



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 126**

51 Int. Cl.:
B01J 13/04 (2006.01)
B01J 13/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01930863 .4**
86 Fecha de presentación : **27.04.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1289645**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2003**

54 Título: **Microcápsulas de liberación de orden cero y controladas por la temperatura y procedimiento para su preparación.**

30 Prioridad: **27.04.2000 US 199976 P**
22.11.2000 US 252510 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

73 Titular/es: **Verion Inc.**
254 Welsh Pool Road, Bldg. 12
Pickering Creek Ind. Park
Lionville, Pennsylvania 19341, US

72 Inventor/es: **Vaghefi, Farid;**
Lee, Jeffry y
Nalamothu, Vijendra

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 287 126 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

Microcápsulas de liberación de orden cero y controladas por la temperatura y procedimiento para su preparación.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a microencapsulación, y más particularmente a la microencapsulación de materiales de núcleo que liberan los contenidos de núcleo encapsulados a su entorno de una manera controlada. Las microcápsulas preparadas mediante el procedimiento de la presente invención son útiles por ejemplo en las industrias farmacéutica, nutricional, alimentaria, cosmética y de la agricultura.

Antecedentes de la invención

Las microcápsulas presentan muchas aplicaciones, tales como en la fabricación de productos farmacéuticos, herbicidas, alimentos, cosméticos, pesticidas, pinturas, adhesivos y muchos otros productos químicos. Las microcápsulas son especialmente útiles cuando se desea proporcionar una liberación controlada de la sustancia que está encapsulándose.

Se describen diversos procedimientos para formar microcápsulas en la bibliografía: Vandegaer, "Microencapsulation Processes and Applications", Plenum Press, Nueva York, 1974, M. Gutcho, "Microcapsules and other Capsules", Chemical Technology Review, n° 135, Noyles Data Service, Park Ridge, N.J. 1979, y la Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3ª edición (1981), volumen 15. La bibliografía mencionada anteriormente describe varios procedimientos en fase líquida de encapsulación. Estos procedimientos incluyen coacervación, coacervación térmica, coacervación compleja, polimerización interfacial y otros. En el procedimiento de coacervación, los materiales de núcleo y de envuelta se mezclan entre sí en un medio líquido. Cuando los materiales de núcleo y de envuelta se han agitado durante un periodo de tiempo suficiente, partes del material de núcleo pasan a estar recubiertas con material de envuelta, formando así cápsulas dentro del medio líquido. El tamaño de estas cápsulas está controlado por la velocidad y el diseño del elemento de mezclado dentro del recipiente. Un proceso de tratamiento químico adicional ajusta el espesor del material de envuelta.

Las microcápsulas utilizadas en la industria deben poder resistir grandes fuerzas de corte, u otras condiciones de mucha tensión, cuando se añaden las cápsulas a un material huésped. Los materiales huésped adecuados pueden ser pinturas, plásticos, productos de espuma, materiales de construcción, productos de papel y otros. Cada material huésped requiere condiciones variables de calor y tensión para producir el producto final, y las cápsulas deben presentar propiedades físicas adecuadas para permitir la utilización de las cápsulas durante la fabricación del producto final. Las cápsulas utilizadas en la industria deben ser generalmente muy pequeñas.

Hay problemas especiales en el desarrollo de composiciones de liberación sostenida, y particularmente composiciones de liberación de orden cero, de materiales medioambientalmente sensibles o macromoléculas biológicamente activas debido a la susceptibilidad a la alteración química y estructural o la reacción tras el mezclado con excipientes, tras el procesamiento y tras el almacenamiento. Estos problemas se entienden por los expertos en la materia de formulación farmacéutica y pueden categorizarse como problemas de estabilidad química. La estabilidad química inadecuada de composiciones que resultan de la alteración irreversible de la estructura del núcleo y/o las interacciones con los excipientes puede dar como resultado composiciones que o bien son inactivas o bien no proporcionan la función deseada.

Otra categoría de problemas para formulaciones farmacéuticas es la estabilidad física. Un ejemplo obvio es el desgaste de comprimidos o implantes durante el procesamiento, envasado o almacenamiento. Otro ejemplo es una separación física de una crema, pasta o gel en partes componentes, lo que puede conducir a una distribución heterogénea del principio activo así como a una alteración de la consistencia. La consecuencia de un deterioro físico de este tipo de la formulación puede ser la pérdida de las características de facilidad de utilización deseadas y una dosificación impredecible al paciente. Cambios físicos menos obvios en una formulación farmacéutica incluyen diversas alteraciones en la estructura cristalina o microscópica de los excipientes. Estos tipos de cambios pueden conducir a alteraciones notables en la liberación de agentes activos. Debe resultar evidente que los cambios en la estabilidad física de las formas de dosificación farmacéuticas ya sean para su administración oral o parenteral serían las más problemáticas para las preparaciones de liberación sostenida. Es imprescindible para formas de dosificación farmacéuticas de liberación sostenida comercialmente viables que presenten características de liberación constantes en todos los lotes de producción y tras periodos de tiempo en almacenamiento relativamente largos. La estabilidad física de la forma de dosificación farmacéutica pretende describir tanto la constancia de las características de manipulación tales como dureza, fluidez o viscosidad, como la constancia de rendimiento farmacológico.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar una microcápsula específica de perfil de liberación de mecanismo dual.

65 *Desarrollos notificados*

La tecnología de microencapsulación se ha utilizado durante mucho tiempo para la administración controlada de productos farmacéuticos. Ya en 1964 la aspirina se encapsuló en etilcelulosa (patente US n° 3.155.590) con mejoras

ES 2 287 126 T3

hechas en el procedimiento básico (patente US nº 3.341.416). La microencapsulación se ha utilizado también para administrar sales de potasio a seres humanos (patente US nº 4.259.315).

5 También se han microencapsulado otros fármacos utilizando una variedad de procedimientos. Por ejemplo, la patente US nº 4.938.967 da a conocer microcápsulas con una densidad superior a la habitual incluyendo un agente lastre, tal como sulfato de bario, para aumentar el tiempo de permanencia en el estómago. La patente US nº 4.574.080 da a conocer una formulación de liberación controlada que contiene partículas adicionales del principio activo adheridas a la superficie del recubrimiento. La patente US nº 4.606.940 da a conocer un procedimiento para la encapsulación disolviendo el compuesto que ha de encapsularse en un disolvente, mezclando la disolución con una disolución de material de encapsulación y electrolito, y gelificando el material de encapsulación.

15 Una de las razones principales para encapsular un fármaco es para ralentizar la liberación del fármaco en el cuerpo. Por tanto, una fórmula microencapsulada de liberación controlada puede sustituirse por varias dosis no microencapsuladas. La tasa de liberación del fármaco normalmente se controla principalmente a través del espesor del recubrimiento. Normalmente el patrón de liberación es de primer orden en el que la tasa disminuye exponencialmente con el tiempo hasta que se agota el fármaco (Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, páginas 485, 1981). Este patrón de liberación se debe a la diferencia de concentración entre la de dentro y la de fuera de la cápsula diferencia que disminuye de manera continua durante la disolución.

20 Las microcápsulas de liberación sostenida a título de ejemplo incluyen las descritas en las patentes siguientes:

25 La patente US nº 4.837.381 da a conocer una composición de microesferas de grasa o cera o mezcla de las mismas y una proteína, péptido o polipéptido biológicamente activo adecuado para administración parenteral. La patente da a conocer la utilidad de las composiciones para una liberación lenta de una proteína, péptido o polipéptido en una administración parenteral, y da a conocer procedimientos para aumentar un mantener niveles aumentados de hormona de crecimiento en la sangre de animales tratados durante periodos de tiempo prolongados y aumentar así los aumentos de peso en animales y aumentar la producción de leche en animales lactantes mediante la administración de composiciones de la invención.

30 La patente US nº 5.213.810 da a conocer microesferas de grasa o cera insolubles en agua que contienen proteína, péptidos o polipéptidos biológicamente activos en las que la envuelta de grasa o cera incluye un aceite, grasa semi-blanda o derivado de ácido graso dado a conocer como que estabiliza la microesfera acelerando la formación de la forma cristalina beta de la grasa o cera tras la atomización por pulverización de la mezcla.

35 Sin embargo, con frecuencia se prefiere una tasa de liberación constante, de orden cero, en cuyo caso las microcápsulas administran una cantidad fija de fármaco por unidad de tiempo durante el periodo de su eficacia. Los sistemas de administración de núcleo de liberación de orden cero prevén que se libere el núcleo a una tasa uniforme independientemente de la concentración de núcleo (en la forma de dosificación) durante el periodo de liberación. Un sistema de administración de núcleo ideal de este tipo puede producir niveles de concentración de núcleo uniformes durante periodo de tiempo prolongado. En un sistema farmacéutico, el sistema de administración de orden cero puede proporcionar un valor terapéutico máximo mientras minimiza los efectos secundarios. También puede reducir la frecuencia de dosificación hasta una vez cada doce horas o una vez cada veinticuatro horas, mejorando por tanto el cumplimiento de la dosificación por parte de los sujetos.

45 Excepto para los dispositivos de depósito, rara vez se ha notificado la liberación de orden cero de microcápsulas. La liberación de orden cero con dispositivos de depósito se obtiene hasta que no se deja en contacto ningún exceso de fármaco con una disolución de fármaco saturada en el depósito. Por ejemplo, en el artículo de 1986, M. Donbrow, School of Pharmacy, Jerusalén, Israel presentado en el 13th International Symposium on Controlled-Release of Bioactive Materials, 3-6 de agosto de 1986-Norfolk, Va., el autor declara "La bibliografía de liberación de microcápsulas incluye muchos informes invalidados de liberación exponencial, también algunos de liberación de matriz ($M=kt^{1/2}$ o cinética de Higuchi), y liberación que limita la tasa de disolución ($m \cdot t^{1/3}$ alfa. t), pero muy rara vez liberación de orden cero".

