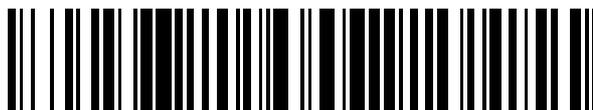


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 808**

51 Int. Cl.:

C08L 3/02	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
C08J 3/12	(2006.01)
C08J 3/20	(2006.01)
C12N 11/10	(2006.01)
C12N 1/20	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2009 PCT/CA2009/001260**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2010 WO10028489**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2009 E 09812572 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2331629**

54 Título: **Micropartículas a base de almidón para la liberación de agentes dispuestos en su interior**

30 Prioridad:

15.09.2008 US 97160 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2016

73 Titular/es:

**PALADIN LABS INC. (33.3%)
6111 Royalmount Avenue, Suite 102
Montreal, QC H4P 2T4, CA;
PALADIN LABS EUROPE LIMITED (33.3%) y
PALADIN LABS (BARBADOS) INC. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**RAHMOUNI, MILOUD;
KHALID, MOHAMED, NABIL;
SANT, VINAYAK;
TAFER, ABDELAZIZ y
SMITH, DAMON**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 592 808 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

Micropartículas a base de almidón para la liberación de agentes dispuestos en su interior

CAMPO TÉCNICO

5 La invención se refiere en general a micropartículas con una alta capacidad de carga para la estabilización y/o liberación controlada de uno o más agentes dispuestos en su interior, y más en particular, la invención se refiere a micropartículas a base de almidón con una alta capacidad de carga para la estabilización y/o liberación controlada de uno o más agentes dispuestos en su interior.

TÉCNICA ANTERIOR

10 A través de los años, ha habido un considerable interés en el desarrollo de composiciones que enmascaren el sabor y/o el olor, estabilicen la integridad, y controlen la liberación de uno o más agentes dispuestos en su interior. Con el enmascaramiento del sabor y/o el olor de un agente, tales composiciones pueden mejorar o incluso hacer posible la capacidad de un sujeto para ingerir ciertos agentes. Esto puede tener el beneficio adicional del cumplimiento por parte del paciente. Con la estabilización de los agentes, las composiciones pueden aumentar la vida útil de uso del agente dispuesto en su interior. Las propiedades de liberación controlada de las composiciones pueden reducir la necesidad de la administración frecuente del agente y al mismo tiempo mejorar el disfrute, el beneficio, la eficacia, la palatabilidad, la tolerabilidad y/o la seguridad del agente. Por ejemplo, cuando el agente es un producto farmacéutico, las propiedades de liberación controlada pueden dar como resultado una mejor eficacia y una mayor seguridad para el paciente al mantener en vivo los niveles de fármaco dentro de un intervalo terapéutico, que no puede ocurrir cuando el paciente olvida tomarlo o de otra manera no alcanza a tomar una o más dosis de una forma farmacéutica de liberación inmediata.

Hasta la fecha se han desarrollado una diversidad de sistemas de liberación controlada. Sin embargo, todavía existe una necesidad continua de composiciones con alta capacidad de carga que enmascaren el sabor

25 El documento WO 2004/043140 se refiere a un procedimiento de producción de partículas o micropartículas que comprende un polímero digerible y no digerible, una proteína y un agente bioactivo, pero que no indica almidón reticulado de alto contenido en amilosa como un compuesto específico de la (micro)partícula.

El documento WO 2004/091307 se centra en un aditivo alimentario estable y bioactivo, y en un procedimiento para producir el mismo, que no se caracterizan por la liberación controlada y no comprenden almidón reticulado de alto contenido en amilosa.

30 El almidón del documento WO 2002/02084 comprende almidón reticulado de alto contenido en amilosa, que es producido por (1) reticulado granular y modificaciones químicas adicionales del almidón de alto contenido en amilosa, (2) gelatinización térmica del almidón de la etapa (1), y (3) secado del almidón de la etapa (2) para proporcionar un polvo que puede usarse como excipiente de liberación controlada.

35 El documento US 2007/224129 se refiere a formas farmacéuticas orales de micropartículas sólidas recubiertas, que evitan el mal uso del agente activo de la forma farmacéutica, en el que la capa de recubrimiento imparte la resistencia al aplastamiento y/o al olor mientras que mantiene o mejora la estabilidad de, y/o permite la liberación controlada de, agentes dispuestos en su interior, pero que aún son rentables y fáciles de fabricar.

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

40 En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento de producción de micropartículas que tienen una alta capacidad de carga al tiempo que mejoran la estabilidad y/o controlan la liberación de uno o más agentes, por ejemplo, un producto farmacéutico, un agente saborizante, un producto nutracéutico, un agente agrícola, un agente cosmético, o una combinación de los mismos, dispuestos en su interior. Las micropartículas resultantes, ya sea inherentemente o por la inclusión de componentes específicos, también pueden enmascarar el sabor y/o el olor de uno o más de los agentes dispuestos en su interior.

45 El procedimiento comprende dos etapas. La primera etapa comprende proporcionar una solución que comprende una mezcla de aproximadamente el S% (p/p) hasta aproximadamente el 20% (p/p) de almidón reticulado de alto contenido en amilosa (por ejemplo, de aproximadamente el 7% (p/p) hasta aproximadamente el 15% (p/p) de almidón reticulado de alto contenido en amilosa), y el agente que se va a liberar. La segunda etapa comprende el secado por pulverización de la mezcla en un secador por pulverización para producir micropartículas que tengan un diámetro medio de aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 200 μm . El agente o los agentes pueden estar dispuestos dentro de la cavidad de las micropartículas y/o la pared de las micropartículas. El secador por pulverización usado preferentemente tiene una temperatura de entrada de aire en el intervalo de aproximadamente 125 °C hasta aproximadamente 250 °C y una temperatura de salida de aire en el intervalo de aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 100 °C, o de aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 100 °C. El agente puede comprender de aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50% (p/p), de aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 45% (p/p), de aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40% (p/p), de

aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% (p/p), o de aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% (p/p) de las micropartículas resultantes. Se entiende que las micropartículas pueden ser huecas.

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición de micropartículas que comprende una pluralidad de micropartículas que comprenden de aproximadamente el 35% (p/p) hasta aproximadamente el 70% (p/p) de almidón reticulado de alto contenido en amilosa y uno o más agentes para la liberación de las micropartículas. Las micropartículas tienen un diámetro medio en el intervalo de aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 200 μm . El agente o los agentes pueden estar dispuestos dentro de la cavidad o las micropartículas y/o dentro de la pared o paredes de las micropartículas.

10 En ciertos modos de realización, el agente comprende de aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50% (p/p), de aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 45% (p/p), de aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40% (p/p), de aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% (p/p), de aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% (p/p) de las micropartículas resultantes. En otros modos de realización, las micropartículas están sustancialmente exentas de pectina y/o son sustancialmente resistentes a la degradación por α -amilasa.

Estos y otros aspectos y características de la invención se describen en la descripción detallada y las reivindicaciones siguientes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se ilustra pero no está limitada por los dibujos adjuntos, en los que

20 La FIGURA 1 es una representación esquemática de un procedimiento ejemplar para producir las micropartículas de la invención;

La FIGURA 2 es una imagen tomada mediante un microscopio de barrido electrónico de micropartículas a base de excipiente CONTRAMID® secadas por pulverización que contienen el 16,5% (p/p) de tramadol HCl;

25 La FIGURA 3 es una imagen tomada mediante un microscopio de barrido electrónico de una sección transversal de una micropartícula a base de excipiente CONTRAMID® secada por pulverización;

La FIGURA 4 es un gráfico que muestra los perfiles de liberación in vitro de agentes de micropartículas ejemplares cargadas ya sea con el 16,5% (p/p) de tramadol HCl (- • -) o cafeína (- ■ -);

La FIGURA 5 es un gráfico que muestra los perfiles de liberación in vitro de tramadol HCl a partir de micropartículas en agua (- • -) o agua que contiene α -amilasa (- Δ -);

30 La FIGURA 6 es una imagen tomada mediante un microscopio de barrido electrónico de microesferas a base de excipiente CONTRAMID® secadas por pulverización que contienen aproximadamente el 50% (p/p) de tramadol HCl;

La FIGURA 7 es un gráfico que muestra el perfil de liberación in vitro de tramadol HCl a partir de micropartículas ejemplares que contienen aproximadamente el 50% (p/p) de tramadol HCl (- • -);

35 La FIGURA 8 es una imagen tomada mediante un microscopio de barrido electrónico de la cepa bacteriana *Lacobacillus rhamnosus*; y

La FIGURA 9 es una imagen tomada mediante un microscopio de barrido electrónico de microesferas a base de excipiente CONTRAMID® secadas por pulverización que contienen la cepa bacteriana *Lacobacillus rhamnosus*.

MEJORES MODOS DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

40 La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que es posible producir micropartículas a base de almidón con una alta capacidad de carga que proporcionen propiedades de enmascaramiento del sabor y/o del olor al tiempo que mejoren la estabilidad y/o permitan la liberación controlada de uno o más agentes, por ejemplo, un producto farmacéutico, un agente saborizante, un agente de enmascaramiento del sabor, un producto nutracéutico, un complemento alimenticio, un probiótico, un agente agrícola, un agente cosmético, o una combinación de los mismos, dispuestos dentro de las micropartículas.

I. MICROPARTÍCULAS Y SU FABRICACIÓN

45 Las micropartículas a base de almidón se producen mediante un procedimiento de dos etapas. La primera etapa comprende proporcionar una solución que comprende una concentración relativamente alta de almidón reticulado de alto contenido en amilosa (por ejemplo, de aproximadamente el 5% (p/p) hasta aproximadamente el 20% (p/p) de almidón reticulado de alto contenido en amilosa, y más en particular, de aproximadamente el 7% (p/p) hasta
50 aproximadamente el 15% (p/p) de almidón reticulado de alto contenido en amilosa) y el agente o los agentes que se van a liberar. La segunda etapa comprende el secado por pulverización de la mezcla en un secador por

pulverización para producir micropartículas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 200 µm, de aproximadamente 5 µm hasta aproximadamente 200 µm, de aproximadamente 5 µm hasta aproximadamente 150 µm, de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 100 µm, de aproximadamente 10 µm hasta aproximadamente 100 µm, de aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 50 µm, de aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 40 µm, de aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 30 µm, de aproximadamente 2 µm hasta aproximadamente 50 µm, de aproximadamente 3 µm hasta aproximadamente 50 µm, de aproximadamente 4 µm hasta aproximadamente 50 µm, o de aproximadamente 5 µm hasta aproximadamente 50 µm. El secador por pulverización usado preferentemente tiene una temperatura de entrada de aire en el intervalo de aproximadamente 125 °C hasta aproximadamente 250 °C, y una temperatura de salida de aire en el intervalo de aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 100 °C, o desde aproximadamente 70 °C hasta aproximadamente 100 °C.

