30 %.

La masa volúmica aparente de las partículas recubiertas es por lo tanto inferior o igual a 0,7 g/ml, preferiblemente inferior o igual a 0,6 g/ml, y aún más preferiblemente inferior o igual a 0,5 g/ml.

La invención concierne igualmente a las formulaciones que comprenden las partículas recubiertas que comprenden al menos un principio activo y eventualmente un recubrimiento de liberación controlada de dicho principio activo y dispuesto en la superficie de las partículas huecas descritas anteriormente.

En estas formulaciones, las partículas recubiertas tienen un diámetro medio equivalente en volumen medido a 0,1 bar comprendido entre 50 y 4000 µm, particularmente comprendido en uno de los siguientes intervalos: de 50 a 500 µm, de 500 a 1000 µm, de 1000 a 4000 µm.

Una aplicación particularmente interesante de las composiciones activas de la invención está en el ámbito farmacéutico, en las que pueden ser útiles para que ciertas sustancias activas aumenten su tiempo de permanencia en el estómago, con el fin de optimizar su biodisponibilidad.

Una solución ya conocida para aumentar este tiempo de permanencia en el estómago es utilizar composiciones farmacéuticas aptas para flotar en la superficie del líquido gástrico. Unas composiciones que presentan esta propiedad se describen particularmente en la solicitud de patente depositada a día de hoy por la Demandante con el n° 09 53601.

Así, la presente invención concierne a una composición multiparticular tal como la descrita previamente que comprende una pluralidad de partículas según la invención, en la que el principio activo es un principio activo farmacéutico.

Principio activo farmacéutico

Dichas composiciones farmacéuticas son particularmente ventajosas para los principios activos que presentan una ventana de absorción corta o que presentan una absorción preferente en el estómago. Igualmente pueden presentar una ventaja para los principios activos que tienen una actividad local en el estómago.

Recubrimiento de liberación controlada

El recubrimiento de liberación controlada es aplicado sobre las partículas mediante unas técnicas conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la técnica de recubrimiento por pulverización (spray coating) en lecho de aire fluido.

En las composiciones farmacéuticas de la invención puede utilizarse cualquier tipo de recubrimiento que confiera una liberación controlada. En particular, pueden citarse los recubrimientos descritos particularmente en las solicitudes de patente EP 0 709 087, WO 03/030878, EP 1 524 968, EP 1 524 969 y PCT/FR2009/050719. El experto en la materia es capaz de ajustar la naturaleza del recubrimiento y el índice de pelculado para obtener el perfil de disolución deseado.

Así, según una variante de la invención, el recubrimiento de liberación controlada comprende:

- al menos un polímero P1 filmógeno insoluble en agua elegido entre el grupo que comprende los derivados no hidrosolubles de la celulosa, particularmente etil celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, los copolímeros de (met)acrilato de amonio de tipo A o B, los copolímeros de etileno y acetato de vinilo y sus

mezclas,

- al menos un polímero P2 soluble en agua elegido entre el grupo que comprende polivinilpirrolidona (PVP); los derivados solubles de la celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de sodio; isomaltá; maltodextrina; los poloxámeros; polietilenglicol; alcohol polivinílico; copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo; goma xantana; goma de acacia; goma de carragenano; goma de guar; goma de algarrobo; agar-agar, polidextrosa, los copolímeros de metilvinil éter y anhídrido maleico o ácido maleico, y sus mezclas, siendo preferiblemente este polímero la polivinilpirrolidona,
 - al menos un plastificante PL elegido entre el grupo que comprende ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, particularmente sebacato de dibutilo, ésteres de alcohol cetílico, aceite de ricino, polietilenglicol y sus mezclas, y
 - eventualmente al menos un agente tensioactivo y/o un lubricante elegido entre el grupo que comprende estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado polioxi-etilenado, y sus mezclas. Más específicamente, este recubrimiento puede comprender:
 - del 50 al 90 % del polímero P1 filmógeno insoluble en agua,
 - del 2 al 25 %, preferentemente del 5 al 15 %, del polímero P2 soluble en agua,
 - del 2 al 20 %, preferentemente del 4 al 15 % del plastificante PL y
 - del 0 al 20 %, preferentemente del 2 al 15 % del lubricante y/o del agente tensioactivo
- Más particularmente, en este recubrimiento, P1 se elige entre el grupo que comprende etil celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, los copolímeros de (met)acrilato de amonio de tipo A o B, los copolímeros de etileno y acetato de vinilo, P2 es preferiblemente una polivinilpirrolidona y el plastificante PL es preferiblemente aceite de ricino o sebacato de dibutilo.
- Como ejemplo, dicho recubrimiento puede comprender del 50 al 90 % de etil celulosa, del 2 al 25 % de polivinilpirrolidona y del 2 al 20 % de aceite de ricino.

Según otra variante de la invención, el recubrimiento de liberación controlada comprende un polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a pH neutro, y un compuesto B hidrófobo, cristalino en el estado sólido y que tiene una temperatura de fusión $T_{FB} \geq 40^\circ\text{C}$, preferiblemente una $T_{FB} \geq 50^\circ\text{C}$ y aún más preferiblemente tal que $40^\circ\text{C} \leq T_{FB} \leq 90^\circ\text{C}$, estando la proporción ponderal B/A comprendida entre 0,25 y 1,5, preferiblemente entre 0,5 y 1.

Este recubrimiento permite una liberación del principio activo que es a la vez retardada y controlada. Más específicamente, en este recubrimiento, A se elige entre el grupo que comprende los derivados de la celulosa: acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa; los copolímeros del ácido (met)acrílico y de éster alquílico (metílico) del ácido (met)acrílico (EUDRAGIT® S o I) y sus mezclas, y B se elige entre el grupo que comprende aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos, y sus mezclas. Al ser los triglicéridos unos productos naturales modificados, se entiende que los triglicéridos pueden contener minoritariamente particularmente mono- y/o diglicéridos.

Según otra variante, las cantidades de P1, de P2 y de PL satisfacen las siguientes características: la fracción de masa en peso seco de P1 con respecto a la masa total del recubrimiento está comprendida entre el 40 y el 90 %, la fracción de masa en peso seco P2/P1+P2 está comprendida entre el 15 y el 60 %, y la fracción de masa en peso seco PL/P1+PL está comprendida entre el 1 y el 30 %.

Según otra variante más, el recubrimiento de liberación controlada comprende un material compuesto al menos por:

- del 10 al 75 % en peso con respecto al peso total de dicho recubrimiento de al menos un polímero A insoluble en agua,
- del 25 al 90 % en peso con respecto al peso total de dicho recubrimiento de al menos un polímero B que posee un valor de pH de solubilización que varía en el intervalo de pH de entre 5 y 7 y
- del 0 al 25 % en peso con respecto al peso total de dicho recubrimiento de al menos un plastificante,

estando presentes dichos polímeros A y B en una proporción ponderal del (los) polímero(s) B/polímero(s) A al menos igual a 0,25.

El polímero A se elige entre etil celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, los copolímeros de (met)acrilato de amonio, de tipo A o de tipo B, los ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, y sus mezclas y el polímero B se elige entre el (los) copolímero(s) del ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, el (los) copolímero(s) del ácido metacrílico y de acrilato de etilo, los derivados celulósicos tales como acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimelilato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, goma shellac, acetato ftalato de polivinilo, y sus mezclas.

De forma preferida, este recubrimiento está formado por al menos una mezcla de etil celulosa, de acetato butirato de celulosa o de un copolímero de (met)acrilato de amonio de tipo "A" o "B" con al menos un copolímero del ácido metacrílico y de acrilato de etilo, o un copolímero del ácido metacrílico y de metacrilato de metilo, o una de sus

mezclas.

Según un modo de realización particular de la invención, puede ser necesario aplicar entre la capa de principio activo y la capa de recubrimiento de liberación controlada, una capa complementaria que tenga un papel protector del principio activo, particularmente con respecto al oxígeno o la humedad del aire, y/o frente a uno de los componentes de la capa de recubrimiento. Esta capa complementaria podrá ser aplicada a razón de ciertos porcentajes máxicos mediante las técnicas conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la técnica de recubrimiento por pulverización (spray coating) en lecho de aire fluido, y consistirá principalmente en un polímero filmógeno elegido entre los polímeros conocidos por el experto en la materia por su papel protector, tales como los polímeros de hidroxipropilmetil celulosa o de alcohol polivinílico disponibles en Colorcon limited (Dartford UK).

Así, según la elección del recubrimiento y de su composición, será posible ajustar la liberación del principio activo independientemente de su capacidad para flotar, y por lo tanto, sincronizar mejor esta liberación con el tiempo de permanencia en el estómago y la cinética de absorción del principio activo. Además, es evidente que estos sistemas poseen ventajas con respecto a los sistemas basados en matrices de hinchamiento y gelificantes, incluso efervescentes: las dimensiones de las partículas recubiertas permanecen prácticamente constantes una vez sumergidas, lo que permite un control y una reproducibilidad de la liberación, la flotación es inmediata y no necesita un tiempo de hidratación, de hinchamiento o de reacción efervescente durante el cual la forma no flota y corre el riesgo de ser expulsada a través del píloro.

La composición farmacéutica según la presente invención puede presentarse en forma de sobrecillos, cápsulas, suspensiones, comprimidos o comprimidos orodispersables para su administración oral. Además de las micropartículas descritas previamente, puede comprender los excipientes conocidos por el experto en la materia, tales como, particularmente, agentes de compresión, ligantes, disgregantes, lubricantes, viscosificantes, fluidificantes, colorantes, edulcorantes, etc.

La presente invención concierne igualmente a un método de tratamiento terapéutico que consiste esencialmente en administrar la composición de la presente invención por vía oral.

Modo de preparación de las composiciones multiparticulares

Las composiciones multiparticulares según la invención pueden ser preparadas según un procedimiento que comprende las siguientes etapas sucesivas:

- a) la selección de las partículas huecas según la invención;
- b) la aplicación del principio activo, eventualmente en presencia de un ligante, sobre las partículas huecas;
- c) eventualmente la aplicación de un recubrimiento de protección sobre las partículas obtenidas en la etapa b);
- d) la aplicación del recubrimiento de liberación controlada sobre las partículas obtenidas en la etapa b) o c).

Este procedimiento de preparación está representado de forma esquemática en la figura 1, estado representado cada uno de los productos obtenidos al final de las etapas a) hasta c), respectivamente, en C hasta F. Así, se eligen las partículas huecas 6. En la superficie de éstas se deposita una capa 10 de principio activo y se obtienen las partículas huecas 9 que comprenden un activo. En la superficie de estas partículas 9, se aplica un recubrimiento de protección 12 para obtener las partículas 11 representadas en E, y finalmente se aplica durante la etapa d) un recubrimiento 14 de liberación controlada, y se obtienen así las partículas huecas 13 que comprenden un principio activo de liberación controlada, representadas en F en la figura 1.

Según un modo de realización particular de la invención, puede ser necesario aplicar entre la capa de principio activo y la capa de recubrimiento de liberación controlada, una capa complementaria que tenga un papel protector del principio activo, particularmente con respecto al oxígeno o la humedad del aire, y/o frente a uno de los componentes de la capa de recubrimiento. Esta capa complementaria podrá ser aplicada a razón de ciertos porcentajes máxicos mediante las técnicas conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la técnica de recubrimiento por pulverización (spray coating) en lecho de aire fluido, y consistirá principalmente en un polímero filmógeno elegido entre los polímeros conocidos por el experto en la materia por su papel protector, tales como los polímeros de hidroxipropilmetil celulosa o de alcohol polivinílico disponibles en Colorcon limited (Dartford UK).

El procedimiento puede comprender eventualmente una etapa complementaria de mezcla de los excipientes, seguida eventualmente por una etapa de compresión.