55 Un ejemplo reciente supuestamente pertinente de una composición de microcápsula de liberación de orden cero se notifica en la patente US nº 5.252.337, que da a conocer una formulación microencapsulada en etilcelulosa de un bloqueador del canal de calcio con una liberación controlada desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 24 horas, más restringidamente desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 16 horas. La patente US nº 5.252.337 da a conocer que la formulación microencapsulada en etilcelulosa de un bloqueador del canal de calcio muestra una tasa de liberación aproximadamente de orden cero.

60 La patente US nº 3.845.770 describe un dispositivo osmótico para la liberación de orden cero de un agente activo. El dispositivo osmótico dado a conocer en esta patente consiste en un agente activo encerrado en una pared semipermeable. La pared semipermeable es permeable al paso de un fluido externo pero es sustancialmente impermeable al paso del agente activo en disolución con el fluido externo. Se proporciona un conducto osmótico a través de la pared para administrar la disolución del agente activo en el fluido externo al entorno. Por tanto la patente enseña la utilización de la administración osmótica de la disolución de agente activo a través de un conducto especialmente construido en lugar de la administración por medio de difusión a través de una membrana.

ES 2 287 126 T3

La patente US nº 4.327.725 describe como aumentar la cinética de administración de la bomba osmótica básica por medio de la utilización de una capa de hidrogel dentro de la membrana semipermeable. La estructura del dispositivo consiste en un agente activo encerrado en una capa de hidrogel que está encerrada por una membrana semipermeable. La membrana semipermeable permite la difusión de fluido externo hacia el interior pero no permite la difusión de la disolución de agente activo en el fluido externo al entorno circundante. El hidrogel se hincha con la absorción de fluido externo y ejerce presión sobre la disolución de agente activo en el fluido externo. La disolución del agente activo en el fluido externo se administra entonces al medio circundante a través de un conducto único especialmente construido a través de la capa de hidrogel y la membrana. Se reivindica que la variación descrita en la patente US nº 4.327.725 es particularmente útil en el caso de fármacos que son insolubles en el fluido externo. El conducto osmótico en el dispositivo descrito en esta patente se crea haciendo un orificio a través de la pared semipermeable para conectar el compartimento de agente activo con el exterior del dispositivo. Se utiliza una máquina láser para hacer orificios precisos. Este procedimiento es engorroso y requiere un esfuerzo de desarrollo considerable para adaptar el sistema de administración a cada fármaco o agente activo individual.

La patente US nº 4.891.223 da a conocer una composición bioactiva que presenta un patrón de administración de liberación sostenida, controlada, cuando se pone en contacto con un medio circundante adecuado. La composición comprende un núcleo de material fertilizante, herbicida, insecticida o farmacéuticamente bioactivo, soluble en un medio circundante dado, el núcleo presente en una cantidad al menos suficiente para una dosificación total durante un periodo de tratamiento; un primer recubrimiento que envuelve el núcleo de material bioactivo que comprende un polímero o una combinación de polímeros, siendo dicho polímero o combinación de polímeros hinchable tras la penetración por el medio circundante; y un segundo recubrimiento que envuelve el núcleo de material bioactivo envuelto por el primer recubrimiento que comprende un polímero o una combinación de polímeros; siendo dicho polímero o combinación de polímeros insoluble en agua y formando una barrera semipermeable que permite la difusión de los medios circundantes al núcleo de material bioactivo envuelto por el primer recubrimiento y permitiendo también la difusión del material bioactivo disuelto en los medios circundantes a los medios circundantes. El primer recubrimiento puede comprender además un agente plastificante. Ejemplos de polímeros de primer recubrimiento adecuados son hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico) o mezclas de los mismos. Ejemplos de polímeros de segundo recubrimiento adecuados son etilcelulosa sola o en combinación con hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa.

Composiciones de microcápsulas hinchables internamente se dan a conocer en las patentes siguientes:

La patente US nº 4.423.099 da a conocer composiciones de combinación de polímeros interpenetrantes insolubles en agua no uniformes que comprenden un primer sustrato de polímero hinchable en agua permeable interpenetrado en un gradiente sustancialmente normal con respecto a la superficie de sustrato mediante un segundo polímero de condensación menos permeable para formar una membrana de control de la tasa de difusión en el mismo. La combinación de polímeros resultante es tal que la concentración del polímero de condensación aumenta desde el 0% en la superficie interna del polímero hinchable en agua hasta aproximadamente el 100% en la superficie externa del polímero hinchable en agua.

La patente US nº 4.177.056 da a conocer una composición de liberación sostenida, controlada, que comprende un agente herbicida, insecticida o farmacéuticamente eficaz y un gel hidrófilo insoluble en agua que comprende: (A) de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 90% de un polímero (a) hidrófilo de monómeros monoolefínicos solubles en agua idénticos o diferentes, o (b) copolímero de los monómeros solubles en agua con del 1 al 70% de monómeros monoolefínicos idénticos o diferentes, insolubles en agua, polímero o copolímero que está reticulado con (B) de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 70% de un macrómero hidrófobo diolefínico terminal que presenta un peso molecular desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 8000.

La patente US nº 4.138.475 da a conocer una composición farmacéutica de liberación sostenida que consiste en una cápsula de gelatina dura que contiene esferoides recubiertos con película, que comprenden propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con una celulosa microcristalina que no puede hincharse en agua, presentando los esferoides un recubrimiento de película que comprende etilcelulosa opcionalmente junto con hidroxipropilcelulosa y/o un plastificante.

La industria alimentaria, nutricional, cosmética y de la agricultura se ha beneficiado de la utilización de microcápsulas preparadas a partir de materiales de núcleo de encapsulación en materiales o bien hidrófilos o bien hidrófobos. Estas microcápsulas se han preparado a partir de mezclas fundidas que están tanto enfriadas como granuladas o refrigeradas por pulverización congelando así el polímero fundido alrededor de los materiales de núcleo para formar cápsulas o perlas.

La patente US nº 5.599.583 da a conocer la encapsulación de un principio activo eficaz en la agricultura mezclando hasta que sea homogéneo el componente con un aglutinante de polímeros soluble en agua que forma película fundido libre de agua, enfriando la mezcla y pulverizando la mezcla enfriada en una zona de congelación para formar partículas.

La patente US nº 5.631.013 da a conocer unidades cristalinas de bicarbonato de metal alcalino encapsuladas recubiertas con polímeros hidrófilos o insolubles en agua, y describe específicamente el recubrimiento de lecho fluidizado de bicarbonato de sodio usando disoluciones de polímeros hidrófilos.

ES 2 287 126 T3

La patente US n° 3.080.293 da a conocer la preparación de perlas microencapsuladas de niacinamida mezclando ácido esteárico fundido con polvo de niacinamida que se ha hecho pasar a través de un atomizador centrífugo y refrigerado por pulverización, secado y espolvoreado con ácido silícico.

5 El documento US n° 4.022.917 describe una pasta que está hecha con partículas de un agente de esponjamiento alcalino encapsulado en un recubrimiento insoluble en agua que se añade a la pasta. El agente de esponjamiento alcalino se dispersa en la pasta a una temperatura de cocción y se libera a una temperatura de al menos aproximadamente 60 grados C.

10 La utilización de grasas como medio de retención para compuestos volátiles se da a conocer en la patente US n° 3.949.094, en la que se combinan aromatizantes volátiles, condimentos, colorantes, potenciadores del sabor y similares con material lipóide en condiciones superatmosféricas para la manipulación o conversión posterior en partículas mediante un procedimiento de refrigeración por pulverización. El procedimiento de la patente US n° 3.949.094 y otros procedimientos de secado por pulverización similares dan como resultado microcápsulas de calidad inferior. En
15 esencia, el efecto “de sellado” de los materiales de núcleo dentro de las grasas mediante procedimientos de la técnica anterior es con frecuencia insuficiente dando como resultado una oxidación, reducción o volatilización del núcleo indeseada, particularmente cuando las cápsulas están expuestas a condiciones ambientales de almacenamiento o corte mecánico durante un procesamiento posterior.

20 Se notifican procedimientos de microencapsulación más recientes en la patente US n° 5.209.879 que da a conocer la utilización de un pulso de presión, cambio de presión abrupto u onda de choque (a continuación en la presente memoria “fuerza de presión”) para acelerar la conversión de ceras polimórficas en el estado cristalino beta más estable y la utilización de tales ceras beta como materiales de envuelta en la preparación de microcápsulas para materiales medioambientalmente sensibles. El documento WO9115198, derivado de una solicitud estadounidense presentada el
25 mismo día que la aplicación que se concedió como patente US n° 5.209.879 mencionada anteriormente, da a conocer la posible preparación de un producto encapsulado de cera cristalina beta mediante el mezclado previo del material de núcleo con la cera líquida antes de la aplicación de la fuerza de presión. Sin embargo, el titular de la patente observa que este procedimiento da como resultado un atasco de la máquina frecuente. La tecnología de pulso de presión se ha descrito también como aplicable a la encapsulación de fluidos tales como líquidos en la patente US n°
30 5.460.756 que da a conocer la encapsulación de líquidos dentro de la cera polimórfica tratada con fuerza de presión mezclando el núcleo líquido con la cera fundida o bien antes de o bien tras someter la mezcla a fuerza de presión. En todos los procedimientos de fuerza de presión, se enfría la mezcla fundida y se granula para formar las microcápsulas encapsuladas de cera beta estabilizadas.