La **FIGURA 1** es una representación esquemática de un protocolo ejemplar para producir las micropartículas de la invención. Una solución que comprende de aproximadamente el 5% (p/p) hasta aproximadamente el 20% (p/p), o de aproximadamente el 7% (p/p) hasta aproximadamente el 15% (p/p) de almidón reticulado de alto contenido en amilosa 10 se mezcla con una solución 20 que comprende uno o más agentes de interés y un agente reductor de la viscosidad opcional y un agente dispersante opcional, para producir una mezcla 30 que comprende el almidón reticulado de alto contenido en amilosa, el(los) agente(s) de interés, y el agente de reducción de viscosidad opcional y el agente dispersante opcional. La mezcla 30 se produce generalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15 °C hasta aproximadamente 70 °C, o en el intervalo de aproximadamente 30 °C hasta aproximadamente 60 °C. A continuación, la mezcla 30 se seca por pulverización para producir una preparación de micropartículas 40. Los procedimientos para la realización del secado por pulverización se describen, por ejemplo, en Giunchedi y Conte (1995) S.T.P. PHARMA SCIENCES 5:276-290; Wendel & Celik TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA (1997) 124-156. Se entiende, sin embargo, que el protocolo puede modificarse, por ejemplo, como se discute en más detalle a continuación, cuando el agente de interés es escasamente soluble, ligeramente soluble o insoluble en un disolvente acuoso, por ejemplo, agua, un tampón acuoso, mezclas de agua-alcohol, o mezclas acuosas de alcohol-tampón. Se entiende que las micropartículas pueden ser huecas, dando como resultado micropartículas huecas.

Cuando el agente o los agentes que se van a incluir en las microsferas incluyen agentes que son poco solubles o insolubles en agua (por ejemplo, mentol (véase, Ejemplo 3) y vainilla (véase, Ejemplo 4), los agentes se pueden calentar para formar una dispersión y luego se combinan con el almidón reticulado de alto contenido en amilosa 10 para producir una mezcla 30 que es una emulsión. La emulsión puede entonces secarse por pulverización para producir una preparación de micropartículas 40.

Se puede usar una diversidad de almidones reticulados altos en amilosa en la práctica de la invención. El reticulado del almidón de alto contenido en amilosa se puede producir usando procedimientos descritos en la técnica. Por ejemplo, el reticulado de amilosa puede llevarse a cabo de la manera descrita en Mateescu [BIOCHEMIB 60: 535-537 (1978)] haciendo reaccionar la amilosa con epíclorhidrina en un medio alcalino. De la misma manera, el almidón puede también reticularse con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en epíclorhidrina, anhídrido de ácido adípico, trimetafosfato de sodio y oxícloruro de fósforo u otros agentes reticulantes, incluyendo, pero sin limitación, 2,3-dibromopropilol, anhídridos lineales mixtos de ácidos carboxílicos acéticos y di- o tribásicos, vinil-sulfona, diepóxidos, cloruro cianúrico, hexahidro-1,3,5-trisacriloil-s-triazina, hexametileno-diisocianato, tolueno-2,4-diisocianato, N, N-metileno-bisacrilatada, N,N'-bis(hidroximetil) etilurea, anhídridos de ácido carbónico-carboxílico mixtos, imidazolidas de ácidos carboxílicos polibásicos y carbónicos, sales de imidazolio de ácidos carboxílicos polibásicos y derivados de guanidina de ácidos policarboxílicos. Las condiciones de reacción usadas variarán con el tipo y la cantidad de agente de reticulado que se usa, así como la concentración de base, la cantidad y el tipo de almidón. En algunos modos de realización, el almidón reticulado de alto contenido en amilosa puede gelatinizarse después de la reticulación,

Se contempla que los almidones que contienen más de aproximadamente el 40% p/p de amilosa se pueden usar para formar almidón reticulado de alto contenido en amilosa, por ejemplo, almidón de guisante y de guisante rugoso, almidón de frijol, almidón de tapioca o patata híbridos o genéticamente modificados, o cualquier otro almidón de raíz, tubérculo o cereal. Preferentemente, el almidón de alto contenido en amilosa que contiene aproximadamente el 70% p/p de amilosa se utiliza como material base. Por ejemplo, se puede usar almidón de alto contenido en amilosa, Cerestar AmyloGel 03003 (Cerestar U.S.A. Inc.). En ciertas formulaciones, el excipiente comprende almidón reticulado de alto contenido en amilosa que comprende entre aproximadamente el 65% y aproximadamente el 75% en peso de amilosa reticulado con oxícloruro de fósforo.

En un modo de realización, el almidón reticulado de alto contenido en amilosa está reticulado con oxícloruro de fósforo y/o comprende cadenas laterales de hidroxipropilo. Se ha desarrollado almidón reticulado de alto contenido en amilosa ejemplar por, y está disponible comercialmente en, Labopharm, Inc., Laval, Canadá, bajo el nombre comercial CONTRAMID®. La síntesis del excipiente CONTRAMID® se describe, por ejemplo, en la patente de EE. UU. N.º 6.607.748.

En ciertos modos de realización, cuando el agente está mezclado con el almidón reticulado de alto contenido en amilosa, se puede usar un mezclador de alto cizallamiento para reducir la viscosidad de la mezcla resultante. El

mezclador de alto cizallamiento puede reducir la mezcla a moléculas de tamaño uniforme a través de la maceración, corte y combinación, reduciendo así el espesor, así como la viscosidad de la solución. Entre los mezcladores de alto cizallamiento adecuados se incluyen, por ejemplo, el MF550 Turbo de Robot® Coupe (Jackson, MS) y el IKA Ultra-TurraxT-2S Basic SI de IKA Works (Wilmington, Carolina del Norte) y se usan de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

De forma alternativa, la viscosidad apropiada de la mezcla se puede lograr mezclando el almidón reticulado de alto contenido en amilosa con un agente reductor de la viscosidad, ya sea con o sin mezcla de cizallamiento alta. El agente reductor de la viscosidad se puede seleccionar del grupo que consiste en un polímero soluble en agua lineal, un copolímero lineal soluble en agua y un poliol. En ciertos modos de realización, el agente reductor de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en un copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, polivinilpirrolidona, propilenglicol, maltodextrina, sorbitol y manitol. En un modo de realización preferente, el agente reductor de viscosidad es copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, que también se vende bajo el nombre comercial de KOLLIDON VA 64 Fine de BASF, Nueva Jersey.

En ciertos modos de realización, en la mezcla líquida antes de, o en la composición resultante, después de secado por pulverización, la proporción entre el almidón reticulado de alto contenido en amilosa y el agente reductor de la viscosidad opcional es de aproximadamente 80:20 (p/p) hasta aproximadamente 40:60 (p/p), por ejemplo, 80:20 (p/p), 75:25 (p/p), 70:30 (p/p), 65:35 (p/p), 60:40 (p/p), 55:45 (p/p), 50:50 (p/p), 45:55 (p/p), o 40:60 (p/p). En ciertos modos de realización, la proporción entre almidón reticulado de alto contenido en amilosa y agente reductor de la viscosidad opcional es aproximadamente 60:40 (p/p). En ciertos modos de realización, la mezcla antes o después de secado por pulverización está sustancialmente exenta de pectina, por ej., tiene menos de aproximadamente el 3% (p/p), menos de aproximadamente el 2% (p/p) o menos de aproximadamente el 1% (p/p) de pectina.

En ciertos modos de realización, el agente es soluble en un disolvente acuoso (por ejemplo, 1 gramo de agente se disuelve en menos de 1 ml o hasta aproximadamente 30 ml de disolvente acuoso), o el agente es poco soluble en un disolvente acuoso (por ejemplo, 1 gramo de agente se disuelve en más de 30 ml hasta aproximadamente 100 ml de disolvente acuoso), o el agente es ligeramente soluble en disolvente acuoso (por ejemplo, 1 gramo de agente se disuelve en de aproximadamente 100 ml hasta aproximadamente 10.000 ml de disolvente acuoso), o el agente es insoluble en un disolvente acuoso (por ejemplo, 1 gramo de agente se disuelve en una cantidad superior a 10.000 ml de disolvente acuoso). El procedimiento, sin embargo, se puede modificar como se describe a continuación dependiendo del punto de fusión del agente. Por ejemplo, si el agente tiene un punto de fusión bajo (por ejemplo, inferior a 60 °C), el agente puede fundirse por calentamiento y después añadirse al almidón reticulado de alto contenido en amilosa para formar una emulsión. De forma alternativa, si el agente tiene un punto de fusión alto (por ejemplo, superior a 60 °C), el agente puede combinarse con un agente de dispersión y después añadirse al almidón reticulado de alto contenido en amilosa para formar una emulsión oleosa. En cualquier estrategia, un agente tensioactivo opcional, como Tween® (por ejemplo, Tween®20 o Tween® 80), se puede añadir a la emulsión para mejorar la estabilidad de la emulsión.

Entre los agentes dispersantes ejemplares se incluyen, por ejemplo, aceites, por ejemplo, aceites minerales y aceites vegetales, incluyendo, por ejemplo, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, manteca de cacao, aceite de semilla de uva, aceite de cáñamo, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de semilla de colza, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol y similares. Entre otros agentes dispersantes ejemplares se incluyen tensioactivos y emulsionantes, por ejemplo, alginatos, carragenano, xantano y otras gomas de hidratos de carbono, almidones modificados, derivados de la celulosa, ácidos grasos y sus sales, glicéridos y ésteres de los mismos, ésteres de sorbitán, polisorbatos (Tween®, por ejemplo, Tween® 20 o Tween® 80), estearatos de polioxietileno, poloxámeros, sulfato dodecil de sodio, y similares.