La etapa a) de selección de las partículas huecas se lleva a cabo en función de propiedades tales como las mencionadas más arriba, a saber, su masa volúmica, su tamaño, su resistencia mecánica.

Las etapas b), c) y d) se llevan a cabo con la ayuda de las técnicas utilizadas de forma clásica para el recubrimiento de partículas, y particularmente mediante un recubrimiento por pulverización (spray coating) particularmente en lecho de aire fluido.

Este procedimiento de preparación puede llevarse a cabo fácilmente en cualquier tipo de instalación de recubrimiento de micropartículas.

La invención se describe todavía con más detalle con la ayuda los siguientes ejemplos y figuras, que no son limitantes y se proporcionan únicamente a título ilustrativo.

ENSAYOS

Medición de la masa volúmica aparente después del asentamiento

El método de medición se basa en el ensayo de volumen aparente descrito la Farmacopea Europea, edición 6.4, en el capítulo 02.09.34. El aparataje consiste en un aparato de asentamiento que puede provocar por minuto 250 caídas desde una altura de 3 mm y una probeta graduada de 250 ml. Se introducen 100,0 g de polvo en la probeta seca. Si el volumen correspondiente es superior a 250 cm³ entonces se introduce únicamente una masa de 50 g. Se lleva a cabo la lectura del volumen del polvo después de que haya experimentado 1250 caídas. La proporción entre la masa introducida y el volumen y leído se corresponde con la masa volúmica aparente asentada, expresada en g/ml.

Medición del diámetro medio equivalente en volumen D(4;3)

El diámetro medio equivalente en volumen se determina mediante una difracción por láser o un análisis por tamiz, según la escala de tamaño que se vaya a caracterizar.

Hasta un tamaño de 1000 µm, la distribución del tamaño de las partículas se mide mediante una difracción por láser con la ayuda de un aparato Mastersizer 2000 equipado con un muestreador de polvo seco (Malvern por vía seca con un módulo Scirocco 2000). A partir de la repartición granulométrica medida sobre una amplia gama, el diámetro medio equivalente en volumen o D(4;3) se calcula según la siguiente fórmula:

$$D(4;3) = \Sigma(d^4) / \Sigma(d^3)$$

Para un tamaño superior a 1000 µm, se utiliza el método por tamizado analítico. La elección del tamiz será fácilmente realizada por el experto en la materia mediante referencia a la Farmacopea Europea, edición 6.4, capítulo 02.09.38.

Medición de la friabilidad

El ensayo de friabilidad consiste en medir el diámetro D(4;3) con la ayuda de un granulómetro láser por vía seca a una presión de 0,1 bar (es decir, D_{0,1}), después a una presión de 2 bar (es decir, D₂), siendo la friabilidad igual a:

$$\frac{D_{0,1} - D_2}{D_{0,1}} \times 100$$

Medición de la flotación

Los comportamientos de las composiciones farmacéuticas o de sus constituyentes (micropartículas recubiertas, núcleos flotantes) se miden con la ayuda de un ensayo de flotación que permite la evaluación no solamente de su aptitud para flotar en la superficie del medio acuoso en el que son sumergidas, sino igualmente su aptitud para subir a la superficie después de haber sido sumergidas en el fondo del recipiente mediante la agitación del medio. Dicho ensayo consiste en verter entre 300 y 500 mg del producto que se va a ensayar en 500 ml de una solución de ácido clorhídrico con una normalidad 0,1 N que contiene un 0,5 % en peso del tensioactivo Tween 80, mantenidos a 37 °C durante la duración de ensayo. Se utiliza un dispositivo de disolución tal como un ensayo de disolución en paleta descrito en la Farmacopea Europea. El medio se agita fuertemente con la ayuda de una espátula con el fin de permitir la inmersión total del producto. Después la agitación se ajusta a 50 rpm durante la observación. Después de 1 h, 4 h, 6 h y/u 8 h, se retiran las partículas flotantes y se pesan (se obtiene una masa M_f) y se recuperan las partículas que se hayan unido y se pesan (se obtiene una masa M_c), se calcula el valor

$$F = (M_f / M_c + M_f) \times 100.$$

Las composiciones farmacéuticas de la invención se declaran "sistemas flotantes", si F es superior o igual al 50 % después de al menos 1 hora, preferiblemente después de al menos 4 h, aún más preferiblemente después de al menos 6 h, y aún más preferiblemente después de al menos 8 h.

Medición de la disolución del fosfato de carvedilol

El seguimiento de la disolución del fosfato de carvedilol en el medio de HCl 0,1 N se efectúa mediante la medición de la absorbancia UV a una longitud de onda de 285 nm en unas celdas de 0,5 cm en comparación con una curva

de calibrado establecida previamente. Se introduce una cantidad de partículas correspondiente a 80 mg aproximadamente de fosfato de carvedilol en 900 ml de medio, por bol de aparato de disolución, equipado con unas palas de agitación que giran a 100 rpm (aparato II de disolución de la Farmacopea Europea) y se mantiene a 37 °C. A unos intervalos predeterminados se obtiene automáticamente una muestra, y se recicla después de la lectura de la absorbancia.

Medición de la disolución del metformina HCl

El seguimiento de la disolución del metformina HCl en el medio de HCl 0,1 N + un 0.5 % de Tween 20 se efectúa mediante la medición de la absorbancia UV a una longitud de onda de 232 nm en unas celdas de 0,1 cm en comparación con una curva de calibrado establecida previamente. Se introduce una cantidad de partículas correspondiente a 500 mg aproximadamente del metformina HCl en 900 ml de medio, por bol de aparato de disolución, equipado con unas palas de agitación que giran a 100 rpm (aparato II de disolución de la Farmacopea Europea) y se mantiene a 37 °C. A unos intervalos predeterminados se obtiene automáticamente una muestra, y se recicla después de la lectura de la absorbancia.

EJEMPLOS

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

- Plasdane K29/32: polivinilpirrolidona comercializada por ISP
- Ethocel 7 premium: etil celulosa comercializada por Dow Chemicals
- TEC: citrato de trietilo comercializado por Morflex
- Eudragit I100-55: copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo comercializado por la compañía Evonik
- Lubritab: aceite vegetal hidrogenado/aceite hidrogenado, comercializado por la compañía JRS Pharma
- Oil Blue N: antraquinona comercializada por la compañía Sigma Aldrich

Ejemplo 1: fabricación de soportes esféricos huecos

En un reactor que contiene 2250 g de acetona y 1500 g de isopropanol, se introducen con agitación 222 g de Ethocel premium, 24 g de aceite de ricino, 24 g de Plasdane K29/32 y 30 g de estearato de magnesio. La totalidad de la preparación se pulveriza sobre 300 g de cristales de sal (NaCl) con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido Combi-Coata de GEA-Niro, con un índice de pelculado TP1 del 50 %. Se obtienen así 582 g de micropartículas. Se observan las micropartículas macizas obtenidas con el microscopio electrónico de barrido (aumento de x100) y se fotografía una de estas micropartículas completa (figura 2a) y en sección (figura 2b).

En un vaso de precipitados de acero inoxidable de 1 l se introduce 1 l de tampón de KH_2PO_4 0,05 M a pH 7,4 mantenido a 37 °C, con agitación mediante una paleta a 100 rpm. En este medio se vierte la disolución de 500 mg de las micropartículas obtenidas previamente.

Después de 22 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 μm , después se secan a 40 °C durante 15 h en una estufa con ventilación. Se observan los soportes huecos obtenidos con el microscopio electrónico de barrido (aumento de x100) y se fotografía uno de estos soportes huecos en su totalidad (figura 3a) y en sección (figura 3b). Se ha solubilizado la totalidad de la sal contenida al principio, manteniendo la integridad del recubrimiento. El diámetro es de aproximadamente 1000 μm .

Ejemplo 2: fabricación de soportes esféricos huecos

En un reactor se introducen con agitación 142,80 g de Eudragit I100-55, 94,80 g de lubritab, 2,40 g de Oil Blue N en 2160 g de isopropanol caliente. Esta mezcla se pulveriza sobre 560 g de Suglets 250-355 μm (esferas de azúcar) con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido GLATT GPCG1-1, hasta un índice de pelculado TP1 del 30 %. Se obtienen así 795,5 g de micropartículas macizas. Se observan las micropartículas macizas obtenidas con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) y se les fotografía (Figura 4).

La masa volúmica aparente de las micropartículas macizas así obtenidas se ha determinado según el método descrito más arriba y es igual a 0,814 g/cm³

El diámetro medio en volumen a 0,1 bar y a 2 bar y la friabilidad de las micropartículas macizas se obtienen mediante una granulometría por láser con un Malvern por vía seca con un módulo Scirocco 2000, según el ensayo descrito más arriba.

Presión (en bar)	Diámetro [4;3] (en μm)
0,1	364
2	365
Friabilidad:	0 %

En un vaso de precipitados de acero inoxidable de 10 l se introducen 4 l de HCl 0,1 N y se añaden 20 g de lutrol

F68. En este medio se vierte la disolución de 750 g de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a la temperatura ambiente y se agita con la ayuda de una hélice a 200 rpm durante 24 h. Se mide el índice de refracción y la concentración en azúcar en la suspensión en el transcurso de la disolución con el tiempo a $t = 0$, $t = 18$ h y $t = 24$ h.

5

Los resultados obtenidos se proporcionan en la siguiente tabla:

	Índice de refracción	Concentración de azúcar en la suspensión (en g/l)	% de azúcar solubilizado
0	1,3340	0	0,0
18 h	1,3350	7,58	5,8
24 h	1,3475	111,75	85,1

Después de 24 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 μm , después se secan a 40 °C durante 2,5 h en una estufa con ventilación. A la salida de la estufa se recuperan 598,9 g de partículas, que se secan de nuevo en lecho de aire fluido en un aparato Glatt GPCG1.1 durante 6 h 40 min. Se obtienen entonces 303,9 g de soportes huecos que se tamizan sobre un lienzo de 630 μm . Se obtienen 285,4 g de soportes huecos con un diámetro < 630 μm .

Se observan los soportes huecos obtenidos con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) y se les fotografía. La fotografía obtenida se proporciona en la Figura 5. La gran mayoría del azúcar contenido al principio se ha solubilizado, manteniendo la integridad de la partícula.

La masa volúmica aparente de los soportes huecos así obtenidos se ha determinado según el método descrito más arriba y es igual a 0,361 g/cm³.

20

El diámetro medio en volumen a 0,1 bar y a 2 bar y la friabilidad de los soportes huecos se obtienen mediante una granulometría por láser con un Malvern por vía seca con un módulo Scirocco 2000, según el ensayo descrito más arriba. La friabilidad es baja y el diámetro medio obtenido están próximos a los de las micropartículas macizas.

Presión (en bar)	Diámetro [4;3] (en μm)
0,1	381
2	361
Friabilidad:	5 %

25

Se han ensayado 300 mg de los soportes huecos obtenidos en flotación en HCl 0,1 N + un 0,5 % en peso de Tween 80 según el ensayo descrito más arriba (tabla siguiente). Después de 6 h, el 90 % de los soportes huecos permanece todavía en la superficie del medio acuoso. La curva de cuadrados blancos de la Figura 9 representa la fracción de soportes huecos en la superficie del medio acuoso en función del tiempo.

30

Tiempo (h)	Fracción de soportes huecos en la superficie del medio acuoso
0	100 %
0,5	95 %
1	95 %
1,5	95 %
2	95 %
3	95 %
3,5	95 %
4	90 %
5,5	90 %
6	90 %

Ejemplo 3: fabricación de soportes esféricos huecos

En un vaso de precipitados de 5 l se disuelven 9,6 g de Cremophor RH40 y 24 g de aceite de ricino en 1518 g de acetona y 966 g de isopropanol con agitación. Se añaden 33,6 g de Plasdane K29-32, después 172,8 g de Ethocel 20. A continuación se añaden 276 g de agua. Esta mezcla se pulveriza sobre 560 g de Suglets 250-355 μm (esferas de azúcar) con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido GLATT GPCG1-1, hasta un índice de pelculado del 30 %. Se obtienen así 795,50 g de micropartículas macizas.