35 Un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones de microcápsulas estables en almacenamiento a largo plazo que presentan la capacidad de liberar material de núcleo a una tasa constante en un entorno acuoso y/o liberar el núcleo como una función de un intervalo de temperaturas definido. Estos y otros objetivos se pondrán de manifiesto en la descripción de la invención siguiente.

40 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de microcápsulas que comprende someter una mezcla fluida de material de núcleo y una primera cantidad de material de envuelta insoluble en agua a una fuerza de presión para formar una mezcla tratada con presión, y hacer pasar dicha mezcla tratada con presión a través de
45 una boquilla de pulverización en una zona de refrigeración para formar una composición solidificada. Una realización especial del procedimiento que proporciona la estabilidad frente a la humedad a largo plazo de las microcápsulas resultantes somete las microcápsulas preparadas en la primera etapa a un segundo recubrimiento con una segunda cantidad de material de envuelta insoluble en agua.

50 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una representación gráfica de la liberación en porcentaje frente a los datos de tiempo para la microcápsula del ejemplo 5 en comparación con el perfil de disolución de un producto que contiene propranolol de larga actuación disponible comercialmente.

55 La figura 2 es una representación gráfica de la liberación de la composición de propranolol (fracción de -840 + 420 μm (-20 + 40 de malla)) de la presente invención frente al tiempo.

60 La figura 3 es una representación gráfica de la liberación en porcentaje de diversas fracciones de las microesferas preparadas según el ejemplo 7 frente al tiempo.

La figura 4 es una representación gráfica de la liberación en porcentaje frente al tiempo de una composición comparativa.

65 La figura 5 es una representación gráfica de la liberación de la composición de teofilina de la presente invención frente al tiempo.

La figura 6 es una representación gráfica del efecto del tamaño de partícula de la microcápsula sobre el perfil de liberación.

Descripción detallada

Las composiciones preparadas mediante el procedimiento de la presente invención proporcionan un vehículo portador altamente estable y protector para el material de núcleo, hasta que se activa para liberar el material de núcleo por medio de uno o más mecanismos incluyendo un mecanismo de liberación por temperatura que permite la liberación del núcleo por todo un intervalo de temperaturas predefinido y un mecanismo de disolución que permite la liberación de orden cero del material de núcleo por todo un periodo de tiempo predeterminado en un entorno acuoso.

La expresión “liberación de orden cero” o “tasa de liberación de orden cero” tal como se usa en la presente memoria significa una tasa de liberación controlada, sostenida, continua, lineal y constante del material de núcleo de la microcápsula, es decir la representación gráfica de masa de núcleo liberada frente al tiempo es lineal.

El término “cápsulas” o “partículas encapsuladas” tal como se usa en la presente memoria se refiere a partículas que presentan un componente de envuelta y un componente de núcleo en las que el componente de envuelta encierra el componente de núcleo, que puede ser un núcleo único o comprender numerosos núcleos dispersados entre el material de envuelta como una matriz.

El término “microcápsula” tal como se usa en la presente memoria es una cápsula que presenta un diámetro del orden de aproximadamente 5-5000 μm (micrones).

El material de núcleo puede ser una gota líquida, una partícula sólida, un gas o suspensión compuesta de una mezcla sólida y líquida. Puede utilizarse cualquier material que conserve su forma y configuración dentro del medio líquido. El material de núcleo puede ser soluble o insoluble dentro del medio líquido. Los materiales preferidos son insolubles, o sólo ligeramente solubles en las condiciones de procesamiento, en el material de envuelta.

El material de envuelta es un material orgánico insoluble en agua, y preferentemente es un material céreo derivado naturalmente o producido sintéticamente, que puede comprender un componente químico único o una mezcla de los mismos. El material de envuelta es lo más preferentemente un triglicérido o una mezcla de triglicéridos tal como se encuentra en aceites vegetales hidrogenados o parcialmente hidrogenados.

El término “cera” tal como se usa en la presente memoria pretende tener un significado lo más amplio posible y contempla ésteres orgánicos y compuestos de cera derivados de fuentes animales, vegetales y minerales que incluyen modificaciones de tales compuestos de las tres fuentes además de materiales producidos sintéticamente que presentan propiedades similares. Se muestran ejemplos de algunas de las ceras que pueden utilizarse solas o en combinación con esta invención a continuación en la tabla 1.

TABLA 1

Triestearato de glicerilo	Diestearato de glicerilo
Dynasan™ 110, 114, 116, 118	Sterotex™ Hm, k
Aceite/cera de canola	Copos de algodón
Copos de soja	Cera de ricino
Cera de colza	Cera de abejas
Cera de carnauba	Cera de candelilla
Microcera (petroleum boiler™ a base de cera 1014)	
Dritex C™	
Special fat™ 42, 44, 168 y	Be Square™ cera nº 195a
Be Square™ cera nº 195w	Energybooster™
Astor™ cera 180	Astor™ cera 150
Polietileno	Polímeros fundibles

Las clases de ceras usadas comúnmente útiles en la presente invención se conocen como triglicéridos. En la naturaleza, los triglicéridos se encuentran normalmente en mezclas complejas. Dependiendo de la fuente del triglicérido, ya sea animal o vegetal, el triglicérido puede estar formado por ácidos carboxílicos más largos o más cortos que a su vez pueden estar o bien saturados o bien insaturados. Los triglicéridos formados por ácidos carboxílicos insaturados de cadena más corta, por regla general, se funden a una temperatura menor que los triglicéridos formados por ácidos saturados de cadena más larga. En la mayoría de los casos, los triglicéridos están formados por más de un tipo de ácido carboxílico. Además, se determinan las características físicas de un triglicérido (tal como si existe como un líquido o sólido a temperatura ambiente) no sólo mediante qué ácidos carboxílicos se incorporaron mediante esterificación sino también en cual de las posiciones hidroxilo del glicerilo se incorporó un ácido carboxílico dado. Por tanto, los

ES 2 287 126 T3

triglicéridos animales difieren de los triglicéridos vegetales no tanto por las razones globales de ácidos saturados con respecto a insaturados o de ácidos de longitudes dadas, sino más bien por cual de las tres posiciones hidroxilo en la molécula de glicerilo han de encontrarse los ácidos insaturados. También, normalmente, las ceras de triglicérido que se producen de manera natural, que son sólidas a temperatura ambiente, no muestran un único punto de fusión marcado debido a la amplia gama de triglicéridos presentes en la mayoría de los productos naturales.

Las ceras de triglicéridos pueden obtenerse comercialmente con una elección de longitud de cadena de los ácidos carboxílicos que forman los triglicéridos, así como una elección de grados de pureza. Las preparaciones comerciales de triglicéridos empiezan con productos naturales en los que varios triglicéridos diferentes están asociados entre sí. El procesamiento no sólo satura los sustituyentes ácidos sino que reduce también la variedad de triglicéridos en el material final. El procedimiento y aparato de esta invención pueden demostrarse claramente utilizando el triglicérido monoácido, triestearato de glicerilo ("triestearina") formado mediante la esterificación de ácidos esteáricos de 18 carbonos con los tres grupos hidroxilo de glicerilo. El ácido esteárico es un ácido carboxílico completamente saturado. Una calidad comercial adecuada de triestearina que conoce el solicitante es un producto que presenta el nombre comercial "Dynasan™ 118" que se fabrica por Dynamit Nobel, una filial de Huls America. Dynasan™ 118 es un material altamente purificado de una fuente vegetal que contiene relativamente pocas moléculas de triglicérido que presenta ácidos esterificados de diferentes longitudes. De manera similar, aunque algo menos puros también están disponibles comercialmente materiales de triglicérido bajo el nombre comercial Sterotex™. Tal como se suministra por el fabricante, Dynasan 118 es un polvo microcristalino blanco cristalizado en la forma beta, cuya DSC muestra un único pico endotérmico centrado a aproximadamente 72 grados C lo que indica que sólo una única forma polimórfica está presente con un punto de fusión dentro del intervalo de temperaturas de punto de fusión de la forma beta. Otras ceras de triglicéridos preferidas incluyen Drixet C, una cera de aceite de semilla de algodón hidrogenado, y BF117 (Bakers Flake 117) vendido ahora como Shurset 117, aceite de soja parcialmente hidrogenado, comercializados ambos por AC Humko.

Los "cristales beta" y "grasa en una forma beta" tal como se usan en la presente memoria se refieren a cristales de triglicéridos que presentan una simetría en bloques, y una longitud de aproximadamente 50-100 μm (micrones) en un lado. Los cristales beta de triglicéridos están alineados en filas paralelas. Puede determinarse una presencia de cristales beta mediante un procedimiento tal como calorimetría diferencial de barrido (DSC) tal como se describe en la Práctica Recomendada de la AOCS Cj 1-94. También puede determinarse la presencia mediante análisis de difracción de rayos x utilizando un procedimiento tal como se describe en AOCS Cj 2-95 y mediante resonancia magnética nuclear de bajo resolución utilizando el método AOCS Cd 16b-93.

El procedimiento de la presente invención comprende aplicar una fuerza de presión a una mezcla de materiales de núcleo y de envuelta, durante poco tiempo, del orden de un segundo o menos, seguido de atomizar o pulverizar la mezcla fundida en una zona de refrigeración para congelar el material de envuelta fundido alrededor del material de núcleo. La mezcla de materiales de núcleo y de envuelta, antes de aplicar una fuerza de presión, se denomina a continuación en la presente memoria como "mezcla previa". Un procedimiento preferido adaptado para preparar composiciones estables al almacenamiento que comprenden materiales de núcleo inorgánicos solubles en agua aplica una segunda capa externa de material de envuelta libre de material de núcleo al material de núcleo recubierto con envuelta. Puede aplicarse el material de envuelta como una capa externa con cualquiera de los procedimientos de recubrimiento típicos conocidos en la técnica anterior pero el procedimiento más preferido aplica el material de envuelta por medio de recubrimiento por pulverización.