Las composiciones de las micropartículas secadas por pulverización descritas en el presente documento comprenden una pluralidad de micropartículas que comprenden de aproximadamente el 35% (p/p) hasta aproximadamente el 70% (p/p) de almidón reticulado de alto contenido en amilosa y un agente para la liberación de las micropartículas, teniendo las micropartículas un diámetro medio en el intervalo de aproximadamente 1 µm hasta aproximadamente 200 µm. Dependiendo de las circunstancias, puede ser deseable incluir un agente reductor de la viscosidad opcional y/o un agente dispersante en las micropartículas. Las micropartículas, en ciertos modos de realización, están sustancialmente exentas de pectina y/o son sustancialmente resistentes a la degradación por α-amilasa (por ejemplo, la liberación del agente de las micropartículas en agua que contiene 5000 unidades/l de α-amilasa se encuentra dentro del 20%, más preferentemente dentro del 10% de la liberación del agente en agua en ausencia de α-amilasa).

Las micropartículas descritas en el presente documento pueden estar dispuestas dentro de una cápsula, comprimido, comprimido oblongo, goma de mascar, película, oblea o un comprimido de desintegración oral. Tales formulaciones se pueden administrar por vía oral a un individuo con necesidad de tal agente.

II AGENTES INCORPORADOS EN LAS MICROPARTÍCULAS

Se entiende que el agente incorporado en las micropartículas puede ser un producto farmacéutico, un agente de

enmascaramiento del sabor, un agente saborizante, un producto nutracéutico (por ejemplo, un extracto botánico o de hierbas, un complemento alimenticio o un agente para perder peso), un complemento alimenticio, un agente probiótico, un agente cosmético, un agente agrícola, o una combinación de los mismos.

5 Por ejemplo, se contempla que las micropartículas pueden contener (i) un producto farmacéutico, (ii) un agente farmacéutico y un agente de enmascaramiento del sabor, (iii) un agente saborizante y un producto farmacéutico y (iv) un producto farmacéutico, un agente de enmascaramiento del sabor y un agente saborizante. Además, se contempla que las micropartículas pueden comprender una pluralidad de diferentes productos farmacéuticos y, opcionalmente, un agente de enmascaramiento del sabor y/o un agente saborizante. Se entiende que en ciertos modos de realización, basados en el hecho de que las micropartículas tienen propiedades de liberación controlada, las micropartículas tienen inherentemente propiedades de enmascaramiento del sabor debido a que el producto farmacéutico se libera en la boca a una velocidad tal que cualquier sabor se reduce o elimina. Además, se entiende que en cada una de las formulaciones anteriores, el producto farmacéutico puede sustituirse por o complementarse con uno o más de un producto nutracéutico, un complemento alimenticio, un agente probiótico, un agente cosmético o un agente agrícola.

15 Las micropartículas producidas por los procedimientos descritos en el presente documento tienen una alta capacidad de carga del agente. En ciertos modos de realización, el agente o agentes incorporados en las micropartículas comprenden de aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50% (p/p) de las micropartículas, por ejemplo, de aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 50% (p/p), de aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 50% (p/p), de aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 50% (p/p), de aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 50% (p/p), de aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 40% (p/p), de aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 30% (p/p), de aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 20% (p/p), de aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 45% (p/p), de aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% (p/p), de aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 30% (p/p), de aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 20% (p/p), de aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 40% (p/p), de aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% (p/p), de aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 30% (p/p), de aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% (p/p), o de aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 30% (p/p) de las micropartículas.

30 La capacidad de carga de las micropartículas se puede determinar usando una serie de protocolos conocidos en la técnica. En una estrategia ejemplar, una fracción de las micropartículas de interés se pesan y se transfieren a un matraz volumétrico de 100 ml. Después, dependiendo de las propiedades físicas del agente, el agente se extrae usando un disolvente apropiado. Por ejemplo, para un agente soluble en agua, por ejemplo, tramadol, se añadieron 60 ml de una mezcla de acetonitrilo-agua (40:60 (v/v)) al matraz. La agitación posterior durante 1-5 min y la posterior sonicación usando un baño de ultrasonidos Branson 8510 (Danbury, CT) de 10 hasta aproximadamente 30 min, se permite que la solución se equilibre durante 10 hasta aproximadamente 30 min. Después, la solución se completa con hasta 100 ml con la mezcla de acetonitrilo-agua. A continuación, se diluyen 5 ml de la solución resultante 20 veces con agua-acetonitrilo (77:23 (v/v)). Después de la filtración para eliminar las partículas (por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm), el diluyente se analiza por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). En base a los resultados de los análisis de HPLC, es posible determinar la cantidad (porcentaje p/p) de agente en la fracción de micropartículas analizada. Se entiende, sin embargo, que el protocolo y los reactivos presentes (por ejemplo, disolventes) pueden variar dependiendo de qué agente o agentes se incorporen a las micropartículas.

A - PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

45 Las micropartículas descritas en el presente documento son particularmente útiles en el suministro de productos farmacéuticos.

Los términos "producto farmacéutico", "agente farmacéuticamente activo" e "ingrediente farmacéutico activo" se usan de manera intercambiable en el presente documento, y se refieren a cualquier resto químico que sea una sustancia biológica, fisiológica o farmacológicamente activa que actúe de forma local o sistémica en un sujeto, y incluye sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se entiende que el agente farmacéuticamente activo puede ser una molécula pequeña, una molécula sintética o biológica, por ejemplo, una proteína, un péptido, una glucoproteína o un ácido nucleico. Se describen productos farmacéuticos ejemplares en las referencias bibliográficas bien conocidos, tales como el Índice de Merck, el vademécum estadounidense (Physicians Desk Reference) y las bases farmacológicas de tratamientos (The Pharmacological Basis of Therapeutics), e incluyen, sin limitación, medicamentos; vitaminas; suplementos minerales; sustancias utilizadas para el tratamiento, prevención, diagnóstico, curación o alivio de una enfermedad o dolencia; sustancias que afectan a la estructura o función del cuerpo; o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de haberlos dispuesto en un entorno fisiológico

Las composiciones y formulaciones contempladas en el presente documento pueden incluir uno o más productos farmacéuticos. Por ejemplo, una composición puede incluir dos, tres o más productos farmacéuticos diferentes.

Los productos farmacéuticos pueden variar ampliamente con el propósito para la composición. Se contempla que uno o una pluralidad de diferentes productos farmacéuticos están incluidos en las micropartículas descritas en el presente documento. Ejemplos de categorías amplias de productos farmacéuticos útiles no limitantes incluyen las siguientes categorías terapéuticas: agentes anabólicos, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes anticolesterolémicos y antilipídicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, agentes antimaníacos, antináuseas, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antiuricémicos, agentes antianginosos, antihistamínicos, antitusígenos, supresores del apetito, productos biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, descongestionantes, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucemiantes, resinas de intercambio iónico, laxantes, suplementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, sedantes, agentes tiroideos y antitiroideos, relajantes uterinos, vitaminas y profármacos.

Más específicamente, los ejemplos no limitantes de sustancias útiles farmacéuticamente activas incluyen las siguientes categorías terapéuticas: analgésicos, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideo, agonistas de opiáceos y salicilatos; antihistamínicos, tales como bloqueadores H1 y bloqueadores H2; agentes antiinfecciosos, tales como antihelmínticos, antianaeróbicos, antibióticos, antibióticos aminoglucósidos, antibióticos antifúngicos, antibióticos de cefalosporina, antibióticos macrólidos, antibióticos β -lactámicos varios, antibióticos de penicilina, antibióticos de quinolona, antibióticos de sulfonamida, antibióticos de tetraciclina, antimicobacterianos, antimicobacterianos antituberculosos, antiprotozoarios, antiprotozoarios antipalúdicos, agentes antivirales, agentes antirretrovirales, escabicidas y antiinfecciosos urinarios; agentes antineoplásicos, tales como agentes alquilantes, agentes alquilantes de mostaza de nitrógeno, agentes alquilantes de nitrosourea, antimetabolitos, antimetabolitos análogos de la purina, antimetabolitos análogos de pirimidina, antineoplásicos hormonales, antineoplásicos naturales, antineoplásicos naturales antibióticos y antineoplásicos naturales de alcaloide de vinca; agentes autonómicos, tales como anticolinérgicos, anticolinérgicos aatimuscarínico, alcaloides del ergot, parasimpaticomiméticos, parasimpaticomiméticos agonistas colinérgicos, parasimpaticomiméticos inhibidores de colinesterasa, simpatolíticos, simpatolíticos α -bloqueantes, simpatolíticos β -bloqueantes, simpaticomiméticos y simpaticomiméticos agonista adrenérgico;

agentes cardiovasculares, tales como antianginosos, antianginosos p-bloqueantes, antianginosos bloqueadores de canales de calcio, antianginosos de nitrato, antiarrítmicos, antiarrítmicos glucósidos cardíacos, antiarrítmicos de clase I, antiarrítmicos de clase II, antiarrítmicos de clase III, antiarrítmicos de clase IV, agentes antihipertensivos, antihipertensivos α -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) antihipertensivos, antihipertensivos β -bloqueantes, antihipertensivos bloqueadores de canales de calcio, antihipertensivos adrenérgicos con actividad central, agentes antihipertensivos diuréticos, antihipertensivos vasodilatadores periféricos, antilipémicos, antilipémicos secuestradores de ácidos biliares, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inotrópicos, inotrópicos glucósidos cardíacos, y agentes trombolíticos; agentes dermatológicos, tales como antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios corticoesteroides; agentes electrolíticos y renales, tales como agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, diuréticos, diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos de asa, diuréticos osmóticos, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos tiazídicos, suplementos de electrolitos y agentes uricosúricos; enzimas, tales como las enzimas pancreáticas y enzimas trombolíticas; agentes gastrointestinales, tales como antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinflamatorios gastrointestinales, agentes antiinflamatorios gastrointestinales salicilato, agentes antiulcerosos antiácidos, agentes antiulcerosos inhibidores del bombeo de ácido gástrico, agentes antiulcerosos de la mucosa gástrica, agentes antiulcerosos H2-bloqueantes, agentes colelitólicos, digestivos, eméticos, laxantes y ablandadores de heces, y agentes procinéticos; agentes hematológicos, tales como agentes antianemia, agentes antianemia hematopoyéticos, agentes de coagulación, anticoagulantes, agentes de coagulación hemostáticos, agentes de coagulación de plaquetas, agentes inhibidores de la coagulación de la enzima trombolíticos, y expansores de volumen de plasma;