Se observan las micropartículas macizas obtenidas con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) y se les fotografía. La fotografía obtenida se proporciona en la figura 6.

El diámetro medio en volumen a 0,1 bar y a 2 bar y la friabilidad de las micropartículas macizas se obtienen mediante una granulometría por láser con un Malvern por vía seca con un módulo Scirocco 2000, según el ensayo descrito más arriba.

45

Presión (en bar)	Diámetro [4;3] (en μm)
0,1	366
2	366
Friabilidad:	0 %

La masa volúmica aparente de las micropartículas así obtenidas es igual a $0,788 \text{ g/cm}^3$.

- 5 El ensayo de flotación se ha realizado en un tampón a pH 4,5 + un 0,5 % de Tween 80. La mayoría de las partículas se adhiere rápidamente. La curva de triángulos negros de la figura 9 representa la fracción de partículas macizas en la superficie del medio acuoso en función del tiempo.

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	40 %
0,5	20 %
1	5 %
1,5	5 %
2	5 %
3	5 %
3,5	5 %
4	5 %
5,5	5 %
6	5 %

- 10 Se preparan 10 kg de tampón de fosfato mezclando 68,05 g de KH_2PO_4 + 20 g de lutrol F68 + agua desmineralizada QSP 10 kg.

- 15 Se vierten en 4 l de tampón de fosfato, 700 g de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a la temperatura ambiente y se agita con la ayuda de una hélice a 250 rpm durante 24 h. Se mide el índice de refracción y la concentración de azúcar en la suspensión en el transcurso de la disolución con el tiempo a $t = 0$, $t = 18 \text{ h}$ y $t = 24 \text{ h}$.

Los resultados obtenidos se proporcionan en la siguiente tabla:

	Índice de refracción	Concentración de azúcar en la suspensión (en g/l)	% de azúcar solubilizado
0	1,3340	0	0,0
5 h	1,3412	60,5	49,4
23 h	1,3470	108,8	88,8

- 20 Después de 24 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de $100 \mu\text{m}$, después se secan a 50°C durante 2,5 h en una estufa con ventilación. A la salida de la estufa se recuperan 598,9 g de partículas que se secan de nuevo en lecho de aire fluido en un aparato Glatt GPCG1.1 durante 1,5 h. Se obtienen entonces 318,9 g de soportes huecos que se tamizan con un tamiz de $630 \mu\text{m}$. Se recuperan 293,7 g de partículas de diámetro $< 630 \mu\text{m}$.

- 25 Se observan los soportes huecos obtenidos con el microscopio óptico y se les fotografía. La fotografía obtenida se proporciona en la figura 7. La gran mayoría del azúcar contenido al principio se ha solubilizado, manteniendo la integridad de la partícula.

- 30 Los soportes huecos obtenidos se someten a una granulometría láser con un Malvern por vía seca con un módulo Scirocco 2000, que permite la determinación de su diámetro medio en volumen a 0,1 bar y a 2 bar, y su friabilidad. Se obtiene:

Presión (en bar)	Diámetro (4;3) (en μm)
0,1	393
2	389
Friabilidad:	1 %

- 35 La masa volúmica aparente de los soportes huecos así obtenidos se ha determinado según el método descrito más arriba y es igual a 0,322

- 40 El ensayo de flotación se ha llevado a cabo en un tampón a pH 4,5 + un 0,5 % de Tween 80. Un 75 % de las partículas permanece en la superficie del medio acuoso durante 3,5 h. La curva de triángulos blancos de la figura 9 representa la fracción de soportes huecos a la superficie del medio acuoso en función del tiempo.

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	80 %
0,5	80 %
1	75 %
1,5	75 %
2	75 %
3	75 %
3,5	75 %
4	33 %
5,5	20 %
6	20 %

Ejemplo 4: fabricación de las partículas flotantes de liberación controlada de fosfato de carvedilol a partir de los soportes huecos del ejemplo 1

En un vaso de precipitados de acero inoxidable con un tamaño adaptado se introducen 480 g de agua desmineralizada, y después 720 g de etanol. En esta mezcla disolvente se introducen 80 g de Plasdane K29/32 con agitación, hasta su disolución. Después se han añadido 320 g de fosfato de carvedilol. Después de la

homogeneización, la mezcla se ha vertido en un vaso de precipitados de 3 l.

En un reactor de lecho de aire fluido de tipo Glatt GPCG1-1, se han introducido 400 g de los soportes huecos y se han pulverizado 1600 g de la suspensión de fosfato de carvedilol previamente obtenida. Entonces se han obtenido 712 g de gránulos huecos que comprenden fosfato de carvedilol como principio activo.

Sobre estos últimos se ha aplicado un recubrimiento de liberación controlada de la siguiente forma. En un vaso de precipitados de acero inoxidable se introducen 3 g de aceite de ricino y 8,25 g de TEC, y después 603,75 g de etanol con agitación. Se añaden a continuación 7,5 g de Plasdane K29/32 y después 56,25 g de Ethocel 7 premium. Se añaden a continuación 258,75 g de agua desmineralizada.

En un reactor de lecho de aire fluido de tipo Glatt GPCG1-1, se introducen 300 g de los gránulos de fosfato de carvedilol y se pulveriza la solución previamente obtenida de forma que se obtenga un índice de pelculado TP₂ del 20 %.

Los soportes huecos recubiertos obtenidos se han fotografiado con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6), la fotografía resultante se proporciona en la figura 8.

La densidad aparente asentada medida es de 0,472.

Se ha medido el diámetro medio en volumen y la friabilidad. Los resultados se proporcionan a continuación:

Presión (en bar)	Diámetro (4;3) (en µm)
0,1	417
2	399
Friabilidad	4 %

Ensayo de disolución

El índice de disolución del fosfato de carvedilol en función del tiempo, medido según el ensayo descrito más arriba, se ha medido para las diferentes partículas de liberación controlada de fosfato de carvedilol preparadas en los ejemplos anteriores.

Los resultados se presentan en la figura 11 y muestran que la liberación del fosfato de carvedilol es prolongada.

Ensayo de flotación

Se mide la flotación de las partículas según el ensayo descrito más arriba. La fracción de partículas en la superficie del medio acuoso en función del tiempo se presenta en la siguiente tabla y se ilustra en la figura 10 (curva con cuadrados).

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %
0,5	100 %
1	90 %
1,5	90 %

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
2	90 %
3	90 %
3,5	75 %
4	66 %
5,5	50 %
6	50 %

Ejemplo 5: fabricación de las partículas flotantes de liberación controlada de fosfato de carvedilol a partir de los soportes huecos del ejemplo 2

- 5 Se ha procedido como en el ejemplo 4 más arriba, modificando el valor de TP₂, igual en este ejemplo al 15 %.

Ensayo de disolución

- 10 El índice de disolución del fosfato de carvedilol en función del tiempo, medido según el ensayo descrito más arriba, se ha medido para las partículas de liberación controlada de fosfato de carvedilol preparadas en el ejemplo.

Los resultados se presentan en la figura 12 y muestran que la liberación del fosfato de carvedilol es prolongada.

Ensayo de flotación

- 15 Se mide la flotación de las partículas según el ensayo descrito más arriba. La evolución de la fracción de partículas en la superficie del medio acuoso en función del tiempo se presenta en la siguiente tabla y se ilustra en la figura 10 (curva con cuadrados blancos).

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %
0,5	100 %
1	90 %
1,5	90 %
2	90 %
3	90 %
3,5	90 %
4	90 %
5,5	90 %
6	90 %

- 20 **Ejemplo 6: fabricación de las partículas flotantes de liberación controlada de fosfato de carvedilol a partir de los soportes huecos del ejemplo 3**

- 25 En un vaso de precipitados de acero inoxidable con un tamaño adaptado se introducen 480 g de agua desmineralizada y después 720 g de etanol. En esta mezcla disolvente se introducen 80 g de Plasdone K29/32, y se agita durante 15 minutos a 600 rpm hasta su disolución. Después se añaden 320 g de fosfato de carvedilol. Después de la homogeneización, la mezcla se vierte en un vaso de precipitados de 3 l.

- 30 En un reactor de lecho de aire fluido de tipo Glatt GPCG1-1, se introducen 400 g de los soportes huecos obtenidos en el ejemplo 3 y se pulverizan 1600 g de la suspensión previamente obtenida. Entonces se obtienen unos gránulos huecos que comprenden fosfato de carvedilol como principio activo.

- 35 Sobre estos últimos se aplica un recubrimiento de liberación controlada de la siguiente forma. En un vaso de precipitados de acero inoxidable se introducen 3,00 g de aceite de ricino y 8,25 g de TEC, y después 603,75 g de etanol con agitación. Se añaden a continuación 7,50 g de Plasdone K29/32 y después 56,25 g de Ethocel 7 premium. Se añaden a continuación 258,75 g de agua desmineralizada.

- 40 En un reactor de lecho de aire fluido de tipo Glatt G PCG1-1, se introducen 300 g de los gránulos de fosfato de carvedilol obtenidos más arriba y se pulveriza la solución de forma que se obtenga un índice de pelculado TP₂ del 20 %.

La densidad aparente asentada medida es de 0,515 g/cm³.

- 45 El diámetro medio en volumen y la friabilidad se han medido mediante una granulometría por láser con un Malvern por vía seca con un módulo Scirocco 2000. Los resultados se proporcionan a continuación:

Presión (en bar)	Diámetro (4;3) (en µm)
------------------	------------------------

0,1	467
2	464
Friabilidad	1 %

Ensayo de disolución

- 5 El índice de disolución del fosfato de carvedilol en función del tiempo, medido según el ensayo descrito más arriba, se ha medido para las partículas de liberación controlada de fosfato de carvedilol preparadas en este ejemplo. Los resultados se presentan en la figura 13.

Ensayo de flotación

- 10 Se mide la flotación de las partículas según el ensayo descrito más arriba. la fracción de partículas en la superficie del medio acuoso en función del tiempo se presenta en la tabla y se ilustra en la figura 10 (curva con rombos negros).

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %
0,5	100 %
2	40 %
3	40 %
4	40 %
5	33 %
6	33 %

- 15 **Ejemplo 7: fabricación de las partículas flotantes de liberación controlada de fosfato de carvedilol a partir de los soportes huecos del ejemplo 3**

- 20 En un vaso de precipitados de acero inoxidable con un tamaño adaptado se introducen 480 g de agua desmineralizada y después 720 g de etanol. En esta mezcla disolvente se introducen 80 g de Plasdone K29/32, y se agita durante 15 minutos a 600 rpm hasta su disolución. Después se añaden 320 g de fosfato de carvedilol. Después de homogeneización, la mezcla se vierte en un vaso de precipitados de 3 l.

- 25 En un reactor de lecho de aire fluido de tipo Glatt GPCG1-1 se introducen 400 g de los soportes huecos obtenidos en el ejemplo 4 y se pulverizan 1600 g de la suspensión previamente obtenida. Entonces se obtienen unos gránulos huecos que comprenden fosfato de carvedilol como principio activo.

- 30 Sobre 300 g de estos últimos se aplica un recubrimiento de liberación controlada procediendo así. En un reactor se introducen 45 g de Eudragit L100-55 y 30 g de lubritab en los disolventes calientes y con agitación. Esta solución se pulveriza con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido GLATT GPCG1-1, hasta un índice de pelculado del 20 %. Se obtienen así 268 g de partículas de fosfato de carvedilol de liberación controlada.