Se aplica la fuerza de presión a la mezcla previa según el procedimiento y aparato (aparato beta) descritos en la patente US n° 5.209.879.

Las fuerzas compresoras se generan compactando la mezcla previa durante un intervalo de tiempo corto y forzando la mezcla previa compactada a través de la cámara "beta" sometiendo de este modo la mezcla a fuerzas de corte y de cavitación que resultan de las corrientes y los impulsos de alta presión creados en una cámara de reducción de presión posterior. Este procedimiento se describe en las patentes US n° 4.978.483, n° 5.460.756 y n° 5.209.879. Se cree que estas fuerzas micronizan los materiales de núcleo y comprimen el material de envuelta profundamente alrededor, y en las imperfecciones, de las superficies de núcleo.

La cantidad de fuerza de presión requerida, en la presente invención, depende del intervalo de tiempo durante el que se aplica la presión. La presión requerida varía inversamente con ese intervalo de tiempo. El procedimiento de recubrimiento continúa mientras se mantiene la presión sobre la mezcla previa, pero el recubrimiento es lo más eficaz cuando se aplica la presión durante un periodo de tiempo muy corto, preferentemente del orden de un segundo o menos. Para amplificar la eficacia del procesamiento con fuerza de presión, la mezcla tratada con presión puede someterse repetidamente a la aplicación de presión en el aparato beta. La composición fluida puede pasarse a través del aparato beta una, dos o incluso tres veces para conseguir el efecto deseado.

El material de núcleo puede ser un sólido, líquido, gas o suspensión. Como resultado de la aplicación de fuerza de presión, el material de envuelta rodea y encapsula cualquier partícula, o gota de líquido o gas, que está presente dentro de la mezcla previa. Si el material de núcleo es un sólido, el material de envuelta recubrirá generalmente la partícula fácilmente a medida que la onda de choque de presión rodea la partícula con material de envuelta. Finalmente, bajo presión, el material de envuelta forma un cerramiento completo de la partícula sólida, y solidifica como una capa contigua, formando de este modo un sólido encapsulado.

ES 2 287 126 T3

Si el material de núcleo es una gota de líquido, el material de núcleo líquido debe presentar una viscosidad que difiere de la del medio líquido en el que está sumergido. Si la viscosidad del núcleo líquido está demasiado próxima a la del medio líquido, el material de envuelta, cuando se comprime, tiende a desplazar la gota de líquido y forma esferas globulares compuestas exclusivamente del material de envuelta. La gota de líquido se disuelve entonces y se dispersa dentro del medio líquido, y tiende a no encapsularse. El material de núcleo es preferentemente una gota de líquido que no es soluble en el material de envuelta. Si esto es así, la fuerza de presión tenderá a formar el material de envuelta en un recubrimiento de encapsulación alrededor de la gota de núcleo líquido. El material de envuelta solidifica entonces y sella la gota, formando un líquido encapsulado.

Si el material de núcleo es soluble dentro del medio líquido, la preparación de la mezcla previa y la aplicación de la fuerza de presión antes de la solvatación del núcleo en el material de envuelta se requieren para permitir que tenga lugar la encapsulación.

Si el núcleo es un burbuja de gas dentro de la mezcla previa, entonces la fuerza de presión “reconocerá” las burbujas como una forma sólida y encerrará la burbuja con el material de envuelta, formando de este modo una microcápsula rellena de gas.

La presente invención mejora los procedimientos de microencapsulación de la técnica anterior de diversas maneras incluyendo la manera en la que la mezcla tratada con presión se forma para dar microcápsulas. Mientras que la técnica anterior utiliza o bien un sistema de disolventes y separa las microcápsulas insolubles en disolvente de la corriente tratada con presión, o bien enfría lentamente la masa fundida tratada con presión durante la granulación, la presente invención incorpora una segunda etapa que comprende atomizar o refrigerar por pulverización mezcla previa tratada con presión fluida para formar las microcápsulas.

Por tanto esta técnica de combinación comprende dos etapas, concretamente una etapa de fase fundida, en la que las cápsulas formadas previamente se preparan en una masa fundida sometida a un pulso de presión, y una etapa de refrigeración por pulverización, que completa el procedimiento de encapsulación. La etapa de refrigeración por pulverización implica hacer pasar dicha mezcla tratada con presión a través de una boquilla de pulverización a una zona de refrigeración para formar una composición solidificada; en la que dicha zona está a una temperatura inferior a la temperatura de solidificación de dicho material de envuelta. La temperatura de la mezcla tratada con presión a medida que transita a través del aparato de pulso de presión y hasta que alcanza la boquilla de pulverización debe mantenerse por debajo de la temperatura de fusión de dicho material de envuelta pero por encima de su temperatura de solidificación. La temperatura de la pulverización, la configuración de la boquilla de pulverización y la tasa de flujo a través de la boquilla influyen todas en las características físicas de las microcápsulas resultantes. El procedimiento más preferido utiliza una boquilla de pulverización calentada (y conductos y tubos calentados que conducen hasta dicha boquilla) que garantiza que la mezcla tratada con presión mantiene una viscosidad adecuada para un caudal de pulverización elevado. Tal caudal elevado permite la formación de microcápsulas sustancialmente esféricas tras enfriar las partículas pulverizadas de mezcla líquida por debajo de la temperatura de solidificación del material de envuelta.

Más preferentemente el material de envuelta muestra una curva de fusión en la que la fusión comienza en T1 y está sustancialmente completa en T2, y muestra una curva de enfriamiento en la que la solidificación comienza en T3 y está sustancialmente completa en T4, en la que T3 es inferior a T1. La diferencia entre T1 y T2 para cualquier material de envuelta particular utilizado en el presente procedimiento se determina mediante la razón de materiales de cera que comprenden dicho material de envuelta. Modificando la razón de componentes en el material de envuelta, pueden predeterminarse las características de temperatura, y por tanto las características de liberación, de las microcápsulas producidas mediante el presente procedimiento. Además, determinando las temperaturas de fusión y de solidificación para el material de envuelta particular utilizado en el presente procedimiento, pueden ajustarse según esto las temperaturas de la mezcla durante el tratamiento para evitar el atasco u obstrucción del aparato durante el funcionamiento.

La aplicación de un pulso de presión a la mezcla previa acelera la solidificación del material de envuelta de microcápsulas resultante en la forma cristalina beta de la cera polimórfica o mezcla de ceras polimórficas que comprende la envuelta. Por consiguiente, las microcápsulas resultante son estables, carecen la mayoría de las fisuras y grietas que aparecen en las microcápsulas preparadas usando un procedimiento de una etapa, es decir los procedimientos enseñados en la técnica anterior. Además, las microcápsulas resultantes están protegidas del entorno hasta un grado que no es posible con los procedimientos de la técnica anterior.

Las microcápsulas formadas a partir del procedimiento según la presente invención presentan un intervalo de tamaño de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 900 μm (micrones) de tamaño, y pueden presentar una variedad de formas incluyendo esférica, alargada o incluso de tipo varilla. Las microcápsulas preferidas son sustancialmente esféricas de forma, y presentan un tamaño de partícula promedio de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 800 μm (micrones). Una microcápsula que presenta un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 μm (micrones) preferentemente incluye un material de núcleo sólido que presenta un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 μm (micrones). Dependiendo de la aplicación, las microcápsulas preferidas que presentan un tamaño de partícula promedio de 50 a 250 μm (micrones) incluyen partículas de núcleo sólidas que presentan un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 μm (micrones). En otras aplicaciones, las microcápsulas más preferidas presentan un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 μm (micrones) a aproximadamente 500 μm (micrones), y lo más preferentemente desde aproximadamente 300 hasta aproximadamente 450 μm (micrones).

ES 2 287 126 T3

Las propiedades de liberación de las microcápsulas preparadas utilizando el procedimiento de dos etapas mencionado anteriormente es una función del porcentaje de núcleo en la composición de microcápsula, la naturaleza iónica del material de núcleo, el tamaño y forma de la microcápsula y la composición de envuelta. Cuando una microcápsula incluye un compuesto de núcleo soluble en agua inorgánico, tal como una sal inorgánica, puede requerirse un procesamiento adicional para conseguir un perfil de liberación lineal a largo plazo.

En una forma de realización especial de la presente invención, las microcápsulas formadas en el procedimiento de dos etapas se ponen en contacto con una segunda cantidad de un material de envuelta insoluble en agua para formar un recubrimiento externo de material de envuelta. La capa externa de envuelta insoluble en agua está sustancialmente libre de material de núcleo y rodea el material de núcleo encapsulado en una capa contigua. En esta realización de la invención, la capa contigua externa se forma mediante recubrimiento por pulverización sobre las microcápsulas una composición que comprende desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 30 por ciento en peso de la primera cantidad de material de envuelta. Una segunda cantidad más preferida de material de envuelta insoluble en agua es aproximadamente el 10 por ciento en peso de dicha primera cantidad de material de envuelta.

La segunda cantidad de material de envuelta puede ser cualquier material orgánico insoluble en agua usado normalmente en las técnicas de encapsulación. Un segundo material de envuelta preferido comprende una de las ceras descritas en la presente memoria, y una forma de realización preferida utiliza la misma composición de material de envuelta polimórfico de la primera cantidad utilizada en el procedimiento de la presente invención. Se cree que la utilización del mismo material polimórfico para ambas operaciones de encapsulación da como resultado una estructura extremadamente estable debido a la siembra de la capa polimórfica externa con los cristales beta "forzados" con presión de la envuelta interna. Como consecuencia del efecto de siembra de la envuelta interna, la microcápsula de la presente invención muestra una estabilidad inesperada y propiedades de liberación de núcleo de orden cero a largo plazo en medios acuosos.