hormonas y modificadores de hormonas, tales como abortivos, agentes suprarrenales, agentes suprarrenales corticoesteroides, andrógenos, antiandrógenos, agentes antidiabéticos, agentes antidiabéticos de sulfonilurea, agentes antihipoglucémicos, anticonceptivos orales, anticonceptivos de progestina, estrógenos, agentes de fertilidad, oxitócicos, agentes paratiroideos, hormonas pituitarias, progestinas, agentes antitiroideos, hormonas tiroideas y tocolíticos; agentes inmunobiológicos, tales como inmunoglobulinas, inmunosupresores, toxoides y vacunas; anestésicos locales, tales como anestésicos locales de amidas y anestésicos locales de ésteres; agentes musculoesqueléticos, tales como agentes antigota antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios corticoesteroides, agentes antiinflamatorios de compuesto de oro, agentes antiinflamatorios inmunosupresores, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antiinflamatorios de salicilato, miorreajantes, miorreajante bloqueador neuromuscular y miorreajante bloqueador neuromuscular inverso; agentes neurológicos, tales como anticonvulsivos, anticonvulsivos barbitúricos, anticonvulsivos de benzodiazepinas, agentes antimigraña, agentes antiparquinsonianos, agentes antivértigo, agonistas de opiáceos y antagonistas de opiáceos;

agentes psicotrópicos, tales como antidepresivos, antidepresivos heterocíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antimaníacos, antipsicóticos, antipsicóticos de fenotiazina, ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, sedantes barbitúricos e hipnóticos, ansiolíticos de benzodiazepina, sedantes e hipnóticos y psicoestimulantes; agentes respiratorios, tales

como antitusivos, broncodilatadores, broncodilatadores agonistas adrenérgicos, broncodilatadores antimuscarínicos, expectorantes, agentes mucolíticos, agentes antiinflamatorios respiratorios y agentes antiinflamatorios respiratorios corticoesteroides; agentes toxicológicos, como por ejemplo, antidotos, antagonistas de metales pesados /agentes quelantes, agentes para el tratamiento de la drogadicción, agentes disuasorios para el tratamiento de la drogadicción y agentes de tratamiento de la abstinencia por drogadicción; minerales y vitaminas, tales como vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E y vitamina K.

Las clases preferidas de productos farmacéuticos útiles a partir de las categorías anteriores incluyen: (1) analgésicos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno; (2) analgésicos agonistas opiáceos, tales como codeína, fentanil, tramadol, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona y morfina; (3) analgésicos de salicilato, tales como ácido acetilsalicílico; (4) antihistamínicos bloqueantes H1, tales como clemastina y terfenadina; (S) antihistamínicos bloqueantes H2, tales como cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina; (6) agentes antiinfecciosos, tales como mupirocina; (7) antiinfecciosos antianaeróbicos, tales como cloranfenicol y clindamicina; (8) antiinfecciosos antibióticos antifúngicos, tales como anfotericina B, clotrimazol, fluconazol y ketoconazol; (9) antiinfecciosos antibióticos macrólidos, tales como azitromicina y eritromicina; (10) antiinfecciosos antibióticos β -lactámicos varios, tales como aztreonam y imipenem; (11) antiinfecciosos antibióticos de penicilina, tales como nafcilina, oxacilina, penicilina G y penicilina V;

(12) antiinfecciosos antibióticos de quinolona, tales como ciprofloxacina y norfloxacina; (13) antiinfecciosos antibióticos de tetraciclina, tales como doxiciclina, minociclina y tetraciclina; (14) antiinfecciosos antituberculosos antimicobacteriales, tales como isoniazida (INH) y rifampicina; (15) antiinfecciosos antiprotozoarios, tales como atovaquona y dapsona; antiinfecciosos antiprotozoarios antipalúdicos, tales como cloroquina y pirimetamina; (17) antiinfecciosos antirretrovirales, tales como ritonavir y zidovudina; (18) agentes antiinfecciosos antivirales, tales como aciclovir, ganciclovir, interferón alfa y rimantadina; (19) agentes alquilantes antineoplásicos, tales como carboplatino y cisplatino; (20) agentes alquilantes antineoplásicos de nitrosourea, tales como carmustina (BCNU); (21) agentes antineoplásicos antimetabolitos, tales como metotrexato; (22) agentes antineoplásicos antimetabolitos análogos de pirimidina, tales como fluorouracilo (5-FU) y gemcitabina; (23) antineoplásicos hormonales, tales como goserelina, leuprolide y tamoxifeno; (24) antineoplásicos naturales, tales como aldesleukina, interleucina-2, docetaxel, etopósido (VP-16), interferón alfa, paditaxel y tretinoína (ATRA); (25) antineoplásicos naturales antibióticos, tales como bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina y mitomicina; (26) antineoplásicos naturales de alcaloides de vinca, tales como vinblastina y vincristina;

(27) agentes autonómicos, tales como la nicotina; (28) agentes anticolinérgicos autonómicos, tales como benzotropina y trihexifenidilo; (29) agentes autonómicos anticolinérgicos antimuscarínicos, tales como atropina y oxibutinina; (30) agentes autonómicos de alcaloides de comezuelo, tal como, bromocriptina; (31) parasimpaticomiméticos agonistas colinérgicos, tales como pilocarpina; (32) parasimpaticomiméticos inhibidores de colinesterasa, tales como piridostigmina; (33) simpatolíticos α -bloqueantes, tales como prazosina; simpaticolíticos β -bloqueantes, tales como atenolol; (35) simpatomiméticos agonistas adrenérgicos, tales como albuterol y dobutamina; (36) agentes cardiovasculares, tales como el ácido acetilsalicílico; (37) antianginosos β -bloqueantes, tales como atenolol y propranolol; (38) antianginosos antagonista del calcio, como por ejemplo, nifedipina y verapamilo; (39) antianginosos, tales como nitratos, dinitrato de isosorbida (ISDNT); (40) antiarrítmicos glucósidos cardíacos, tales como digoxina; (41) antiarrítmicos de clase I, tales como lidocaína, mexiletina, phenytom, procainamida, quinidina y; (42) antiarrítmicos de clase II, tales como atenolol, metoprolol, propranolol, timolol y; (43) antiarrítmicos de clase III, tales como amiodaiona; (44) antiarrítmicos de clase IV, tales como diltiazem y verapamil; (45) antihipertensivos bloqueadores, tales como prazosina; (46) inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), como antihipertensivos, captopril y enalapril;

(47) antihipertensivos β -bloqueantes, como por ejemplo, atenolol, metoprolol, nadolol, propanolol y; (48) agentes antihipertensivos bloqueante de los canales de calcio, tales como diltiazem y nifedipina; (49) antihipertensivos adrenérgicos con actividad central, tales como clonidina y metildopa; (50) agentes antihipertensivos diuréticos, tales como amilorida, furosemida, hidroclorotiazida (HCTZ) y espironolactona; (51) antihipertensivos vasodilatadores periféricos, tales como hidralazina y minoxidil; (52) antilipémicos, tales como gemfibrozil y probucol; (53) antilipémicos secuestrante de ácidos biliares, tales como colestiramina; (54) antilipémicos inhibidores de la reductasa HMO-CoA, tales como lovastatina y pravastatina; (55) fármacos inotrópicos, tales como amrinona, dobutamina y dopamina; (56) fármacos inotrópicos glucósidos cardíacos, tales como digoxina; (57) agentes trombolíticos, tales como alteplasa (TPA), anistreplasa, estreptoquinasa y uroquinasa; (58) agentes dermatológicos, tales como colchicina, isotretinoína, metotrexato, minoxidil, tretinoína (ATRA); (59) agentes antiinflamatorios corticoesteroides dermatológicos, tales como betametasona y dexametasona; (60) antiinfecciosos antifúngicos, tales como anfotericina B, clotrimazol, miconazol, nistatina y; (61) antiinfecciosos antivirales, tales como el aciclovir;

(62) antineoplásicos, tales como fluorouracilo (5-FU); (63) agentes electrolíticos y renales, tales como lactulosa; (64) diuréticos de asa, como por ejemplo, furosemida; (65) diuréticos ahorradores de potasio, como triamtereno; (66) diuréticos de tiazida, como hidroclorotiazida (HCTZ); (67) agentes uricosúricos, tales como probenecid; (68) enzimas, tales como RNasa y DNasa; (69) enzimas trombolíticas, tales como alteplasa, anistreplasa, estreptoquinasa y uroquinasa; (70) antieméticos, tales como proclorperazina; (71) agentes antiinflamatorios gastrointestinales de salicilato, tales como sulfasalazina; (72) agentes antiulcerosos inhibidores del bombeo de ácidos gástricos, tales como omeprazol; (73) agentes antiulcerosos bloqueantes H2, tales como cimetidina,

famotidina, nizatidina, ranitidina y; (74) digestivos, tales como pancrelipase; (75) agentes procinéticos, tales como la eritromicina; (76) fentanilo; (77) agentes antianémicos hematopoyéticos, tales como eritropoyetina, filgrastim (G-CSF) y sargramostim (GM-CSF); (78) agentes de coagulación, tales como factores antihemofílicos 1-10 (AHF 1-10);

5 (79) anticoagulantes, tales como, la warfarina; (80) agentes trombolíticos de coagulación enzimática, tales como alteplasa, anistreplasa, estreptoquinasa y uroquinasa; (81) hormonas y modificadores hormonales, tales como bromocriptina; (82) abortivos, tales como metotrexato; (83) agentes antidiabéticos, tales como insulina; (84) anticonceptivos orales, tales como estrógeno y progestina; (85) anticonceptivos de progestina, tales como levonorgestrel y norgestrel; (86) estrógenos, tales como estrógenos conjugados, dietilestilbestrol (DES), estrógeno (estradiol, estrona, y estropipato); (87) agentes de fertilidad, como clomifeno, gonadotropina coriónica humana (GCH) y menotropinas; (88) agentes paratiroideos, tales como calcitonina; (89) hormonas de la pituitaria, tales como desmopresina, goserelina, oxitocina y vasopresina (ADH); (90) progestinas, tales como medroxiprogesterona, noretindrona y progesterona; (91) hormonas tiroideas, tales como levotiroxina; (92) agentes inmunobiológicos, tales como el interferón beta-1b y el interferón gamma-1b; (93) inmunoglobulinas, como por ejemplo, la globulina inmune IM, IMIG, IGIM y globulina inmune IV, IVIG, IGIV; (94) anestésicos locales de amidas, tales como lidocaína; (95) anestésicos locales de ésteres, como la benzocaína y procaína;