El diámetro medio en volumen y la friabilidad se han medido mediante una granulometría por láser con un Malvern por vía seca con un módulo Scirocco 2000. Los resultados se proporcionan a continuación:

Presión (en bar)	Diámetro (4;3) (en μm)
0,1	464
2	456
Friabilidad	8 %

- 35 La densidad aparente asentada medida es de 0,563 g/cm³.

Ensayo de disolución

- 40 El índice de disolución del fosfato de carvedilol en función del tiempo, medido según el ensayo descrito más arriba, se ha medido para las partículas de liberación controlada de fosfato de carvedilol preparadas en este ejemplo. Los resultados se presentan en la figura 14.

Ensayo de flotación

- 45 Se mide la flotación de las partículas según el ensayo descrito más arriba. La fracción de partículas en la superficie del medio acuoso en función del tiempo se presenta en la tabla en la figura 10 (curva con triángulos negros).

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0,5	100 %
1	100 %
2	90 %
3	90 %
4	75 %
5	50 %
6	50 %

Ejemplo 8: fabricación de las partículas flotantes de liberación controlada de metformina HCl a partir de los soportes huecos del ejemplo 2

- 5 En un vaso de precipitados de acero inoxidable con un tamaño adaptado se ha dejado disolver con agitación 400 g de metformina HCl en 552,38 g de agua desmineralizada.

En un reactor de lecho de aire fluido de tipo Glatt GPCG1-1, se introducen 400 g de soportes huecos y se pulveriza la solución de metformina HCl previamente obtenida. Entonces se obtienen 732 g de gránulos huecos que comprenden metformina HCl como principio activo.

Sobre estos últimos se aplica un recubrimiento que aporta una liberación controlada de la siguiente forma. En un vaso de precipitados de acero inoxidable se disuelven 35,0 g de Eudragit I100-55 y 52,5 g de lubritab en 787,5 g de isopropanol con agitación.

En un reactor de lecho de aire fluido de tipo Glatt GPCG1-1, se introducen 350 g de los gránulos de metformina HCL obtenidos en la etapa anterior y se pulveriza la solución preparada de forma que se obtenga un índice de pelliculado TP₂ del 20 %.

- 20 Los soportes huecos recubiertos obtenidos se han fotografiado con un microscopio óptico (aumento de 3.2 x 1,6), la fotografía resultante se proporciona en la figura 15.

La densidad aparente asentada medida es de 0,52 g.cm⁻³.

- 25 Se han medido el diámetro medio en volumen y la friabilidad. Los resultados se proporcionan a continuación:

Presión (en bar)	Diámetro (4;3) (en µm)
0,1	429
2	413
Friabilidad	4 %

Ensayo de disolución

- 30 El índice acumulado de disolución del metformina HCL en función del tiempo se ha medido según el ensayo descrito. Los resultados se presentan en la figura 16 y muestran que la liberación del metformina HCL es prolongada.

Ensayo de flotación

- 35 Se mide la flotación de las partículas según el ensayo descrito más arriba. La fracción de partículas en la superficie del medio acuoso en función del tiempo se presenta en la siguiente tabla.

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %
1	100 %
2	100 %
4	97 %
8	95 %

- 40 **Ejemplo 9: fabricación de las partículas huecas**

En un reactor se introducen con agitación 124,67 g de Ethocel 20 Premium, 23,23 g de Klucel EF, 11,71 g de aceite de ricino, 19,27 g de ácido tártrico, 10,01 g de Cremophor RH 40 en una mezcla de 1303,33 g de acetona y 868,89 g de isopropanol a la temperatura ambiente. Esta mezcla se pulveriza con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido GLATT GPCG1-1 sobre 1700 g de cristales de ácido acetilsalicílico. Se obtienen así 1784 g de micropartículas macizas. El diámetro medio en volumen a 0,1 bar de las micropartículas macizas obtenidas mediante una granulometría por láser es de 509 µm.

- 45

En un vaso de precipitados de vidrio de 1 l se introduce 1 l de HCl 0,1 N y se añaden 5,0 g de lutrol F68. En este medio de disolución se vierten 5 g aproximadamente de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a 37 °C y se agita con la ayuda de una hélice a 100 rpm durante 48 h. El medio líquido se renueva completamente después de 24 h. Después de 48 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 µm, después se secan a 40 °C durante 24 h en una estufa con ventilación. Se obtienen las micropartículas huecas.

Se observan las micropartículas macizas y las partículas huecas obtenidas con el microscopio óptico (aumento de 3,2 x 1,6) y se les fotografía. Las partículas macizas están representadas en la Figura 17. Las partículas huecas están representadas en la Figura 18.

Ejemplo 10: fabricación de las partículas huecas

En un reactor se introducen con agitación 156,92 g de Ethocel 20 Premium, 8,89 g de Plasdane k29/32, 13,13 g de aceite de ricino, 21,60 g de ácido tártrico, 11,22 g de estearato de magnesio en una mezcla de 1461,18 g de acetona y 974,12 g de isopropanol a la temperatura ambiente. Esta mezcla se pulveriza sobre 1200,0 g de gránulos con una solubilidad de 3,5 g/l en agua (las partículas de celulosa microcristalina y de ácido acetilsalicílico representadas en la figura 19), con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido GLATT GPCG1-1. Se obtienen así 1319 g de micropartículas macizas con un diámetro medio en volumen a 0,1 bar igual a 322 µm (mediante una granulometría por láser).

Se observan las micropartículas macizas obtenidas con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) y se les fotografía. Las partículas macizas están representadas en la Figura 20.

En un vaso de precipitados de vidrio de 1,0 l se introduce 1 l de HCl 0,1 N y se añaden 5,0 g de lutrol F68. En este medio de disolución se vierten aproximadamente 5 g de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a 37 °C y se agita con la ayuda de una hélice a 100 rpm durante 48 h. El medio líquido se renueva completamente después de 24 h. Las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 µm, después se secan a 40 °C.

Se observan las partículas huecas obtenidas con el microscopio óptico. Las partículas huecas están representadas en la Figura 21. Los diámetros medidos con la ayuda del microscopio óptico de las partículas huecas obtenidas son similares a los de las partículas macizas.

Ejemplo 11: fabricación de las partículas huecas

En un reactor se introducen con agitación 110,97 g de Ethocel 20 Premium, 20,68 g de Klucel EF, 10,42 g de aceite de ricino, 17,15 g de ácido tártrico, 8,91 g de Cremophor RH 40 en una mezcla de 1160,11 g de acetona y 773,41 g de isopropanol a la temperatura ambiente. Esta mezcla se pulveriza con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido GLATT GPCG1-1 sobre 1700,0 g de gránulos con una solubilidad de 3,5 g/l en agua (las partículas de celulosa microcristalina y de ácido acetilsalicílico representadas en la figura 22) y de 287 µm de diámetro. Se obtienen así 1868 g de micropartículas macizas con un diámetro medio en volumen a 0,1 bar igual a 307 µm.

Se observan las micropartículas macizas obtenidas con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) y se les fotografía (Figura 23).

En un vaso de precipitados de vidrio de 1,0 l se introduce 1 l de HCl 0,1 N y se añaden 5,0 g de lutrol F68. En este medio de disolución se vierten aproximadamente 5 g de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a 37 °C y se agita con la ayuda de una hélice a 100 rpm durante 48 h. El medio líquido se renueva completamente después de 24 h. Después de 48 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 µm, después se secan a 40 °C.

Se observan las partículas huecas obtenidas con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) y se les fotografía (Figura 24).

Los diámetros medidos con la ayuda del microscopio óptico de las partículas huecas obtenidas y de las partículas macizas son similares.

Ejemplo 12: fabricación de las partículas huecas

En un reactor se disuelven con agitación 57,12g de Ethocel 20 Premium, 15,12 g de Plasdane k29/32, 8,40 g de aceite de ricino, 3,36 g de Cremophor RH 40 en una mezcla de 531,3 g de acetona, 338,1 g de isopropanol y 96,6 g de agua. Esta mezcla se pulveriza con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido GLATT GPCG1-1 sobre 616,0 g de gránulos de 422 µm de diámetro, compuestos por manitol, Klucel EF y paracetamol. Se obtienen así 687 g de micropartículas macizas con un diámetro medio en volumen a 0,1 bar igual a 441 µm.

En un vaso de precipitados de vidrio de 1,0 l se introduce 1 l de HCl 0,1 N y se añaden 5,0 g de lutrol F68. En este medio de disolución se vierten 5 g de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a 37 °C y se agita

con la ayuda de una hélice a 100 rpm durante 48 h. El medio líquido se renueva completamente después de 24 h. Después de 48 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 µm, después se secan a 40 °C.

Se han ensayado 500 mg de las partículas huecas en flotación (tabla siguiente) en HCl 0,1 N + un 0,5 % en peso de Tween 80 según el ensayo descrito más arriba

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %
1	80 %
2	60 %
4	40 %
6	40 %

Ejemplo 13: fabricación de las partículas huecas

10 En un reactor se disuelven con agitación 97,92 g de Ethocel 20 Premium, 25,92 g de Plasdane k29/32, 14,40 g de aceite de ricino, 5,76 g de Cremophor RH 40 en una mezcla de 910,8 g de acetona, 579,6 g de isopropanol y 165,6 g de agua. Esta mezcla se pulveriza con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido GLATT GPCG1-1 sobre 656,0 g de gránulos de 119 µm de diámetro, compuestos por fosfato de calcio, hidroxipropil celulosa y paracetamol. Se obtienen así 750 g de micropartículas macizas.

15 El diámetro medio en volumen a 0,1 bar de las micropartículas macizas obtenido mediante una granulometría por láser es de 137 µm.

20 En un vaso de precipitados de vidrio de 1,0 l se introduce 1 l de HCl 0,1 N y se añaden 5,0 g de lutrol F68. En este medio de disolución se vierten 5 g de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a 37 °C y se agita con la ayuda de una hélice a 100 rpm durante 48 h. El medio líquido se renueva completamente después de 24 h.

Después de 48 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 µm, después se secan a 40 °C en una estufa con ventilación. Se obtiene entonces aproximadamente 1 g de partículas huecas.

Ejemplo 14: fabricación de las partículas huecas

30 En un reactor se disuelven con agitación 11,4 g de acetato butirato de celulosa, 1,8 g de Plasdane k29/32, 1,5 g de aceite de ricino, 0,3 g de Cremophor RH 40 en una mezcla de 121,71 g de acetona, 40,05 g de etanol y 12,94 g de agua. Esta mezcla se pulveriza con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido mini-GLATT sobre 35,0 g de gránulos de 472 µm de diámetro (partículas de celulosa microcristalina y de metformina). Se obtienen así las micropartículas macizas, con un diámetro medio en volumen a 0,1 bar de 536 µm

35 En un vaso de precipitados de vidrio de 1,0 l se introduce 1 l de HCl 0,1 N y se añaden 5,0 g de lutrol F68. En este medio de disolución se vierten 5 g de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a 37 °C y se agita con la ayuda de una hélice a 100 rpm durante 48 h. El medio líquido se renueva completamente después de 24 h. Después de 48 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 µm, después se secan a 40 °C.

40 Se observan las partículas huecas obtenidas con el microscopio óptico. La gran mayoría del sustrato se ha solubilizado, manteniendo la integridad de las partículas. Los diámetros medidos con la ayuda del microscopio óptico de las partículas huecas obtenidas y de las partículas macizas son similares.

Se han ensayado 500 mg de las partículas huecas obtenidas en flotación (tabla siguiente) en HCl 0,1 N + un 0,5 % en peso de Tween 80 según el ensayo descrito más arriba.