Se cree que la tasa de liberación de núcleo de orden cero se produce debido a la lenta erosión de imperfecciones diminutas en las microcápsulas de la presente invención que forman trayectorias "tortuosas" por toda la matriz de producto encapsulado interno proporcionando de este modo la entrada de medios acuosos y la salida del núcleo solubilizado. A diferencia de las composiciones de la técnica anterior, los materiales de envuelta no pueden hincharse y no se basan en la presión osmótica para liberar los materiales de núcleo.

En una forma de realización preferida, las microcápsulas presentan un contenido de núcleo en un intervalo de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 45% en peso, preferentemente de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 35% en peso.

En otra forma de realización de la invención, el material de núcleo comprende un compuesto orgánico soluble en agua, que puede ser preferentemente una sal de una base o ácido orgánicos. Las composiciones de microcápsulas que incluyen tales sales orgánicas y preparadas según el presente procedimiento pueden liberar de manera lineal en un entorno acuoso de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 100 por ciento del material de núcleo a lo largo de un periodo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas. Las microcápsulas preferidas de la presente invención pueden liberar de manera lineal de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 100 por ciento del material de núcleo a lo largo de un periodo de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 horas, y de la manera más preferible aproximadamente 12 horas. Otra composición preferida puede liberar de manera lineal de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 100 por ciento del material de núcleo a lo largo de un periodo de aproximadamente 20 a aproximadamente 26 horas, preferentemente de aproximadamente 22 a aproximadamente 25 horas, y de la manera más preferible aproximadamente 24 horas.

Las sales de compuestos orgánicos preferidas incluyen sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de ácidos minerales tales como sales de ácidos de haluro de hidrógeno tales como sales de ácido clorhídrico, y sales de ácido fosfórico y de ácido sulfúrico. Otra clase de sales preferidas son las sales ácidas orgánicas de bases orgánicas, que incluyen los ácidos carboxílicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético, ácido maleico, ácido estoleico, ácido succínico y similares.

En otra forma de realización de esta invención, las microcápsulas incluyen materiales de núcleo que son compuestos orgánicos insolubles en agua o ligeramente solubles en agua. Puede conseguirse un perfil de liberación lineal con tales materiales de núcleo siempre que el material de envuelta comprenda una mezcla de materiales que incluya un material de cera polimórfico con un segundo material que aumente la naturaleza polar de la matriz de envuelta. Se cree que aumentando la naturaleza polar de la matriz de envuelta puede solvatar más fácilmente el material de núcleo por el medio acuoso y por tanto dar como resultado una liberación de material de núcleo más rápida. Materiales polares a título de ejemplo incluyen ácidos grasos o alcoholes grasos, tales como ácido esteárico, ácido palmítico, alcohol estearílico o alcohol cetílico, así como polisacáridos, tales como la goma xantana. Puede incorporarse el material polar a la mezcla de envuelta en una cantidad de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 50 por ciento.

El material de núcleo orgánico insoluble en agua puede incluir un grupo funcional que puede protonarse en ciertas condiciones de pH. Tales materiales tienden a liberarse más rápidamente en las microcápsulas de la presente invención en condiciones neutras o ácidas, tal como en el estómago e intestino grueso, cuando más ácido sea el entorno, más

ES 2 287 126 T3

rápida será la liberación. De manera similar, los materiales de núcleo orgánicos insolubles en agua que pueden donar un protón y de este modo pasar a estar cargados negativamente, tal como los compuestos que incluyen funcionalidad ácido carboxílico, tienden a liberarse más rápidamente en condiciones ligeramente básicas a básicas, tal como en el intestino delgado. En cualquier caso, la incorporación a la mezcla de envuelta de un componente polar aumenta la capacidad de que el compuesto de núcleo insoluble en agua o ligeramente soluble en agua se libere de una manera lineal a lo largo de un tiempo de desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 24 horas, más preferentemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 24 horas y lo más preferentemente desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 24 horas.

Otro aspecto de esta invención se refiere a la formulación de las composiciones de microcápsulas que incluyen compuestos de núcleo orgánicos insolubles en agua o ligeramente solubles en agua, y comprende el mezclado de un tensioactivo o una sal inorgánica micronizada con dicho material de núcleo. Puede incorporarse el tensioactivo o sal micronizada a la mezcla previa en cantidades de desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 10 por ciento en peso basado en dicho material de núcleo, y puede usarse en combinación con la utilización de un material de envuelta polar, o de manera independiente de dicho material polar.

Dependiendo de las condiciones ambientales a las que están sometidas las presentes microcápsulas, las fisuras o grietas menores pueden ampliarse y acelerar la liberación del núcleo. Pueden diseñarse las presentes microcápsulas para responder a tales condiciones para conseguir un efecto de liberación deseado. Por ejemplo, la composición de material de envuelta puede diseñarse para que se funda entre un intervalo de temperaturas específico, liberando de este modo el material de núcleo repentinamente o a lo largo de un periodo de segundos, de minutos a una hora o más. Puede diseñarse la microcápsula para liberar su núcleo lentamente a la o aproximadamente la temperatura corporal humana o animal, o como una función de la temperatura ambiente, por ejemplo en los días en los que la temperatura del aire sube por encima de un punto fijado tal como 37,7°C (100 grados F). Tales microcápsulas sensibles a la temperatura son útiles en aplicaciones de horneado, aplicaciones de agricultura y aplicaciones farmacéuticas o cosméticas.

El ejemplo siguiente demuestra la práctica de la presente invención en la preparación de un bicarbonato de sodio encapsulado útil en la formulación de aplicaciones de productos de panadería estables frente a la humedad.

30

Ejemplo 1

Bicarbonato de sodio encapsulado (envuelta 20/80)

35

Se mezclan entre sí y se funden 780 g de Drix C y 3,12 kg de BF117, ceras polimórficas disponibles comercialmente. Se mezcla bicarbonato de sodio molido (tamaño de partícula <10 µm (micrones)) en la mezcla de ceras fundidas, que se somete entonces a una fuerza de presión haciéndola pasar dos veces a través de una bomba accionada con un pistón hidráulico, la máquina "beta" descrita en la patente US nº 5.209.879, fijada a 620,1 kPa (90 psi) (configuración de la cámara beta = la boquilla de entrada consiste en 4 orificios (DI de 0,5 mm (0,02 pulgadas)), un volumen de cámara formado de separadores con una longitud de aproximadamente 1 mm (0,04 pulgadas) y un diámetro de aproximadamente 6,35 mm (0,25 pulgadas) y una boquilla de salida que consiste en cuatro orificios (DI de 0,5 mm (0,02 pulgadas)). Se pulveriza la mezcla tratada con presión a través de un aplicador de masa fundida caliente Nordson mantenido a 60°C (140 grados F) a una presión de bomba de 103,35 kPa (15 psi), presión de aspirador de 275,6 kPa (40 psi), aguja fijada a 1,5 vueltas de abierta a cerrada, en una zona refrigerada. Se introduce la muestra refrigerada por pulverización en una columna de pulverización de la marca Glatt y se recubre por pulverización con la misma mezcla de ceras hasta que el porcentaje en peso del contenido en cera total alcanzó.

La microcápsula preparada según el ejemplo 1 puede liberar su bicarbonato del núcleo mediante dos mecanismos, temperatura e infiltración acuosa. La mezcla de envuelta usada en el ejemplo 1 se funde en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 41,11°C (106 grados F) a aproximadamente 57,22°C (135 grados F) y libera bicarbonato en este intervalo de temperaturas. Además, la microcápsula del ejemplo 1 muestra un perfil de liberación de orden cero cuando se introduce en un entorno acuoso. La liberación de bicarbonato de sodio se produce a una tasa constante hasta que se libera el 90% del bicarbonato tras más de 10000 minutos de agitación a temperatura ambiente. Se midió la liberación de bicarbonato utilizando un procedimiento de titulación. Se presenta a continuación el porcentaje de liberación frente a los datos de tiempo en la tabla 2.

60

65

ES 2 287 126 T3

TABLA 2

Dos muestras de bicarbonato microencapsulado/% de bicarbonato liberado en medio acuoso en el tiempo

Tiempo (min)	Porcentaje de bicarbonato libre	Tiempo (min)	Porcentaje de bicarbonato libre
1	1,68	3	1,96
68	2,24	70	2,8
174	2,97	175	3,36
240	3,5	240	4,2
399	4,92	400	5,04
541	6,04	542	5,88
1446	15,4	1449	15,12
1621	17,53	1623	16,18
3098	25,37	3100	24,3
3417	27,77	3419	27,1
5085	40,66	5085	43,35
7293	65,58	7293	63,95
7735	70,62	7735	70,12
10190	87,42	10190	89,72

Ejemplo 2

Bicarbonato de sodio encapsulado (envuelta 30/70)

Se utilizó el procedimiento del ejemplo 1 excepto porque se sustituyó una mezcla 30/70 de Dritex C y BF117 por el material de envuelta.

La mezcla de envuelta utilizada en el ejemplo 2 se funde en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 41,66°C (107 grados F) a aproximadamente 60°C (140 grados F) y libera bicarbonato en este intervalo de temperaturas. La microcápsula del ejemplo 2 también muestra un perfil de liberación de orden cero cuando se introduce en un entorno acuoso aunque libera el bicarbonato del núcleo a una tasa ligeramente más rápida. La liberación de bicarbonato de sodio se produce a una tasa constante hasta que se libera el 90% del bicarbonato tras más de aproximadamente 7200 minutos de agitación a temperatura ambiente. Se midió la liberación de bicarbonato utilizando el mismo procedimiento de titulación utilizado en el ejemplo 1.