10 (96) agentes antiinflamatorios corticoesteroides musculoesqueléticos, tales como beclometasona, betametasona, cortisona, dexametasona, hidrocortisona y prednisona; (97) inmunosupresores antiinflamatorios musculoesqueléticos, tales como azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato; (98) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) musculoesqueléticos, tales como diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolac, y naproxeno; (99) miorelajantes, tales como baclofeno, ciclobenzaprina y diazepam; (100) miorelajante bloqueador neuromuscular inverso, tal como piridostigmina; (101) agentes neurológicos, tales como nimodipina, riluzol, tacrina, trazodona y ticlopidina; (102) anticonvulsivos, tales como carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína y ácido valproico; (103) anticonvulsivos, tales como barbitúricos, fenobarbital y primidona; (104) anticonvulsivos de benzodiazepina, tales como clonazepam, diazepam y lorazepam; (105) agentes antiparkinsonianos, tales como bromocriptina, levodopa, carbidopa y pergolida; (106) agentes antivértigo, tales como meclizina; (107) agonistas opiáceos, tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, metadona, tramadol y morfina;

20 (108) antagonistas de opiáceos, tales como naloxona; (109) agentes antiglaucoma β -bloqueantes, tales como timolol; (110) agentes antiglaucoma mióticos, tales como pilocarpina; (111) antiinfecciosos aminoglucósidos oftálmicos, tales como gentamicina, neomicina, tobramicina y; (112) antiinfecciosos de quinolona oftálmica, tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina y; (113) agentes antiinflamatorios de corticoesteroides oftálmicos, tales como la dexametasona y prednisolona; (114) fármacos oftálmicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como diclofenaco; (115) antipsicóticos, tales como clozapina, haloperidol, risperidona y; (116) ansiolíticos de benzodiazepina, sedantes e hipnóticos, tales como alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; (117) psicoestimulantes, tales como metilfenidato y pemolina; (118) antitusivos, tales como codeína; (119) broncodilatadores, tales como teofilina; (120) broncodilatadores agonistas adrenérgicos, tales como albuterol;

30 (121) agentes antiinflamatorios corticoesteroides respiratorios, tales como dexametasona; (122) antidotos, tales como flumazenil y la naloxona; (123) antagonistas de metales pesados/agentes quelantes, tales como penicilamina; (124) agentes disuasorios para el tratamiento de la drogadicción, como por ejemplo, disulfiram, naltrexona y nicotina; (125) los agentes de tratamiento de la abstinencia por drogadicción, tales como bromocriptina; (126) minerales, tales como hierro, calcio y magnesio; (127) los compuestos de vitamina B, tales como cianocobalamina (vitamina B₁₂) y niacina (vitamina B₃); (128) compuestos de vitamina C, tales como ácido ascórbico; (129) compuestos de vitamina D, tales como calcitriol, y (130) fármacos tipo histamina, tales como clorhidrato de betahistina.

B - AGENTES DE ENMASCARAMIENTO DEL SABOR

45 Las micropartículas, cuando se desea, también pueden contener uno o más agentes de enmascaramiento del sabor. Los agentes ejemplares de enmascaramiento del sabor incluyen, sin limitación, (1) alcoholes de azúcar, por ejemplo, isomalt, maltitol, sorbitol, xilitol, manitol, eritritol, lactitol, y glicerol (2) azúcares, por ejemplo, sacarosa, glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertido, fructosa y polidextrosa. (3) celulosa, (4) sacarina y sus diversas sales, tales como la sal sódica o la sal de calcio; (S) ácido ciclaínico y sus diversas sales, tales como la sal de sodio, (6) edulcorantes dipéptidos, por ejemplo, aspartamo, alitamo y neotame, (7) compuestos de dihidrochalcona, (8) glicirricina, (9) estevia rebaudiana (Stevioside), ésteres de hidroxiguaiacol (10) taumatina, (11) dihidroflavinol, (12) ésteres de hidroxiguayacol, (13) gem-diaminas de ácido L-amino-dicarboxílico, (14) amidas de éster de ácido L-aminodicarboxílicos de ácido amino-alquenoico, y (15) edulcorantes sintéticos, por ejemplo, acesulfamo de potasio, sucralosa, 2,2-dióxido de 3,6-dihidro-6-metil-1-1,2,3-oxathiazii-4-ona y sales de los mismos.

C - AGENTES SABORIZANTES

55 Las micropartículas, cuando se desee, también pueden contener uno o más agentes saborizantes. Agentes saborizantes ejemplares incluyen, sin limitación, (1) agentes saborizantes naturales y sintéticos, por ejemplo, mentas (por ejemplo, menta y menta verde), mentol, vainilla artificial, vainillina, etil-vainillina, canela, alcohol cinamílico, cinamato de metilo, cinamato de etilo, benzoato de metilo, clavo, clorofila, aceite de eucalipto, jengibre, regaliz, gluconato de cobre (retsyn), timol y gaulteria, (2) aceites de cítricos, incluidos limón, naranja, lima, pomelo, yuzu,

sudachi y (3) esencias de frutas, incluidas manzana, pera, melocotón, uva, arándano, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, plátano, melón, albaricoque, ume, moras, frutas tropicales, mango, mangostán, granada, papaya, sandía, y así sucesivamente.

5 Los agentes saborizantes pueden también proporcionar una sensación refrescante en la boca. Por ejemplo, los agentes refrescantes útiles incluyen el mentol, xilitol, mentano, mentona, cetales, cetales de mentona, cetales de glicerina de mentona, p-mentanos sustituidos, carboxamidas acíclicos, ciclohexanamidas sustituidos, carboxamidas de ciclohexano sustituidas, ureas y sulfonamidas sustituidas, mentanolos sustituidos, derivados de hidroximetilo e hidroximetilo de p-mentano, 2-mercapto-ciclo-decanona, 2-isopropanil-5-metilciclohexanol, ácidos hidroxicarboxílicos con átomos de carbono, 2-6 ciclohexanamidas, acetato de mentilo, lactato de mentilo, salicilato de mentilo, N-2,3-trimetil-2-isopropyl-butanamida (WS-23), N-etil-p-menmano-3-carboxamida (WS-3), succinato de mentilo, 3,1-metoxipropano 1,2-diol, entre otros.

D – PRODUCTOS NUTRACÉUTICOS, COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y PROBIÓTICOS

15 Las micropartículas también pueden contener uno o más productos nutracéuticos, complementos alimenticios y probióticos. Los agentes ejemplares incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, fitoquímicos, glucosamina, metilsulfonilmetano, condroitina, Ruscus, bromelina, boswellina, carnitina, ácido hidroxicitrico, quitosano, acetil-L-carnitina, fosfatidilserina, huperzina-A, S-adenosilmetiona, vinceptina, DMAE, lecitinas, ginseng, ashwagandha, ipriflavona, NADH, malato de magnesio, y D-ribosa; minerales, tales como calcio, yodo, magnesio, zinc, hierro, selenio, manganeso, cromo, cobre, cobalto, molibdeno y fósforo; vitaminas, tales como la vitamina C (ácido ascórbico), vitamina A, vitamina B3, vitamina D (ergocalciferol), vitamina E (dl-alfa-tocoferol), tiamina (vitamina B-1), riboflavina (vitamina B-2), niacina, piridoxina (vitamina B-6), cianocobalamina (vitamina B-12), ácido fólico, biotina, ácido pantoténico y vitamina K;

25 ácidos grasos, tales como los ácidos grasos insaturados omega-3 (ácido gama-linoleico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y similares); aceites, tales como aceite de borraja, aceite de canola de alto contenido en carotenoides, aceite de semillas de lino y mezclas de los mismos; ácidos nucleicos, tales como ADN y ARN; aminoácidos esenciales, tales como triptófano, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, valina, leucina e isoleucina; aminoácidos no esenciales, tales como alanina, arginina, ácido aspártico, cistina y cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, prolina y la hidroxiprolina, serina, taurina, tirosina y similares; enzimas, tales como bromelina, papaína, amilasa, celulasa y coenzima Q; microorganismos (por ejemplo, bacterias, tales como *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus plantarum* y *Streptococcus faecium*; algas de fuentes, tales como *Spirulina* y *Chlorella*); antioxidantes y fitoquímicos, tales como antocianósidos, carotenoides, bioflavonoides, glutatión, catequinas, isoflavonas, licopeno, ginsenósidos, picnogenol, alcaloides, fitoesteros de pygeum, sulforafano, resveratrol y extracto de semilla de uva y alimentos que contienen ésteres de estanol, como benecol; productos de soja; lecitina; e ingredientes botánicos, tales como extractos de hierbas y extractos de plantas.

E - AGENTES COSMÉTICOS

35 Las micropartículas también pueden contener uno o más agentes cosméticos. Los agentes cosméticos ejemplares incluyen, por ejemplo, cremas hidratantes, emolientes, cargas, colorantes, perfumes o fragancias, acondicionadores de la piel y suavizantes (por ejemplo, urea), vitaminas, fotoprotectores (por ejemplo, filtros solares, tales como el ácido p-dimetilaminobenzoico o p-aminobenzoato de glicerilo), anti-transpirantes, antioxidantes, materiales antiarrugas, así como cualesquiera otros materiales adecuados para aplicaciones tópicas; agentes queratolíticos, tales como ácido salicílico; agentes para el tratamiento de acné, tales como peróxido de benzoilo o azufre; perfumes, y similares, alcohol bencílico, EDTA disódico, lecitina hidroxilada, diéster alcoxilado, polisorbato 80, polisorbato 65 y clorhidrato de procaína.