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %
1	90 %
2	80 %
4	60 %
6	30 %

Ejemplo 15: fabricación de las partículas huecas

50 En un reactor se disuelven con agitación acetato butirato de celulosa, Plasdane k29/32, Cremophor RH 40 y aceite de ricino o citrato de trietilo o PEG, en una mezcla de acetona, etanol y agua, según las cantidades descritas en la siguiente tabla. La solución se pulveriza con la ayuda de un aparato de lecho de aire fluido de tipo mini-GLATT sobre 30,0 g de sustrato (partículas de celulosa microcristalina y metformina). Se obtienen así las micropartículas macizas con un diámetro medio en volumen a 0,1 bar de 550-560 µm.

Formulación	15.a	15.b	15.c
Componentes	Masa (g)	Masa (g)	Masa (g)
Acetato butirato de celulosa	10,3	10,3	10,3
Plasdone K29/32	1,0	1,0	1,0
Cremophor RH40	0,3	0,3	0,3
Aceite de ricino	1,3	-	-
Citrato de trietilo	-	1,3	-
PEG 400	-	-	1,3
Acetona	102,91	102,91	102,91
Etanol	33,86	33,86	33,86
Agua	10,94	10,94	10,94

En un vaso de precipitados de vidrio de 1,0 l se introduce 1 l de HCl 0,1 N y se añaden 5,0 g de lutrol F68. En este medio de disolución se vierten aproximadamente 5 g de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a 37 °C y se agita con la ayuda de una hélice a 100 rpm durante 48 h. El medio líquido se renueva completamente después de 24 h. Después de 48 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 µm, después se secan a 40 °C.

Se han ensayado 500 mg de los soportes huecos obtenidos en flotación (tabla siguiente) en HCl 0,1 N + un 0,5 % en peso de Tween 80 según el ensayo descrito más arriba. Los tres tipos de partículas huecas obtenidas flotan según los criterios definidos.

Formulación	15.a	15.b	15.c
Tiempo (h)	% en la superficie	% en la superficie	% en la superficie
0	100	100	100
1	50	75	75
2	25	40	60
4	10	30	50
6	< 5	10	25

Ejemplo 16: fabricación de las partículas huecas

En un reactor se disuelven con agitación 117,0 g de Eudragit l100-55 y 78,0 g de acetato butirato de celulosa en 2242,5 g de acetona. Esta solución se pulveriza en un lecho de aire fluido de tipo GLATT GPCG1-1 sobre 455,0 g de sustrato (partículas de celulosa microcristalina y de metformina). Se obtienen así 604 g de micropartículas macizas. Se observan las micropartículas macizas obtenidas con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) y se les fotografía (Figura 25). El diámetro medio en volumen a 0,1 bar de las micropartículas macizas obtenidas mediante una granulometría por láser es de 293 µm.

Se dispersan 5 g de estas partículas en un vaso de precipitados de vidrio que contiene 1 l de HCl 0,1 N y 5,0 g de lutrol F68. El medio se mantiene a 37 °C y se agita con la ayuda de una hélice a 100 rpm durante 48 h. El medio líquido se renueva completamente después de 24 h. Después de 48 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 µm, después se secan a 40 °C. Se obtienen entonces algunos gramos de partículas huecas. Se observan los soportes huecos obtenidos con el microscopio óptico (aumento de 1,6 x 1,6) y se les fotografía (Figura 26). Los diámetros medidos con la ayuda del microscopio óptico de las partículas huecas obtenidas y de las partículas macizas son similares.

Se han ensayado 500 mg de los soportes huecos obtenidos en flotación (tabla siguiente) en HCl 0,1 N + un 0,5 % en peso de Tween 80 según el ensayo descrito más arriba. Después de 1 h, el 90 % de los soportes huecos permanece todavía en la superficie del medio acuoso, y un 75 % aproximadamente después de 6 h.

Tiempo (h)	Fracción de partículas en la superficie del medio acuoso
0	100 %
1	90 %
2	90 %
4	90 %
6	75 %

Ejemplo 17: fabricación de las partículas huecas

En un reactor se disuelven con agitación 48,6 g de Eudragit l100-55, 113,4 g de acetato butirato de celulosa y 18,0 g de TEC en 1863,0 g de acetona y 207,0 g de agua. Se pulveriza esta mezcla en un lecho de aire fluido de tipo GLATT GPCG1-1 sobre 420,0 g de sustrato (partículas de celulosa microcristalina y metformina). Se obtienen así

503 g de micropartículas macizas con un diámetro medio en volumen a 0,1 bar de 288 μm .

5 En un vaso de precipitados de vidrio de 1,0 l se introduce 1 l de HCl 0,1 N y se añaden 5,0 g de lutrol F68. En este medio de disolución se vierten 5 g de las partículas obtenidas previamente. El medio se mantiene a 37 °C y se agita con la ayuda de una hélice a 100 rpm durante 48 h. El medio líquido se renueva completamente después de 24 h.

Después de 48 h, las micropartículas se tamizan con un tamiz de 100 μm , después se secan a 40 °C durante 2,5 h. Se obtienen 1,5 g aproximadamente de partículas huecas.

10 ***Ejemplo 18: fabricación de las partículas huecas***

Se procede de la misma forma que en el ejemplo 19 pero se sustituyen los 18,0 g de TEC de la fórmula por 18,0 g de ftalato de dibutilo. Se obtienen así 518 g de micropartículas macizas con un diámetro medio en volumen a 0,1 bar de 289 μm .

15 Después de la etapa de disolución del sustrato y de secado de las partículas, realizadas en las mismas condiciones que en el ejemplo anterior, se obtienen aproximadamente 1,5 g de partículas huecas.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación para obtener partículas huecas, poseyendo dichas partículas huecas una única cavidad vacía rodeada de un recubrimiento, que comprende:

1/ el depósito mediante una pulverización líquida, particularmente en lecho de aire fluido, sobre un sustrato parcialmente soluble en un medio líquido M de un recubrimiento compuesto por:

- del 40 al 100 % en peso de al menos un compuesto insoluble en agua a un pH inferior a 5, comprendiendo dicho compuesto insoluble en agua a un pH inferior a 5 al menos un polímero, y
- del 60 al 0 % de al menos un compuesto soluble en agua, con el fin de obtener una partícula que comprende dicho sustrato recubierto por una capa de recubrimiento,

2/ la extracción en el medio M de una parte del sustrato, y

3/ el secado de las partículas obtenidas en la etapa 2.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** el compuesto insoluble en agua a un pH inferior a 5 comprende entre un 30 y un 100 % de polímero.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** el índice de recubrimiento TP_1 está comprendido entre el 5 y el 90 %, preferiblemente entre el 10 y el 60 %, y preferiblemente entre el 15 y el 40 %, calculándose el índice de recubrimiento TP_1 de la siguiente forma:

$$TP_1 = \frac{\text{peso del recubrimiento}}{\text{peso de la partícula recubierta}} \times 100$$

estando los valores calculados con respecto a la sustancia seca.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por el hecho de que** el sustrato es de un material elegido entre el grupo que comprende sacarosa, esferas de azúcar, manitol, maltitol, lactosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, y sus mezclas.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el diámetro medio equivalente en volumen medido a 0,1 bar de sustrato es superior o igual a 50 μm , preferiblemente está comprendido entre 50 μm y 1000 μm , o incluso preferiblemente está comprendido entre 50 μm y 500 μm .

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por el hecho de que** el polímero insoluble en agua a un pH inferior a 5 se elige entre el grupo que comprende alquil celulosas, más particularmente etil celulosa, carboximetiletil celulosa (CMEC), carboximetil celulosa; ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato succinato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa; copolímeros del ácido (met)acrílico; acetato ftalato de polivinilo; goma shellac; y sus mezclas.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por el hecho de que** el compuesto insoluble en agua a un pH inferior a 5 se elige entre las ceras y los cuerpos grasos sólidos al menos hasta 37 °C, tales como aceites vegetales hidrogenados, palmitato de glicerilo, behenato de glicerilo, o entre los plastificantes hidrófobos tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dimetilo, citrato de tributilo, y sus mezclas.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por el hecho de que** el compuesto soluble en agua se elige entre el grupo que comprende lactosa, manitol, maltitol, azúcares, pero también polímeros tales como polivinilpirrolidona (PVP); hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa de sodio; isomaltá; maltodextrina; poloxámeros; polietilenglicol; alcohol polivinílico; copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo; goma xantana; goma de acacia; goma de carragenano; goma de guar; goma de algarrobo; agar-agar; povidona; copolímeros de metilvinil éter y anhídrido maleico o ácido maleico, y sus mezclas, o entre los plastificantes hidrófilos tales como triacetato de glicerilo, citrato de trietilo, tensioactivos y sus mezclas.

9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** el recubrimiento comprende:

- al menos un polímero P1 filmógeno insoluble en agua a un pH inferior a 5,
- al menos un polímero P2 soluble en agua, y
- al menos un plastificante PL.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por el hecho de que** el recubrimiento comprende:

- 5 - un polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a un pH neutro elegido entre acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa; acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa, los copolímeros del ácido (met)acrílico y del éster alquílico (metílico) del ácido (met)acrílico o sus mezclas, y
- un compuesto B hidrófobo, cristalino en estado sólido y que tiene una temperatura de fusión $T_{FB} \geq 40^\circ\text{C}$, preferiblemente una $T_{FB} \geq 50^\circ\text{C}$ y aún más preferiblemente tal que $40^\circ\text{C} \leq T_{FB} \leq 90^\circ\text{C}$, elegido particularmente entre aceites vegetales hidrogenados, triglicéridos o sus mezclas,
- 10 - estando comprendida la proporción ponderal B/A entre 0,25 y 1,5, preferiblemente entre 0,5 y 1.

11. Partícula hueca que puede ser obtenida mediante el procedimiento según la reivindicación 9.

12. Partícula hueca que puede ser obtenida mediante el procedimiento según la reivindicación 10.

- 15 13. Utilización de las partículas huecas según las reivindicaciones 11 o 12, como soportes de al menos una sustancia activa alimentaria, cosmética, fitofarmacéutica o farmacéutica, estando dicha sustancia activa eventualmente protegida por un recubrimiento de liberación controlada.

- 20 14. Utilización de una partícula hueca según las reivindicaciones 11 o 12, para conferir a una micropartícula que comprende dicha partícula hueca una flotabilidad F superior o igual al 50 % después de 1 hora según el ensayo de flotación tal como se define a continuación:

- 25 - verter entre 300 y 500 mg del producto que se va a ensayar en 500 ml de una solución de ácido clorhídrico con una normalidad 0,1 N que contiene un 0,5 % en peso de tensioactivo Tween® 80, mantenidos a 37°C durante la duración de ensayo, utilizando un dispositivo de disolución tal como el ensayo de disolución con paleta descrito en la Farmacopea Europea,
- agitar fuertemente el medio con la ayuda de una espátula con el fin de permitir la inmersión total del producto,
- 30 - y después regular la agitación a 50 rpm durante la observación,
- después de 1 h:

- ✓ retirar y pesar las partículas flotantes y
- ✓ recuperar y pesar las partículas que se hayan adherido,

- 35 calculándose dicho valor de flotabilidad F como sigue:

$$F = (M_f / M_c + M_f) \times 100 ,$$

- 40 en la que: M_f representa la masa de las partículas flotantes, y
 M_c representa la masa de las partículas que se hayan adherido.

15. Partícula recubierta que comprende una partícula hueca según las reivindicaciones 11 o 12, sobre la superficie de la cual se deposita al menos una sustancia activa.

- 45 16. Partícula recubierta según la reivindicación 15, **caracterizada por que** está recubierta por un recubrimiento de liberación controlada.