Ajustando la mezcla de ceras en el material de envuelta, pueden diseñarse las microcápsulas de la presente invención para liberar su material de núcleo a una temperatura preseleccionada así como a una tasa constante a lo largo de un periodo de tiempo especificado predefinido.

Ejemplo comparativo 3

Bicarbonato de sodio encapsulado (envuelta 20/80 - no recubierto)

Se utilizaron el procedimiento y los materiales del ejemplo 1 para preparar microcápsulas excepto que no se aplicó el recubrimiento por pulverización a las microcápsulas tras la formación con el aplicador de masa fundida caliente. Las microcápsulas incluían el 70% en peso de la composición de envuelta (mezcla de componentes 20/80).

El perfil de liberación acuosa no era lineal liberando el 20% de bicarbonato en menos de un minuto, aproximadamente el 30% en aproximadamente 21 minutos, el 45% en aproximadamente 273 minutos, el 55% en aproximadamente 395 minutos, el 80% en aproximadamente 1313 minutos, aproximadamente el 90% en aproximadamente 2803 minutos y más del 93% en aproximadamente 4332 minutos.

Ejemplo comparativo 4

Granulación de la técnica anterior de bicarbonato de sodio

Se mezcla bicarbonato de sodio molido (<10 µm (micrones)) con BF117 mientras se calienta BF117 hasta un estado fundido. Se enfría y se granula la mezcla fundida. Las microcápsulas resultantes contenían el 40% en peso de bicarbonato de sodio y el 60% de material de envuelta BF117.

ES 2 287 126 T3

Las microcápsulas del ejemplo 4 muestran una liberación de bicarbonato no lineal en el entorno acuoso del procedimiento de prueba de liberación descrito en la presente memoria. Las microcápsulas liberaron aproximadamente el 16% de bicarbonato en aproximadamente 1,6 minutos, aproximadamente el 27% en aproximadamente 10 minutos, aproximadamente el 30% en aproximadamente 16 minutos, aproximadamente el 41% en aproximadamente 56 minutos, aproximadamente el 57% en aproximadamente 161 minutos, aproximadamente el 69% en aproximadamente 285 minutos, aproximadamente el 78% en aproximadamente 407 minutos y más del 98% en aproximadamente 1324 minutos.

Ejemplo 5

10 *Composición de propranolol HCl de liberación de orden cero*

Se mezclan 428 g de propranolol HCl molido (tamaño de partícula $<10 \mu\text{m}$ (micrones)) en una masa fundida de 800 g de Drixet C, una cera polimórfica disponible comercialmente. Entonces se somete la mezcla previa fluida a una fuerza de presión haciéndola pasar dos veces a través de una bomba accionada con un pistón hidráulico, la máquina “beta” descrita en la patente US número 5.209.879, fijada a 620,1 kPa (90 psi) (configuración de la cámara beta = la boquilla de entrada consiste en 4 orificios (DI de 0,5 mm (0,02 pulgadas)), un volumen de cámara formado de separadores con una longitud de aproximadamente 1 mm (0,04 pulgadas) y un diámetro de aproximadamente 6,35 mm (0,25 pulgadas) y una boquilla de salida que consiste en cuatro orificios 0,5 mm (DI de 0,02 pulgadas))). Se pulveriza la mezcla tratada con presión a través de un aplicador de masa fundida caliente Nordson mantenido a 77 grados C, accionado mediante una bomba de engranajes electrónica (serie Nordson 3700, ajuste de velocidad = 40%), presión de aspirador de 68,9 kPa (10 psi) aguja fijada a 7/8 de una vuelta de abierta a cerrada, en una zona refrigerada. El propranolol HCl comprende el 34,9% en peso de la composición de microcápsula.

La microcápsula preparada según el ejemplo 5 puede liberar su propranolol del núcleo mediante infiltración acuosa y muestra un perfil de liberación de orden cero cuando se introduce en un entorno acuoso. La liberación de propranolol (fracción $-840 + 420 \mu\text{m}$ (-20 +40 de malla)) se produce a una tasa constante durante aproximadamente 14 horas de agitación en una cesta de disolución a 50 rpm a 37 grados C según el procedimiento de prueba 2 USP (según se modificó, 900 ml de tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8). Se presenta el porcentaje de liberación frente a los datos de tiempo para la microcápsula del ejemplo 5 en comparación con el perfil de disolución del producto que contiene propanolol de larga actuación disponible comercialmente vendido bajo la marca “Inderal LA” en la figura 1.

Ejemplo 6

35 *Microcápsulas de propranolol HCl de liberación de orden cero*

Se mezclan 472,5 g de propranolol HCl molido (tamaño de partícula $<10 \mu\text{m}$ (micrones)) en una masa fundida de una mezcla de 975 g de cera de carnauba y 52,5 g de goma xantana. A continuación, se somete la mezcla previa fluida a una fuerza de presión haciéndola pasar dos veces a través de una bomba accionada con un pistón hidráulico, la máquina “beta” descrita en la patente US n° 5.209.879, fijada a 620,1 kPa (90 psi) (configuración de la cámara beta = la boquilla de entrada consiste en 4 orificios (DI de 0,5 mm (0,02 pulgadas)), un volumen de cámara formado de separadores con una longitud de aproximadamente 1 mm (0,04 pulgadas) y un diámetro de aproximadamente 6,35 mm (0,25 pulgadas), y una boquilla de salida que consiste en cuatro orificios (DI de 0,5 mm) (0,02 pulgadas))). Se pulveriza la mezcla tratada con presión a través de un aplicador de masa fundida caliente Nordson mantenido a 77 grados C, accionado mediante una bomba de engranajes electrónica (serie Nordson 3700, ajuste de velocidad = 50%), presión de aspirador de 68,9 kPa (10 psi) aguja fijada a 1,5 vueltas de abierta a cerrada, en una zona refrigerada. El propranolol HCl comprende el 31,5% en peso de la composición de microcápsula.

La microcápsula preparada según el ejemplo 6 puede liberar su propranolol del núcleo mediante infiltración acuosa y muestra un perfil de liberación de orden cero cuando se introduce en un entorno acuoso. La liberación de propranolol (fracción $(-840 + 420 \mu\text{m})$ (-20 + 40 de malla)) alcanza aproximadamente el 70% a una tasa constante durante aproximadamente 8 horas de agitación en una cesta de disolución a 50 rpm a 37 grados C según el procedimiento de prueba 2 USP (según se modificó, 900 ml de tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8). Se presenta el porcentaje de liberación frente a los datos de tiempo en la figura 2.

55 Ejemplo 7

Composición de diltiazem HCl de liberación de orden cero

Se mezclan 268 g de diltiazem HCl no molido en una masa fundida de 520 g de Drixet C, una cera polimórfica disponible comercialmente. Entonces se somete la mezcla previa fluida a una fuerza de presión haciéndola pasar dos veces a través de una bomba accionada con un pistón hidráulico, la máquina “beta” descrita en la patente US n° 5.209.879, fijada a 620,1 kPa (90 psi) (configuración de la cámara beta = la boquilla de entrada consiste en 4 orificios (DI de (0,5 mm) (0,02 pulgadas)), un volumen de cámara formado de separadores con una longitud de aproximadamente 1 mm (0,04 pulgadas) y un diámetro de aproximadamente 6,35 mm (0,25 pulgadas) y una boquilla de salida que consiste en cuatro orificios (DI de (0,5 mm) (0,02 pulgadas))). Se pulveriza la mezcla tratada con presión a través de un aplicador de masa fundida caliente Nordson mantenido a 77 grados C a una velocidad de bombeo del 30%, presión de aspirador de 68,9 kPa (10 psi), aguja fijada a 1,5 vueltas de abierta a cerrada, en una zona refrigerada. El diltiazem HCl comprende el 34% en peso de la composición de microcápsula.

ES 2 287 126 T3

La microcápsula preparada según el ejemplo 7 puede liberar su diltiazem del núcleo mediante infiltración acuosa y muestra un perfil de liberación de orden cero cuando se introduce en un entorno acuoso. La liberación de diltiazem (fracción -840 + 420 μm (-20 + 40 de malla)) se produce a una tasa constante durante aproximadamente 24 horas de agitación en una cesta de disolución a 50 rpm a 37 grados C según el procedimiento de prueba 5 USP 24 (según se modificó, 900 ml de tampón fosfato 0,05 M, pH 7,2). Se presenta el porcentaje de liberación de diversas fracciones de las microesferas preparadas según el ejemplo 7 frente a los datos de tiempo en la figura 3.

Ejemplo comparativo 8

10 *Composición de propranolol HCl preparada con homogeneizador*

Se mezclan 525 g de propranolol HCl molido (tamaño de partícula <10 μm (micrones)) en una masa fundida de 975 g de Drixet C, una cera polimórfica disponible comercialmente. Entonces se homogeneiza la mezcla previa fluida en un homogeneizador Silverson (escala de laboratorio L4RTA) durante cinco minutos y entonces se pulveriza la mezcla homogeneizada a través de un aplicador de masa fundida caliente Nordson mantenido a 77 grados C, accionado mediante una bomba de engranajes electrónica (serie Nordson 3700, ajuste de velocidad = 50%), presión de aspirador de 68,9 kPa (10 psi) aguja fijada a 1,5 vueltas de abierta a cerrada, en una zona refrigerada. El propranolol HCl comprende el 35% en peso de la composición de microcápsula.