F - AGENTES AGRÍCOLAS

45 Las micropartículas también pueden contener uno o más agentes agrícolas. Agentes agrícolas de ejemplo incluyen, por ejemplo, (1) plaguicidas, tales como reguladores del crecimiento, inhibidores de la fotosíntesis, inhibidores de pigmentos, disruptores mitóticos, inhibidores de la biosíntesis de lípidos, inhibidores de la pared celular y disruptores de la membrana celular; (2) los insecticidas, tales como ésteres de ácido fosfórico, tales como azinfos-etilo, azinfos-metilo, 1-(4-clorofenil)-4-(O-etil, S-propil)-fosforiloxipirazol, clorpirifos, cumafos, demeton, demeton-S- metilo, diazinone, diclorvos, dimetoato, etoprofos, etrimfos, fenitrotión, penthion, heptenofos, paratión, paiathion-metilo, fosalona, foxim, pirimifos-etil, pirimifos-metilo, piofenofos, protbiofbs, sulfprofos, triazofos y tricloforon; (3) carbamatos, tales como aldicarb, bendiocarb, carbamato de 2-(1-metilpropil)fenilmetilo, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarilo, carbofuxan, carbosulfan, cloethocatb, isoprocarb, metomil, oxamil, pirimicarb, promecarb, propoxur y tiodicarb; (4) piretroides, tales como aletrina, alfametrina, bioresmetrina, bifentrina, oycloprotrina, ciflutrina, decametrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, 2,2-dimetil-3-(2-cloro-2-trifluoro-metilvinil)-ciclopropanocarboxilato de alfa-ciano-3-fenil-2-metilbencilo, fenpropatrina, fenflutrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, permetrina, resmetrina y tralometrina; (5) nitroimines y nitrometilenos, tales como 1-[(6-cloro-3-piridinil) metil]-4,5-dihidro-N-nitro-1H-imidazol-2-amina (imidacloprid); (6) herbicidas, tales como sales alcanolámnicas de dinitro-o-sec-butilfenol, éteres butílicos de propilenglicol de ácido 2-(2,4,5-triclorofenoxi)propanóico, ácido fenoxiacético clorado y sales o

ésteres de los mismos, sales de ácido 4-amino-3,5,6-dicloropicalínico; (7) fungicidas, tales como 3a, 4,7,7a-tetrahidro-2-[[triclorometil] tio] LH-isoindol-1,3(2H)-diona, 3a, 4,7,7a-tetrahidro 2-[[1,1,2,2-tetracloro-etil]tio]-IH-isoindol-1,3(2H)-diona, 2,4, S, 6-tetracloro-1,3-bencenodicarbonitrilo y metil-ditiocarbato de sodio; (8) destilados de petróleo agrícolas, incluidos aceites minerales ligeros y naftalatos, y similares.

- 5 La cantidad de agente o agentes activos incluidos en las micropartículas dependerá del uso previsto de las micropartículas. Se entiende que la elección del agente o los agentes y la cantidad de agente o agentes incluida dentro de las micropartículas está dentro del nivel de experiencia en la técnica

Se entiende que las micropartículas de la invención se pueden usar para administrar un microorganismo, por ejemplo, bacterias, a un sujeto. El microorganismo puede ser todavía viable. En ciertos modos de realización, es posible ajustar las condiciones de, por ejemplo, las condiciones de secado por pulverización, de modo que al menos el 50%, 60%.70%, 80%, 90% o el 95% de los microorganismos permanezcan viables después de secado por pulverización.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos que se dan solo con propósito de ilustración y sin ninguna intención de limitar el alcance de la presente invención.

15 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1 - micropartículas que contienen tramadol o cafeína

Este ejemplo describe la síntesis y caracterización de micropartículas que contienen 16,5% (p/p) de tramadol o 16,5% (p/p) de cafeína.

20 Las micropartículas se produjeron de la siguiente manera. El excipiente CONTRAMID® obtenido de Labopharm, Inc. (Laval, Canadá) se dispersó en tampón de fosfato 0,2 M, pH 6,8 a 8 mediante mezclado de alto cizallamiento (1800 r/min) usando un mezclador MPS50 Turbo (Robot® Coupe, Jackson, MS) a 40-45 °C durante aproximadamente 15 min para dar una dispersión final que tiene una concentración del 10% (p/p). Se solubilizó KOLLIDON VA-64 Fine obtenido de BASF (Nueva Jersey) en agua, a temperatura ambiente, con agitación vigorosa usando una barra de agitación durante 10 min para dar una concentración final de KOLLIDON VA-64 Fine del 20% (p/p) . Se añadió el principio activo, por ejemplo, tramadol HCl (véase TABLA 1) o cafeína (véase TABLA 2) a la solución acuosa de KOLLIDON VA-64 Fine para dar la carga de fármaco apropiada. La solución que contiene KOLLIDON VA-64 Fine y el principio activo, se añadió luego gradualmente (aproximadamente de 20 a 23 min) a la solución que contiene el excipiente CONTRAMID mediante mezclado de alto cizallamiento (1800 rpm) usando un mezclador MPS50 Turbo (Robot® Coupe, Jackson, MS) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se mantuvo en reposo magnético durante la noche lista para secado por pulverización.

La mezcla resultante se secó después en un secador mini Spray Dryer B-290 (BÜCHI Labortechnik AG, Suiza) que funciona con corriente de aire y corriente de producto paralelas. El aire introducido a través de la entrada de aire tenía una temperatura de 190 °C. La temperatura de salida y la presión eran 85-90 °C y 12 bar, respectivamente. Las micropartículas resultantes se recogieron y se caracterizaron.

35 La composición de la solución secada por pulverización para producir las partículas que contienen tramadol se describe en la TABLA 1, en la que la proporción de almidón reticulado de alto contenido en amilosa (CONTRAMID): KOLLIDON VA-64 Fine era aproximadamente 60:40.

TABLA 1

Composición	Peso (g)
CONTRAMID	46,8
KOLLIDON VA-64 Fine	31,3
Tramadol HCl	15,5
Tampón de fosfato 0,2 M	420,8
Agua	124,6

40 Después del secado por pulverización, se contempla que la proporción de almidón reticulado de alto contenido en amilosa: KOLLIDON VA-64 Fine es aproximadamente 60:40.

La composición de la solución secada por pulverización para producir las partículas que contienen cafeína se describe en la TABLA 2, donde la proporción de almidón reticulado de alto contenido en amilosa (CONTRAMID): KOLLIDON VA-64 Fine era aproximadamente 60:40.

TABLA 2

Composición	Peso (g)
CONTRAMID	46,8
KOLLIDON VA-64 Fine	31,3
Cafeína	15,5
Tampón de fosfato 0,2 M	420,8
Agua	124,6

Después del secado por pulverización, se contempla que la proporción de almidón reticulado de alto contenido en amilosa: KOLLIDON VA-64 Fine es aproximadamente 60:40.

5 Las micropartículas resultantes que contienen tramadol o cafeína se caracterizaron luego por microscopía de barrido electrónico (SEM) (JSM-840, JEOL, Tokio, Japón) para la caracterización de la microestructura. Se fijaron muestras en polvo de microesferas en los trozos de muestra con adhesivo líquido, y luego se recubrieron con una fina capa de oro usando pulverización por haz iónico. El polvo recubierto a continuación se examinó mediante SEM a una tensión de aceleración de 15 kV. Las imágenes SEM fueron tomadas y analizadas visualmente para determinar las propiedades microestructurales de los productos microencapsulados secados por pulverización.

10 Las micropartículas resultantes que contienen tramadol y cafeína tenían un diámetro medio de aproximadamente 1 nm hasta aproximadamente 200 μm , teniendo la mayor parte (es decir, más del 50%) de las partículas un diámetro medio en el intervalo de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 50 μm . Una imagen de tramadol ejemplar que contiene micropartículas tomadas por SEM se muestra en la **FIGURA 2**. Una vista en sección transversal de tramadol ejemplar que contiene micropartículas se muestra en la **FIGURA 3**, lo que demuestra que las micropartículas eran huecas.

15 Las micropartículas tenían una eficacia de carga tanto para el tramadol como la cafeína superior al 90%. Las concentraciones finales de tramadol HCl y cafeína fueron aproximadamente del 16% (p/p).

20 Además, la cinética de liberación de los agentes activos de las micropartículas se midió mediante un analizador de disolución (VANKEL10-1600, VK 700 de Varian) a una velocidad de agitación de 100 rpm. Tres muestras de 1,5 g de cada lote de micropartículas secadas por pulverización se analizaron usando 900 ml de medio de disolución (agua) mantenida a 37 °C. Una alícuota del medio de liberación (S ml) se retiró en los siguientes intervalos de tiempo (0,2S, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas) y después se analizó. Una cantidad equivalente de medio de disolución reciente, que se precalentó a 37 °C se reintrodujo en el baño de disolución de 900 ml. Las muestras recogidas a continuación se analizaron para determinar el contenido de cafeína o tramadol por HPLC. Los resultados se resumen en la **FIGURA 4**.

25 La **Figura 4** muestra que tanto el tramadol como la cafeína se liberaron con una cinética de liberación similar con aproximadamente el 50 al 60% del principio activo liberado en 2 horas, aproximadamente el 60 al 80% del principio activo liberado en 3 horas, aproximadamente el 70 al 90% del principio activo liberado en horas, más de aproximadamente el 80% del principio activo liberado en 6 horas y más de aproximadamente el 90% del principio activo liberado en 8 horas.

30 La liberación del fármaco en presencia/ausencia de α -amilasa se midió usando el mismo analizador de disolución (Vankel 10-1600, VK 700) a una velocidad de agitación de 100 rpm. Tres muestras de 1,5 g de micropartículas de cada lote de micropartículas secadas por pulverización se analizaron usando 900 ml de medio de disolución (tres baños con agua y otros tres baños que contienen 5000 unidades/l de α -amilasa) a 37 °C. Se retiró una parte alícuota del medio de liberación (5 ml) en los siguientes intervalos de tiempo (0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas) y después se analizaron. Una cantidad equivalente de medio de disolución fresco, que se precalentó a 37 °C se reintrodujo en el baño de disolución de 900 ml. Las muestras recogidas a continuación se analizaron para el contenido de tramadol por HPLC.

35 Los resultados mostrados en la **FIGURA 5** muestran que las micropartículas de la invención son sustancialmente resistentes a la α -amilasa ya que los perfiles de liberación en el agua y el agua que contiene α -amilasa fueron sustancialmente los mismos. La velocidad de liberación de tramadol a partir de los micropartículas, en todo caso, fue un poco más lenta en presencia de amilasa que en ausencia de amilasa.

Ejemplo 2 - Micropartículas que contienen Tramadol con una alta capacidad de carga

Este ejemplo describe la síntesis y caracterización de micropartículas que contienen 50% (p/p) de tramadol.

45 Las micropartículas que contienen tramadol se produjeron esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 excepto en que se combinaron las diferentes cantidades de cada uno de los ingredientes iniciales antes del secado por pulverización y en la mezcla también se omite KOLLIDON VA-64 Fine. Los pesos de los diversos materiales iniciales se indican en la TABLA 3.