17. Formulación que comprende las partículas recubiertas según las reivindicaciones 15 o 16.

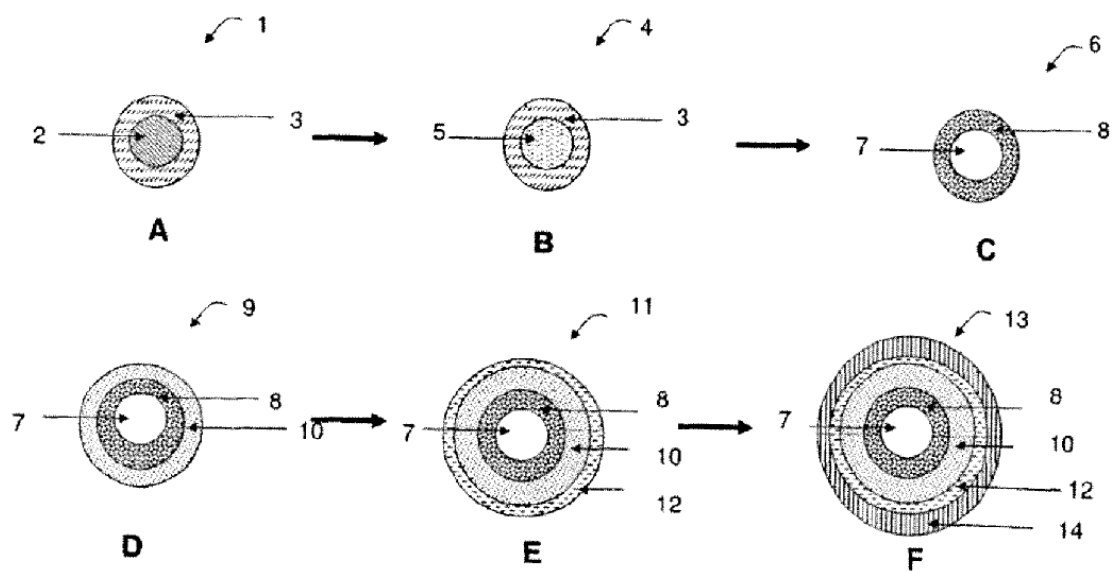


Figura 1

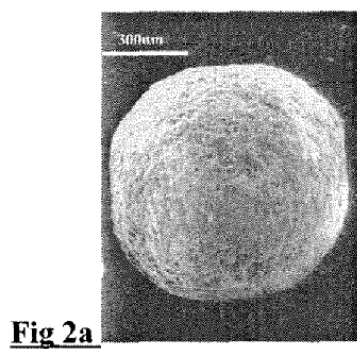


Fig 2a

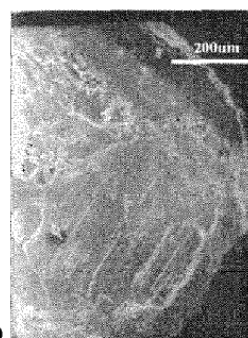


Fig 2b

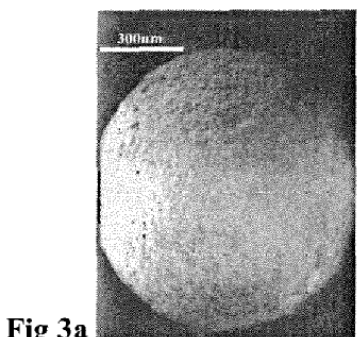


Fig 3a

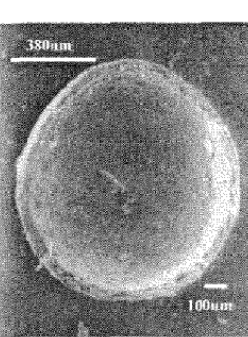


Fig 3b

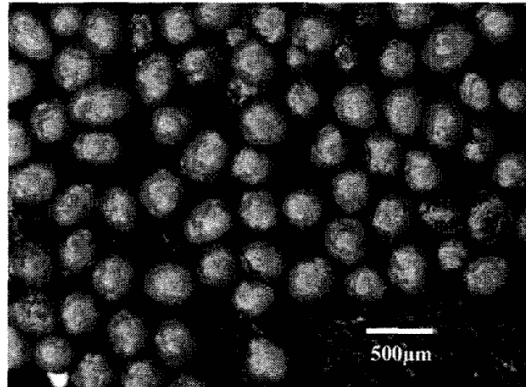


Figura 4

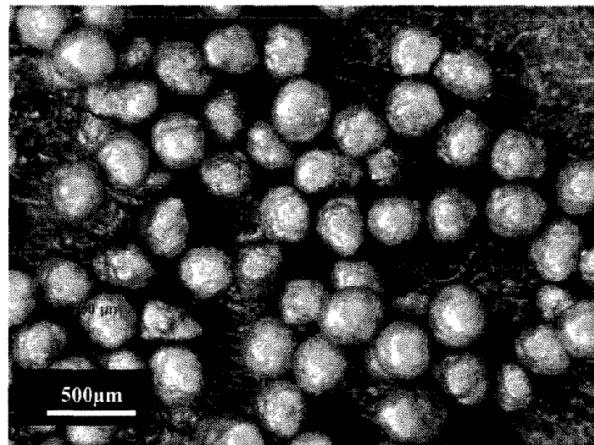


Figura 5

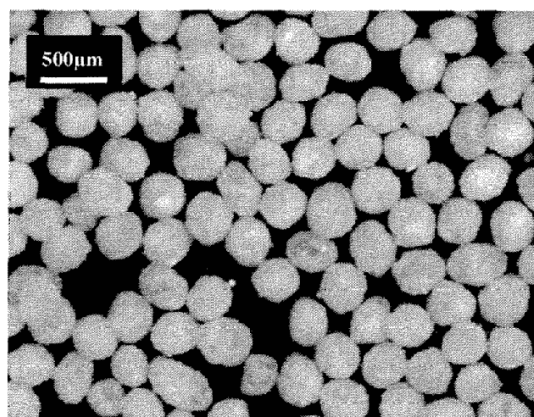


Figura 6