20 La microcápsula preparada según el ejemplo 7 comparativo 8 libera el 90% de su propranolol del núcleo en aproximadamente 3 horas cuando se introduce en un entorno acuoso en una cesta de disolución a 50 rpm a 37 grados C según el procedimiento de prueba 2 USP (según se modificó, 900 ml de tampón fosfato 0,05 M, pH 6,8). Se presenta el porcentaje de liberación frente a los datos de tiempo en la figura 4.

25 Ejemplo 9

Composición de teofilina de liberación de orden cero

Se mezclan 525 g de teofilina molida en una masa fundida de una mezcla 50:50 de 488 g de alcohol cetílico y 488 g de Drixet C. Entonces se somete la mezcla previa fluida a una fuerza de presión haciéndola pasar dos veces a través de una bomba accionada con un pistón hidráulico, la máquina "beta" descrita en la patente US n° 5.209.879, fijada a 620,1 kPa (90 psi) (configuración de la cámara beta = la boquilla de entrada consiste en 4 orificios (DI de 0,5 mm (0,02 pulgadas)), un volumen de cámara formado de separadores con una longitud de aproximadamente 1 mm (0,04 pulgadas) y un diámetro de aproximadamente (0,25 pulgadas) y una boquilla de salida que consiste en cuatro orificios (DI de 0,02 pulgadas)). Se pulveriza la mezcla de 6,35 mm tratada con presión a través de un aplicador de masa fundida caliente Nordson mantenido a 77 grados C accionado mediante una bomba de engranajes electrónica (serie Nordson 3700, ajuste de velocidad = 20-30%), presión de aspirador 68,9 kPa (10 psi) de aguja fijada a 1,5 vueltas de abierta a cerrada, en una zona refrigerada. La teofilina comprende el 35% en peso de la composición de microcápsula.

40 La microcápsula preparada según el ejemplo 9 puede liberar su teofilina del núcleo mediante infiltración acuosa y muestra un perfil de liberación de orden cero cuando se introduce en un entorno acuoso. La liberación de teofilina (fracción -840 + 420 μm (-20 + 40 de malla)) se produce a una tasa constante durante al menos aproximadamente 8 horas de agitación en una cesta de disolución a 50 rpm a 37 grados C según el procedimiento de prueba 8 USP 24 (según se modificó, 900 ml de tampón fosfato 0,05 M, pH 7,5). Se presenta el porcentaje de liberación frente a los datos de tiempo en la figura 5.

Ejemplo 10

Tamaño de microcápsula frente a perfiles de liberación

50 Se muestra el efecto del tamaño de partícula de la microcápsula sobre el perfil de liberación en la figura 6. Se prepararon las microcápsulas de diltiazem HCl sometidas a prueba en la figura 6 según el procedimiento descrito en el ejemplo 7 (excepto la velocidad de motor fijada al 50%) y contienen el 43% en peso de diltiazem HCl en una envuelta que consiste en Drixet C. Se lleva a cabo la prueba de disolución según el procedimiento de prueba 5 USP (durante más de 24 horas) (según se modificó, 900 ml de tampón fosfato 0,05 M a pH 7,2) a 37 grados C y una velocidad de cesta de disolución de 50 rpm.

60 Se tamizaron las microcápsulas en seis fracciones y se sometió cada fracción a las condiciones de prueba de disolución. Es evidente que el tamaño de partícula de la microcápsula sólo influye en la tasa a la que se libera el material de núcleo, y no en la linealidad de esta liberación. Cuanto mayor sea la microcápsula, más lentamente se libera el material de núcleo de la microcápsula.

Los ejemplos anteriores se proporcionan a título de ejemplo de los procedimientos y la variedad de intervalos de fusión e intervalos de liberación de orden cero de las microcápsulas de la presente invención.

65

ES 2 287 126 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la fabricación de una composición insoluble en agua que comprende un material de núcleo y un material de envuelta insoluble en agua que comprende:
- 10 a. someter una mezcla fluida de material de núcleo y una primera cantidad de material de envuelta insoluble en agua a una fuerza de presión para formar una mezcla tratada con presión en el que dicha fuerza de presión se aplica durante menos de un segundo a una presión comprendida entre 13780 kPa (2.000 psi) y 137800 kPa (20.000 psi), y se somete dicha mezcla a cavitación y/o fuerzas de corte; y
- 15 b. pulverizar dicha mezcla tratada con presión en una zona de refrigeración para formar una composición solidificada.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho material de núcleo comprende partículas sólidas.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dichas partículas son sustancialmente esféricas y presentan un tamaño de partícula medio comprendido entre 5 y 400 μm (micrones).
- 20 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichos materiales de envuelta son materiales polimórficos que pueden solidificarse en más de una forma cristalina.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que dicho material de envuelta insoluble en agua comprende una mezcla de dos o más materiales polimórficos.
- 25 6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que dichos materiales de envuelta son ceras polimórficas.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha mezcla fluida se mantiene a una temperatura superior a la temperatura de solidificación de dicho material de envuelta.
- 30 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que dicha mezcla se mantiene por debajo de la temperatura de fusión de dicho material de envuelta.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho material de envuelta muestra una curva de fusión en la que la fusión comienza en T1 y está sustancialmente completa en T2, y muestra una curva de enfriamiento en la que la solidificación comienza en T3 y está sustancialmente completa en T4, en la que T3 es inferior a T1.
- 35 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la diferencia entre T1 y T2 se determina mediante la razón de componentes que comprenden dicho material de envuelta.
- 40 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicha composición se pone en contacto con una segunda cantidad de un material de envuelta insoluble en agua.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicha composición se recubre por pulverización con dicha segunda cantidad de material de envuelta.
- 45 13. Procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, en el que dicha segunda cantidad de material de envuelta es desde el 5 hasta el 30 por ciento en peso de la cantidad de material de envuelta utilizada para formar dicha composición solidificada, preferentemente de manera aproximada el 10 por ciento en peso de dicha primera cantidad de material de envuelta.
- 50 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que dichas primera y segunda cantidades de material de envuelta comprenden el mismo material de envuelta.
- 55 15. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dichas partículas comprenden bicarbonato de sodio.
16. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que el punto de fusión de dicha composición de envuelta empieza a aproximadamente 41,11°C (106 grados F) y está sustancialmente completo a aproximadamente 57,22°C (135 grados F).
- 60
- 65