TABLA 3

Composición	Peso (g)
CONTRAMID	1.038,5
Tramadol HC1	1.038,5
Tampón de fosfato 0,2 M	446,5
Agua	15.303,5

5 El excipiente CONTRAMID® obtenido de Labopharm, Inc. (Laval, Canadá) se dispersó en tampón de fosfato de pH 6,8 a 8 mediante mezclado de alto cizallamiento (1800 rpm) sujetando el mezclador Robot Coupe MP 550 Turbo a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 15 min para dar una mezcla que contiene el 10% (p/p) de excipiente CONTRAMID®. A continuación se le añadió Tramadol a la dispersión a base de excipiente CONTRAMID® con agitación. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente para permitir la hidratación completa.

10 Al día siguiente, la dispersión a base de excipiente CONTRAMID® que contiene Tramadol se calentó a 55 °C antes de añadirla a la secadora por pulverización.

15 Las micropartículas resultantes se caracterizan por SEM, los resultados de los cuales se muestran en la Figura 6. Además, la cinética de liberación in vitro se midió como se describe en el Ejemplo 1 (el medio de disolución fue agua exenta de amilasa). Los resultados se muestran en la FIGURA 7, en el que de aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 90% del tramadol se liberó en 30 min, de aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 95% del tramadol se liberó en 1 hora, y de aproximadamente el 90% hasta aproximadamente el 100% del tramadol se liberó en 2 horas.

Ejemplo 3 - Micropartículas que contienen agentes con bajo punto de fusión

Este ejemplo describe un procedimiento de incorporación de un agente insoluble en agua con un bajo punto de fusión, por ejemplo, mentol, en micropartículas.

20 El excipiente CONTRAMID® de Labopkann, Inc. (Laval, Canadá) se dispersó en tampón de fosfato de pH 6,8 a 8 mediante mezclado de alto cizallamiento (1.800 rpm) usando un mezclador MP5S0 Turbo (Robot® Coupe, Jackson, MS) a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 15 minutos para dar una mezcla que contiene el 10% (p/p) excipiente CONTRAMID®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente para permitir la hidratación completa.

25 Al día siguiente, el agente activo (mentol, punto de fusión de aproximadamente 42 °C) se fundió por calentamiento a aproximadamente 55 °C y se añadió a la mezcla de excipiente CONTRAMID® y se mezcló posteriormente durante 5 a 10 min utilizando el mezclador Robot® Coupe MP550 Turbo (12.000 rpm) (Robot® Coupe, Jackson, MS) para formar una emulsión blanca lechosa. Opcionalmente, un agente tensioactivo, como, Tween® 20 o Tween® 80, se podría añadir para mejorar la estabilidad de la emulsión. La emulsión se mezcló entonces continuamente a
30 aproximadamente 50 °C a 70 °C antes de secarla con un secador por pulverización, como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4 - Micropartículas que contienen agentes con alto punto de fusión

Este ejemplo describe el procedimiento de incorporación de un agente insoluble en agua con un alto punto de fusión, tal como la vainillina, en micropartículas.

35 El excipiente CONTRAMID® obtenido de Labopharm, Inc. (Laval, Canadá) se dispersó en tampón de fosfato de pH 6,8 a 8 mediante mezclado de alto cizallamiento (1800 rpm) usando un mezclador MP550 Turbo (Robot® Coupe, Jackson, MS) a aproximadamente 55 °C durante aproximadamente 15 min para dar una mezcla que contiene el 10% (p/p) de excipiente CONTRAMID®. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente para permitir la hidratación completa.

40 Al día siguiente, el agente activo (vainillina, punto de fusión de aproximadamente 85 °C) se disolvió en un agente de dispersión adecuado (a saber, aceite mineral o aceite de ricino) y se calentó a 55 °C. La solución oleosa se añadió luego a la mezcla de excipiente CONTRAMID® mediante mezclado de alto cizallamiento (12.000 rpm) usando un mezclador MP550 Turbo (Robot® Coupe, Jackson, MS) para formar una emulsión blanca lechosa. Opcionalmente, un agente tensioactivo, tal como, Tween® 20 o Tween® 80, se podría añadir a la emulsión con el fin de mejorar la
45 estabilidad de la emulsión. La emulsión se mezcló continuamente a aproximadamente 70 °C antes de secarla por pulverización, como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5 - Micropartículas de Contramid® que contienen un agente probiótico

Este ejemplo describe la preparación y caracterización de micropartículas a base de excipiente Contramid® que contienen un agente probiótico, *Lactobacillus rhamnosus* HA-I 11, a un nivel de concentración de $8,5 \times 10^9$ ufc/ml.

Lactobacillus rhamnosus es una bacteria probiótica que puede ralentizar o inhibir el crecimiento de bacterias nocivas en el intestino. A menudo se usa como conservante natural en el yogur y otros productos lácteos para extender el periodo de validez.

Las micropartículas que contienen el agente probiótico se produjeron esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. El excipiente CONTRAMID® se dispersó inicialmente en tampón de fosfato de pH 6,8 a 8 mediante mezclado de alto cizallamiento (1800 rpm) usando un mezclador MPS50 Turbo (Robot® Coupe, Jackson, MS) a 40-45 °C durante aproximadamente 15 min para dar una dispersión final con una concentración del 10% (p/p). KOLLIDON VA-64 Fine obtenido de BASF (Nueva Jersey) se solubilizó en agua, a temperatura ambiente, con agitación vigorosa durante 10 min para dar una concentración final de KOLLIDON VA-64 Fine del 20% (p/p). La solución KOLLIDON VA-64 se mezcló luego con la dispersión de CONTRAMID <16> y la dispersión se enfrió luego a una temperatura en el intervalo de 6 °C - 12 °C mediante la circulación de agua fría (4 °C) a través de la camisa del envase. La suspensión probiótica, a continuación, se añadió a la dispersión a base de CONTRAMID® bajo poca agitación. Los pesos de los diversos materiales iniciales se indican en la TABLA 4.

TABLA 4

Composición	Peso (g)
CONTRAMID®	960
KOLLIDON VA-64	400
Suspensión de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HA-111 ($8,5 \times 10^9$ cfu/ml)	9000
Tampón de fosfato 0,2 M	347
Agua	11893

La dispersión se mezcló de forma continua a aproximadamente 7 °C antes del secado por pulverización, como se describe en el Ejemplo 1. La temperatura de entrada del aire fue de 180 °C, y la temperatura de salida del aire era o 60 °C o 80 °C.

Una imagen de la cepa bacteriana *Lactobacillus rhamnosus* tomada por SEM se muestra en la **FIGURA 8**, y una imagen de las micropartículas secadas por pulverización resultantes también tomada por SEM se muestra en la **FIGURA 9**. Se cree que las bacterias fueron encapsuladas en micropartículas a base de excipiente CONTRAMID® después de secado por pulverización en vista de la ausencia de barras en la **FIGURA 9**.

El rendimiento (unidades formadoras de colonias [ufc]) de bacterias supervivientes presentes en las micropartículas después del secado por pulverización se resume en la Tabla 5.

TABLA 5

Temperatura del aire de salida (°C)	ufc inicial antes del secado por pulverización	ufc después del secado por pulverización	Supervivencia bacteriana (%) después del secado
60 °C	$8,5 \times 10^9$	$8,5 \times 10^9$	≥95
80 °C	$8,5 \times 10^9$	2×10^9	23,5

De la TABLA 5, la tasa de supervivencia del *Lactobacillus rhamnosus* después del secado por pulverización fue superior al 95% a 60 °C y aproximadamente el 23,5% a 80 °C.

Se contempla que se puedan introducir otras cepas bacterianas en las micropartículas de acuerdo con la invención, por ejemplo, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus plantarum*, *Staphylococcus faecium*, y similares.

Ejemplo 6 - Micropartículas CONTRAMID® que contienen productos a base de hierbas

Este ejemplo describe la preparación y caracterización de micropartículas a base de excipiente CONTRAMID® que contienen un producto a base de hierbas.

Las micropartículas que contienen una combinación de extractos de plantas se produjeron esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. El excipiente CONTRAMID® se dispersó primero en tampón de fosfato 0,2 M, pH 6,8 a 8, mediante mezclado de alto cizallamiento (1800 rpm) usando un mezclador MPS50 Turbo (Robot® Coupe, Jackson,

MS) a 40-45 °C durante aproximadamente 15 min para dar una dispersión final con una concentración del 10% (p/p). Una mezcla de extractos de hierbas se suspendió en tampón de fosfato 0,2 M, pH 6,8, que contiene el 0,25% (p/v) de lecitina de soja y se mantuvo con agitación suave durante la noche para evitar la sedimentación de las partículas. La suspensión de combinación de hierbas se añadió entonces a la dispersión de CONTRAMID® con agitación.

- 5 Los pesos de los diversos materiales iniciales se indican en la TABLA 6.

TABLA 6

Composición	Peso (g)
CONTRAMID®	750
Lecitina de soja	10
Combinación de hierbas	750
Tampón de fosfato 0,2 M	333
Agua	11417

La dispersión se mezcló de forma continua a temperatura ambiente antes de secarla por pulverización, como se describe en el Ejemplo 1. La temperatura de entrada del aire era de 190 °C y la temperatura de salida del aire era de 70 °C.