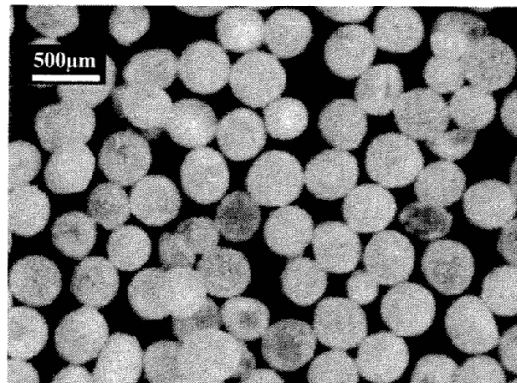


Figura 7

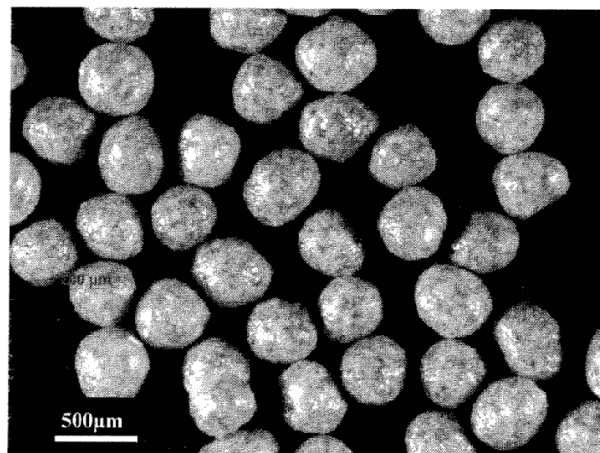


Figura 8

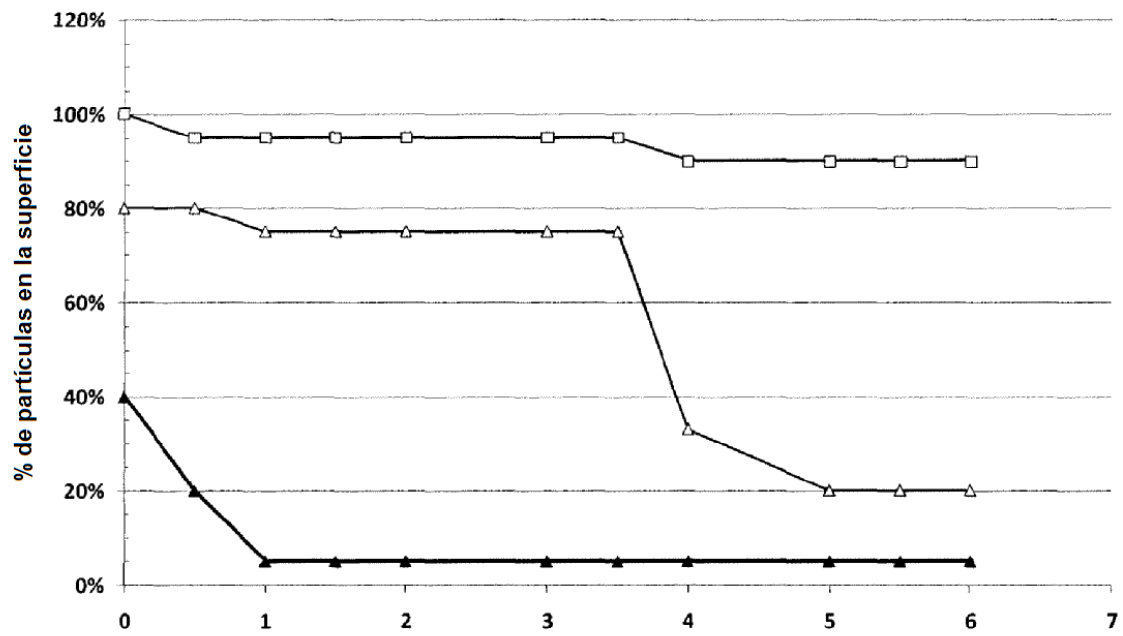


Figura 9

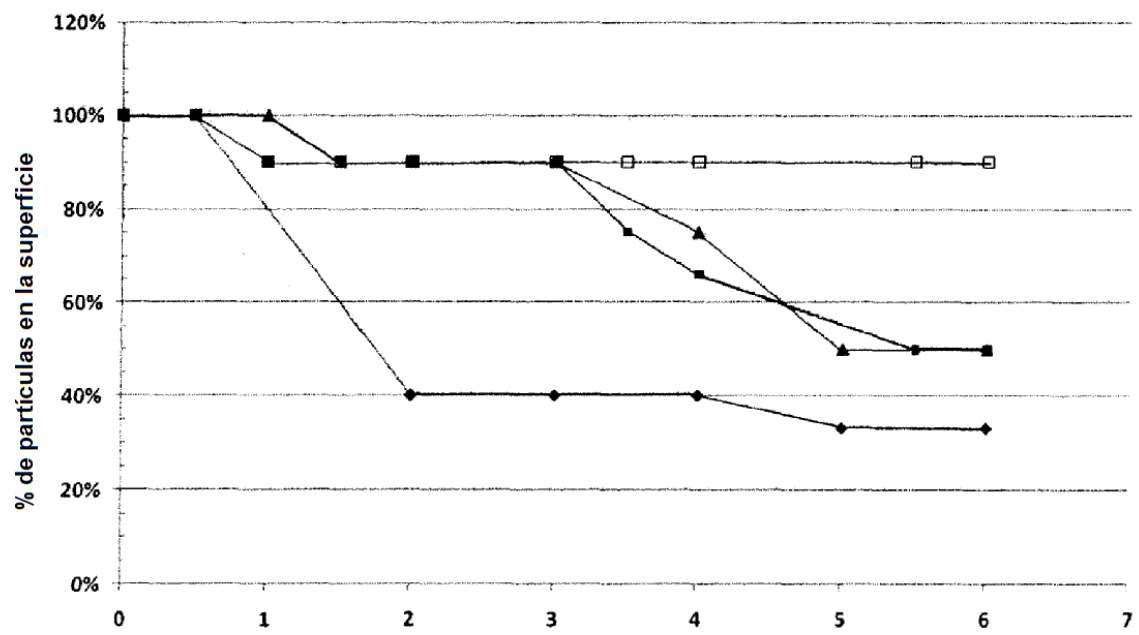


Figura 10

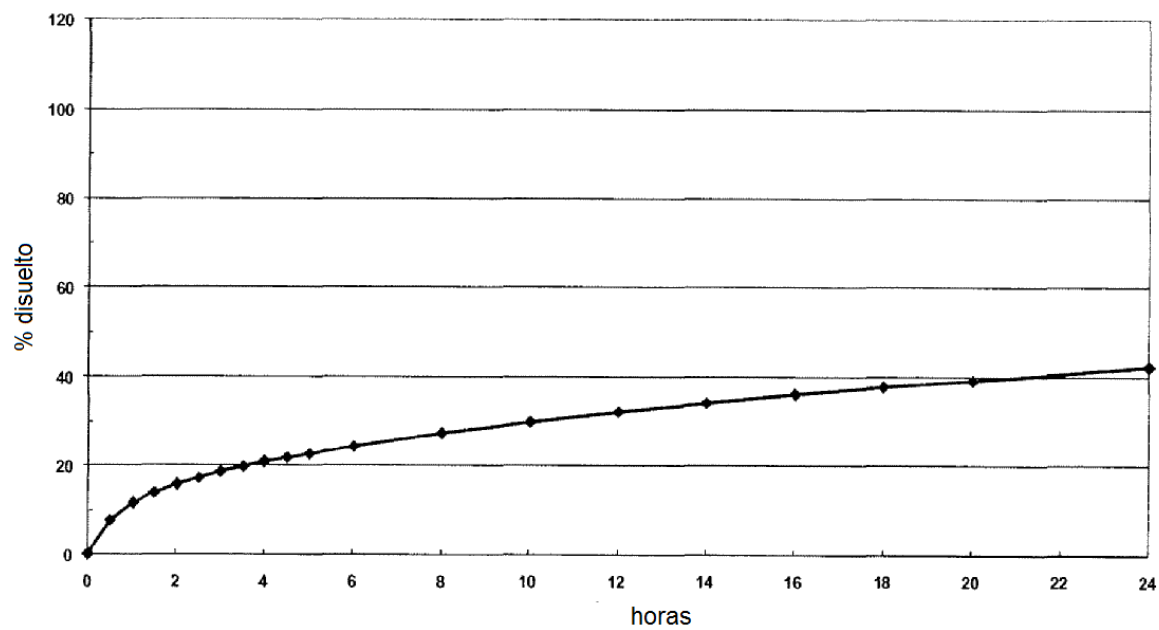


Figura 11

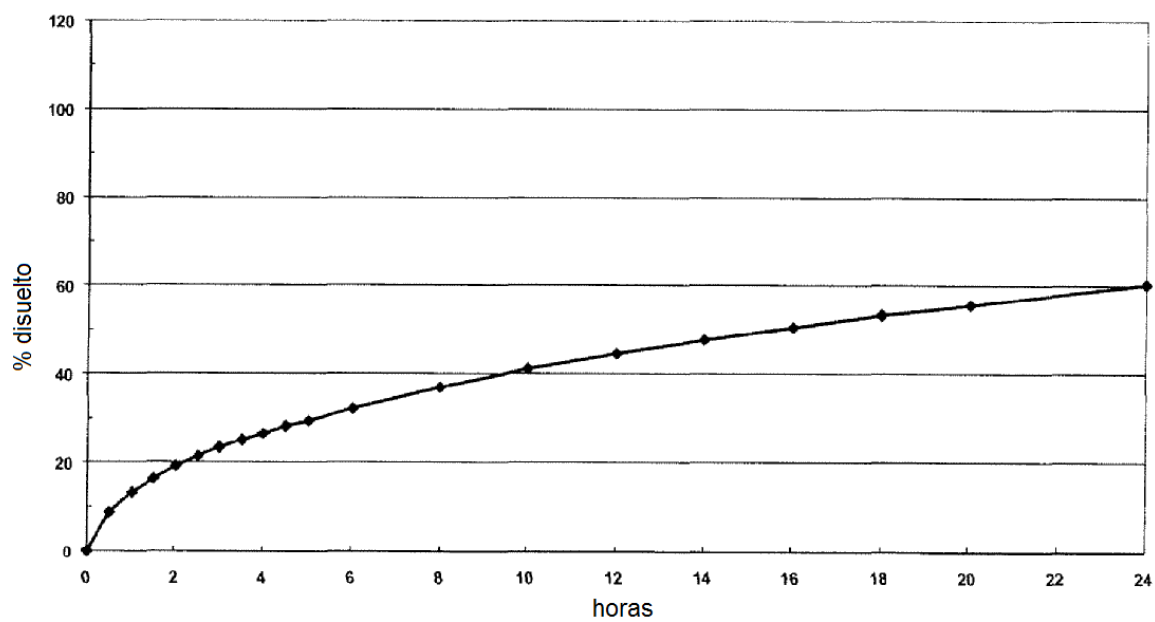


Figura 12

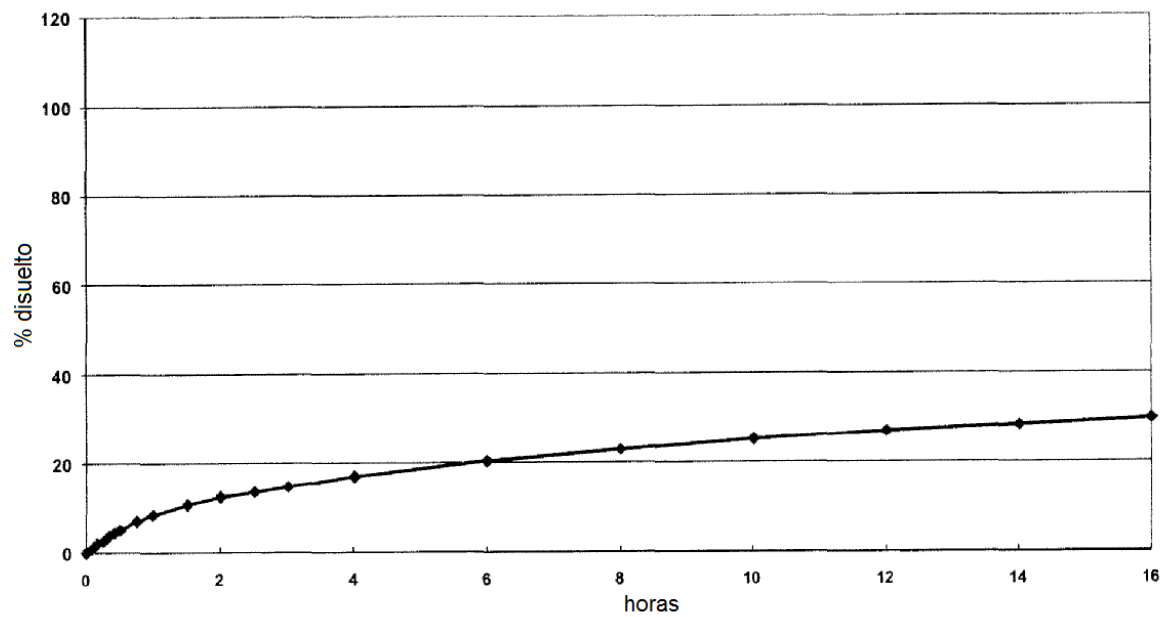


Figura 13

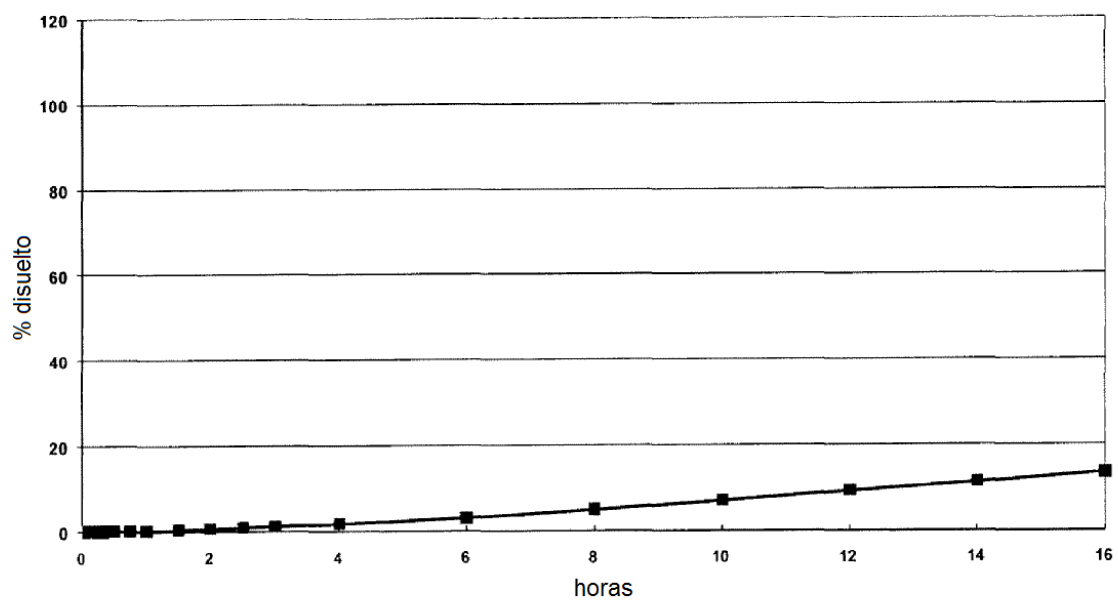


Figura 14

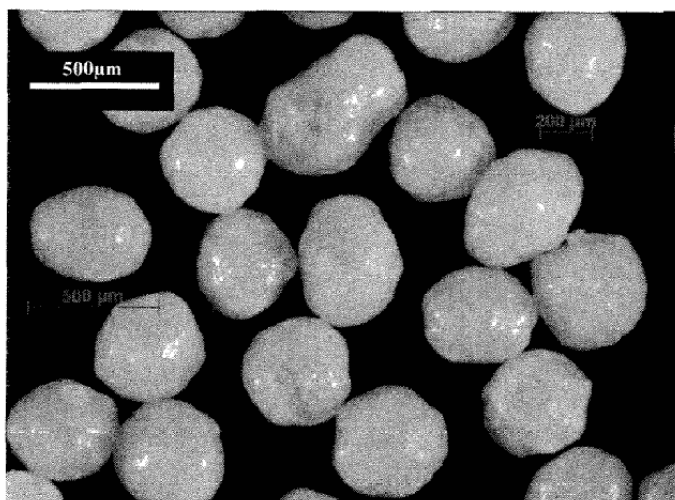


Figura 15

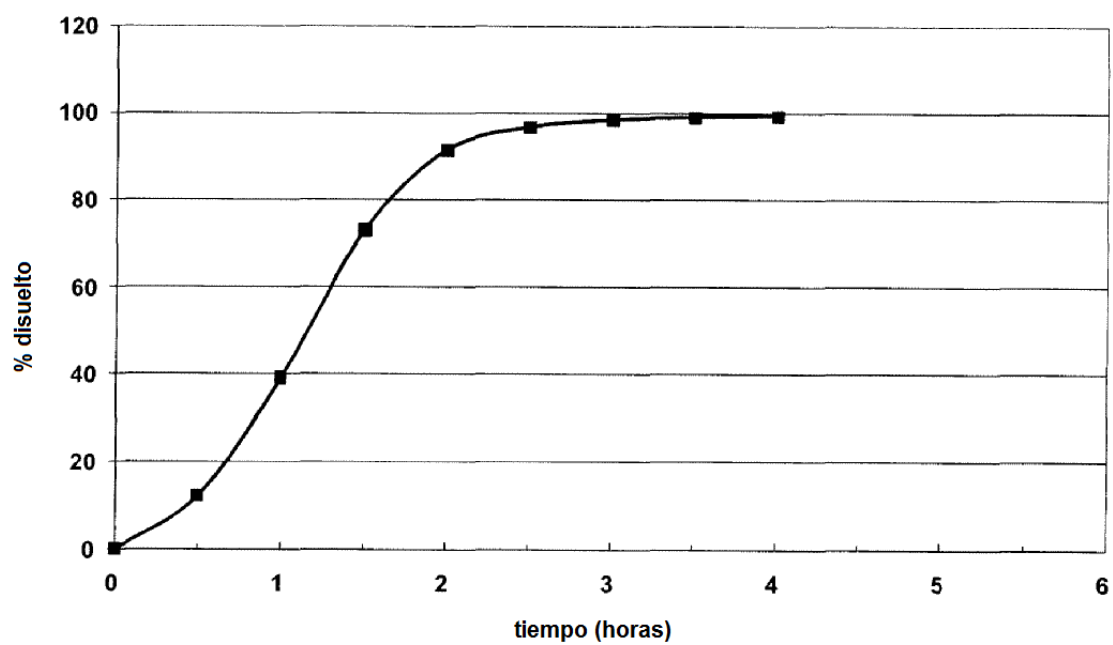


Figura 16