Figura 1

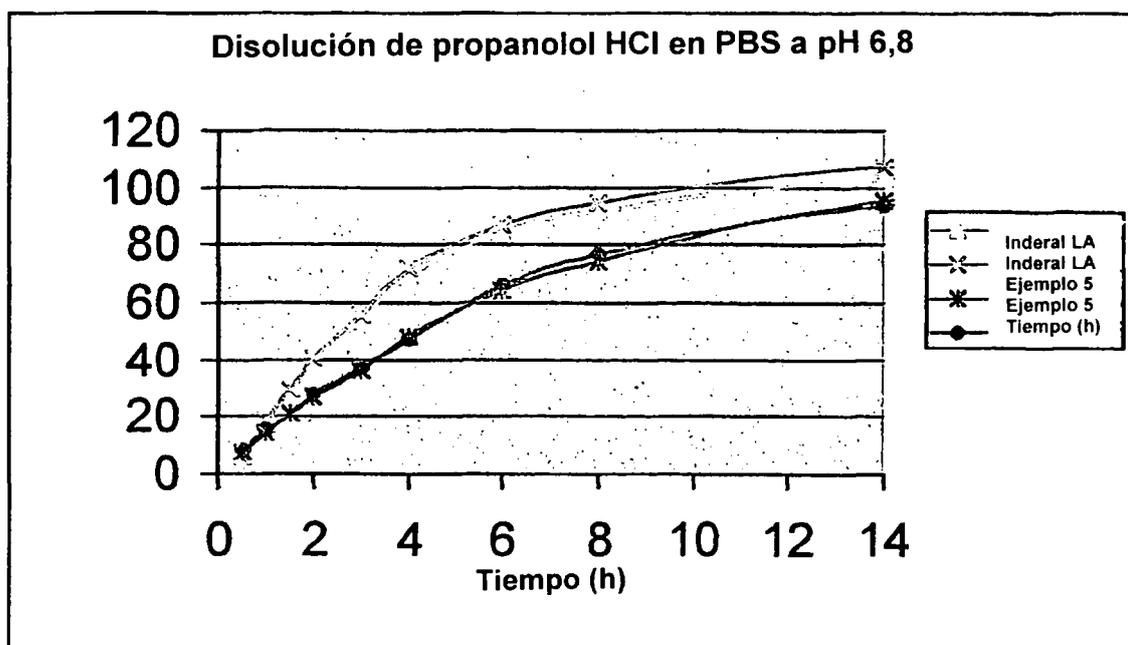


Figura 2

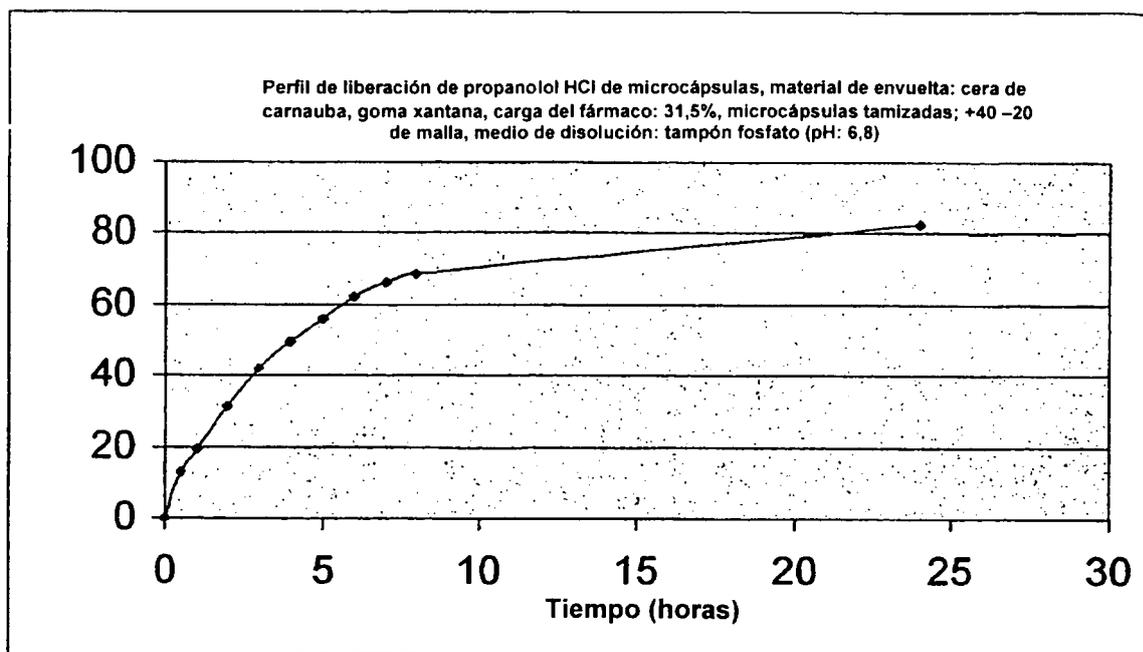


Figura 3

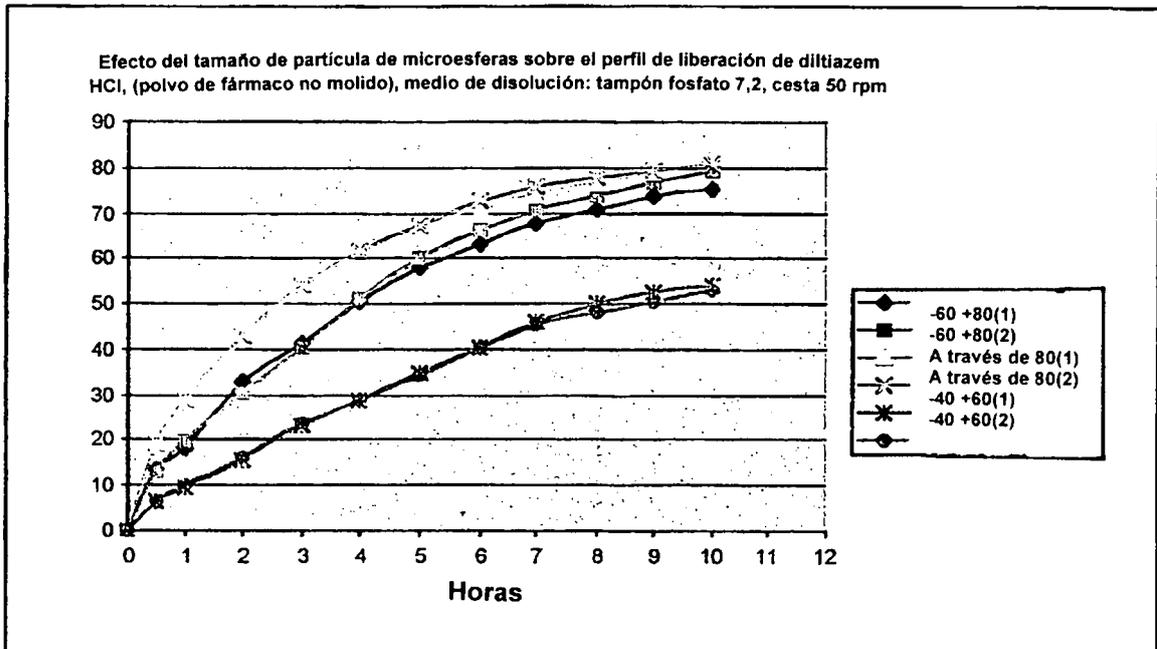


Figura 4

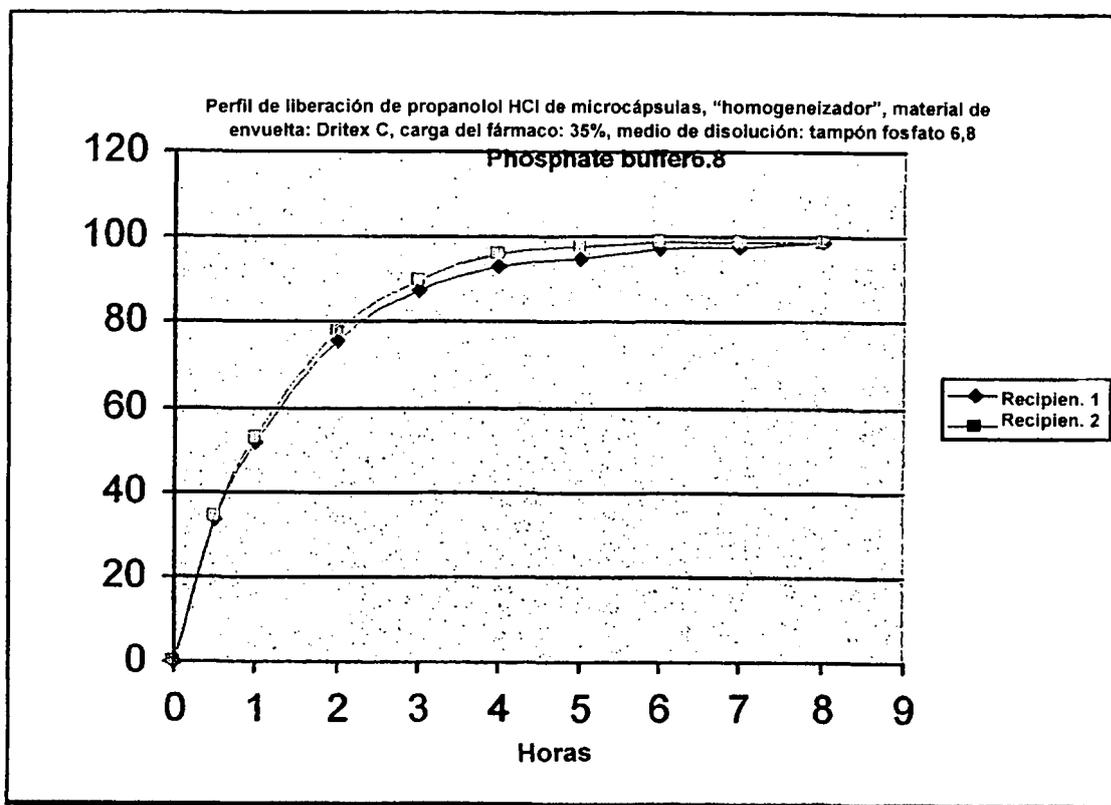


Figura 5

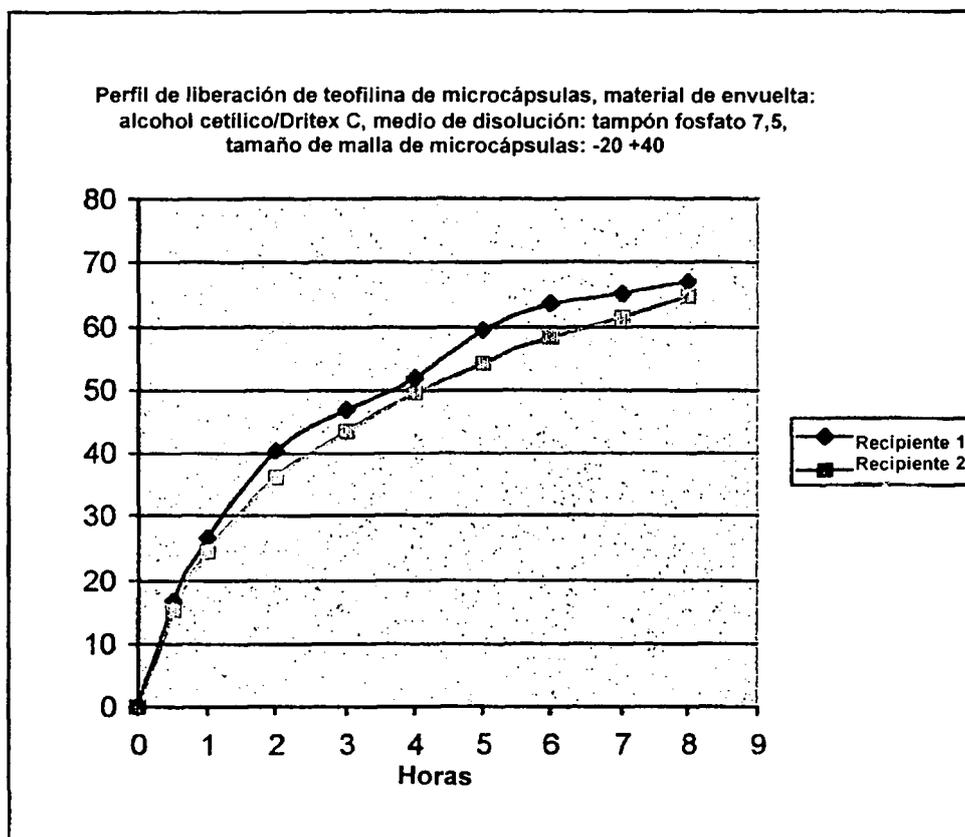


Figura 6