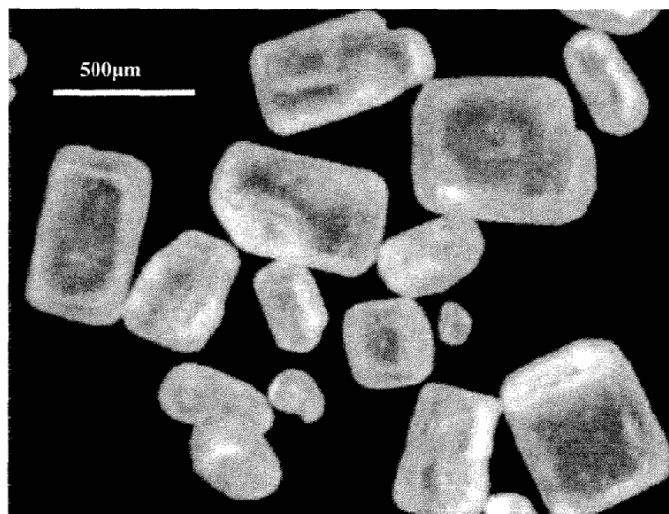


Figura 17

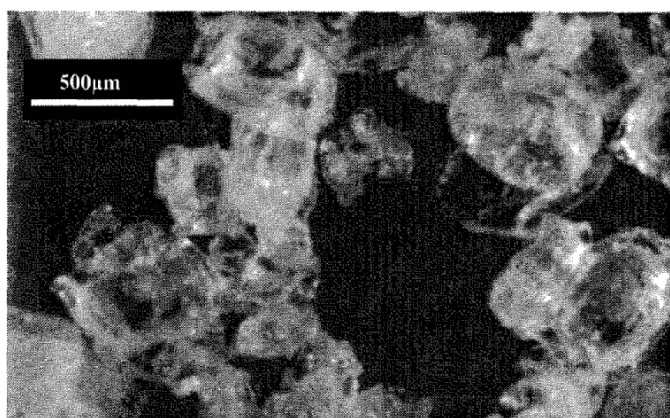


Figura 18

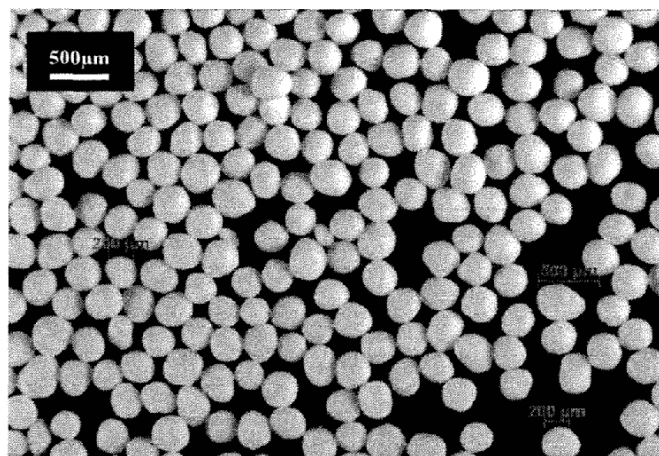


Figura 19

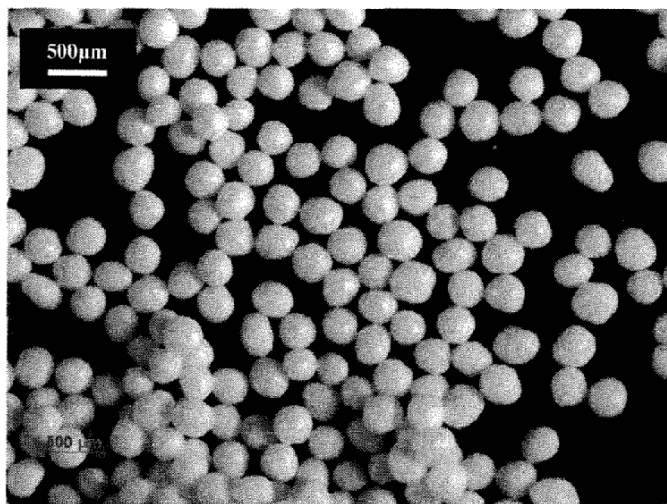


Figura 20

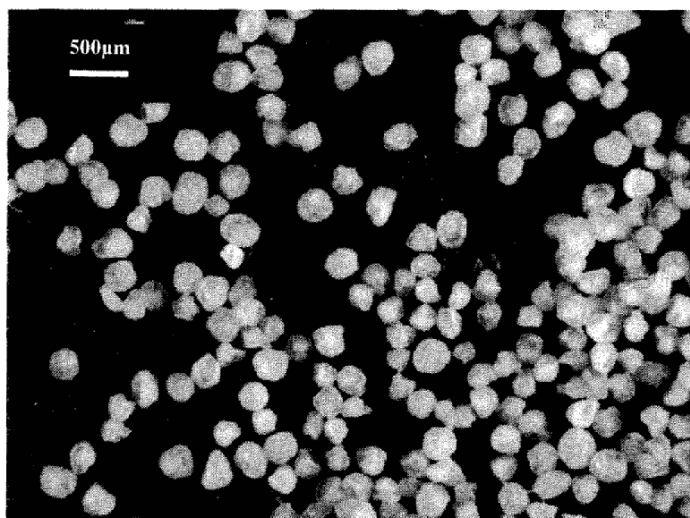


Figura 21

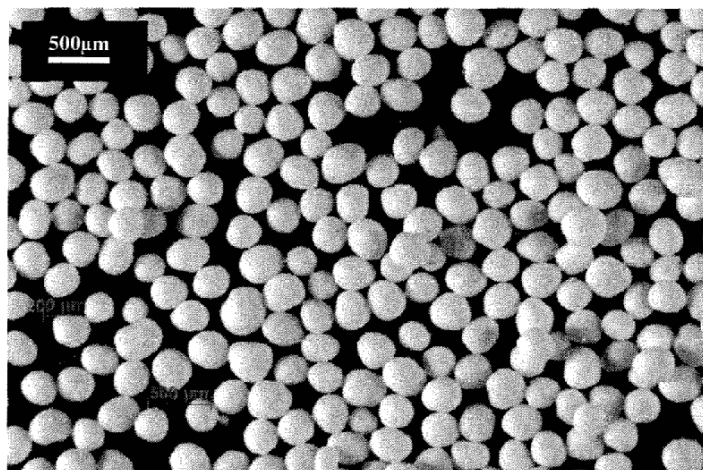


Figura 22

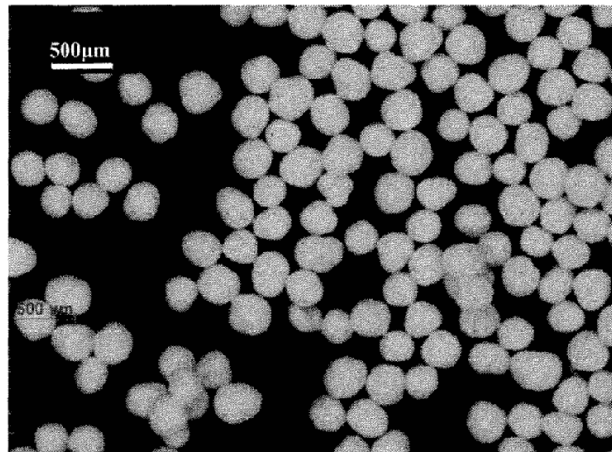


Figura 23

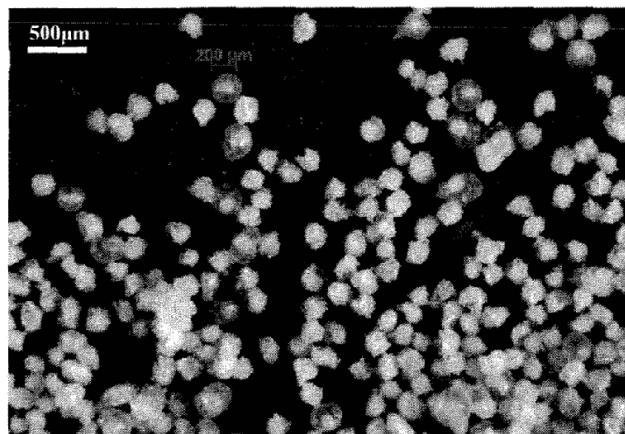


Figura 24

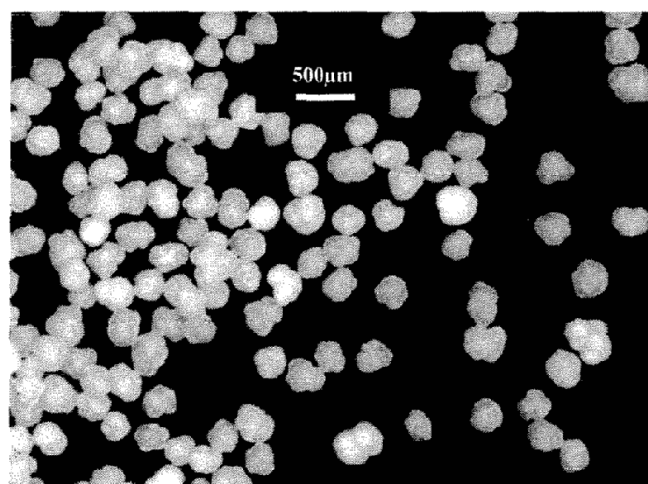


Figura 25

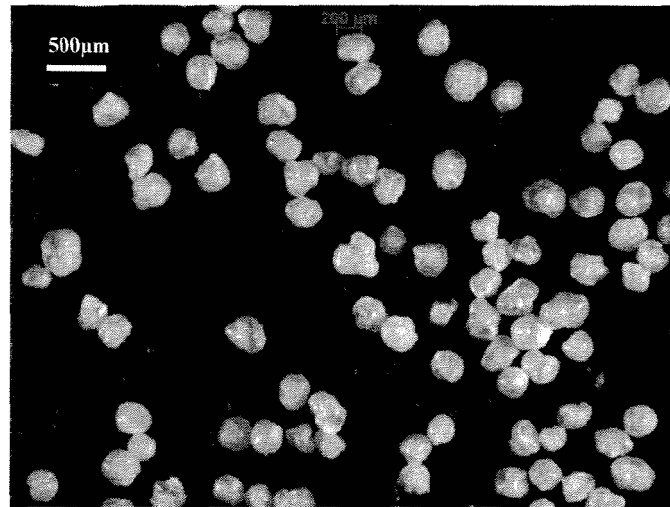


Figura 26