- 10 Las micropartículas resultantes del secado por pulverización dieron como resultado un polvo fino que fue fácilmente dispersable en agua a diferencia de la combinación de hierbas inicial que no era fácilmente dispersable en agua. Las micropartículas también dieron como resultado un enmascaramiento significativo del sabor y del olor de la combinación de hierbas inicial, haciéndola más agradable para el consumo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir micropartículas que estabilizan y/o controlan la liberación de un agente dispuesto en su interior, comprendiendo el procedimiento
- 5 (A) proporcionar una solución que comprende una mezcla del 5% p/p al 20% p/p de almidón reticulado de alto contenido en amilosa y el agente que se va a liberar; y
- (B) secar por pulverización la mezcla de la etapa (a) en un secador por pulverización para producir micropartículas que tienen un diámetro medio de 1 μm a 200 μm .
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las micropartículas tienen un diámetro medio en el intervalo de 5 μm a 200 μm , de 5 μm a 150 μm , de 1 μm a 100 μm , de 10 μm a 100 μm , de 1 μm a 50 μm , de 1 μm a 40 μm , de 1 μm a 30 μm , de 2 μm a 50 μm , de 3 μm a 50 μm , de 4 μm a 50 μm , o de 5 μm a 50 μm .
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la mezcla proporcionada en la etapa (a) comprende del 7% p/p al 15% p/p de almidón reticulado de alto contenido en amilosa.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el agente comprende del 5% al 50% (p/p) de las micropartículas producidas en la etapa (b).
- 15 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el agente que se va a liberar comprende del 10% al 45% (p/p), del 15% al 40% (p/p), del 15% al 35% (p/p) o del 20% al 35% (p/p) de las micropartículas producidas en la etapa (b).
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -5, en el que la mezcla proporcionada en la etapa (a) se crea mediante el mezclado de la solución que comprende el almidón reticulado de alto contenido en amilosa y el agente a una temperatura en el intervalo de 15 $^{\circ}\text{C}$ a 70 $^{\circ}\text{C}$.
- 20 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la temperatura está en el intervalo de 30 $^{\circ}\text{C}$ a 60 $^{\circ}\text{C}$.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que, en la etapa (a), el agente se funde antes del mezclado con el almidón reticulado de alto contenido en amilosa.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que, en la etapa (a), el agente se mezcla con un agente dispersante antes del mezclado con el almidón reticulado de alto contenido en amilosa.
- 25 10. El procedimiento de la reivindicación 8 o 9, en el que, en la etapa (a), la solución comprende además un agente tensioactivo.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el agente tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos y sales, glicéridos y ésteres de los mismos, ésteres de sorbitán, polisorbatos, estearatos de polioxietileno, poloxámeros y dodecilsulfato de sodio.
- 30 12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que, en la etapa (a), la solución comprende además un agente reductor de la viscosidad.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el agente reductor de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en un polímero lineal soluble en agua, un copolímero lineal soluble en agua y un poliol.
- 35 14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el agente reductor de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en un copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, polivinilpirrolidona, propilenglicol, sorbitol y manitol.
15. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el agente reductor de viscosidad es un copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo.
16. Una composición de micropartícula que comprende:
- 40 una pluralidad de micropartículas, producidas de acuerdo con un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende del 35% (p/p) al 70% (p/p) de almidón reticulado de alto contenido en amilosa, un agente de liberación de las micropartículas y un agente reductor de viscosidad en el que las micropartículas tienen un diámetro medio en el intervalo de 1 μm a 200 μm .
- 45 17. La composición de la reivindicación 16, en la que las micropartículas tienen un diámetro medio en el intervalo de 5 μm a 200 μm , de 5 μm a 150 μm , de 1 μm a 100 μm , de 10 μm a 100 μm , de 1 μm a 50 μm , de 1 μm a 40 μm , de 1 μm a 30 μm , de 2 μm a 50 μm , de 3 μm a 50 μm , de 4 μm a 50 μm , o de 5 μm a 50 μm .
18. La composición de la reivindicación 16, en la que el agente reductor de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en un polímero lineal soluble en agua, un copolímero lineal soluble en agua y un poliol,

19. La composición de la reivindicación 16, en el que el agente reductor de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polivinilpirrolidona, propilenglicol, sorbitol y manitol.
20. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, en la que las micropartículas están sustancialmente exentas de pectina.
- 5 21. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 16-20, en la que las micropartículas son sustancialmente resistentes a la degradación por α -amilasa.
22. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 16-21, en la que el agente comprende del 5% al 50% (p/p) de las micropartículas.
- 10 23. La composición de la reivindicación 22, en la que el agente comprende del 10% al 45% (p/p), del 15% al 40% (p/p), del 15% al 35% (p/p), o del 20% al 35% (p/p) de las micropartículas.

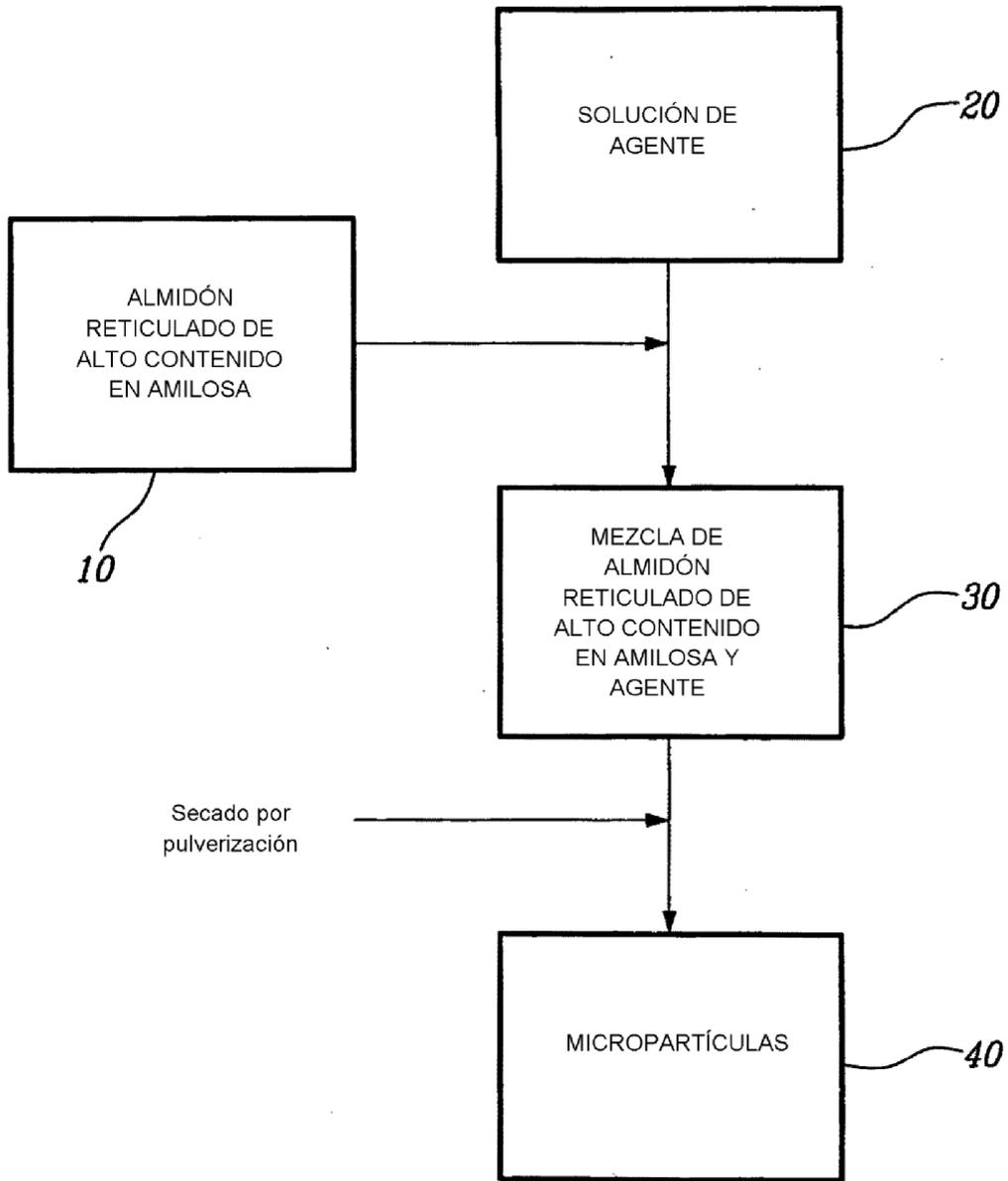


Fig. 1

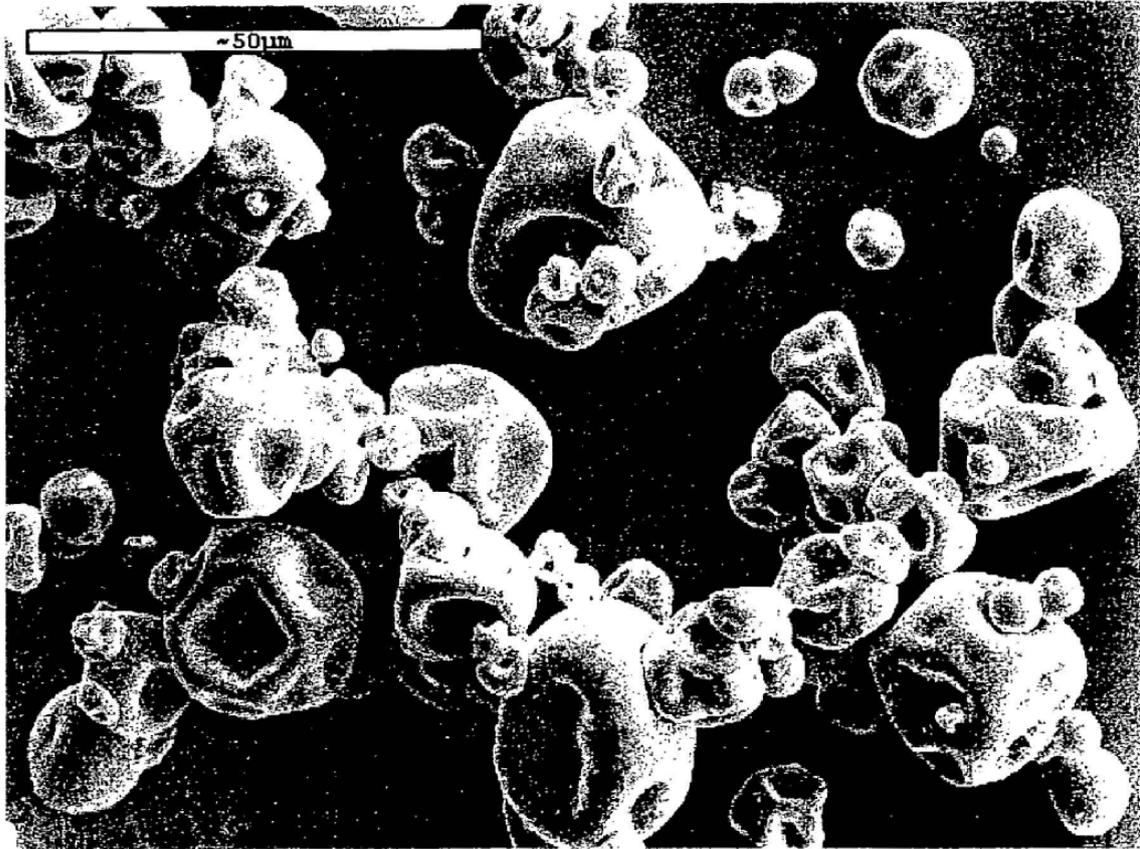


FIG. 2



FIG. 3

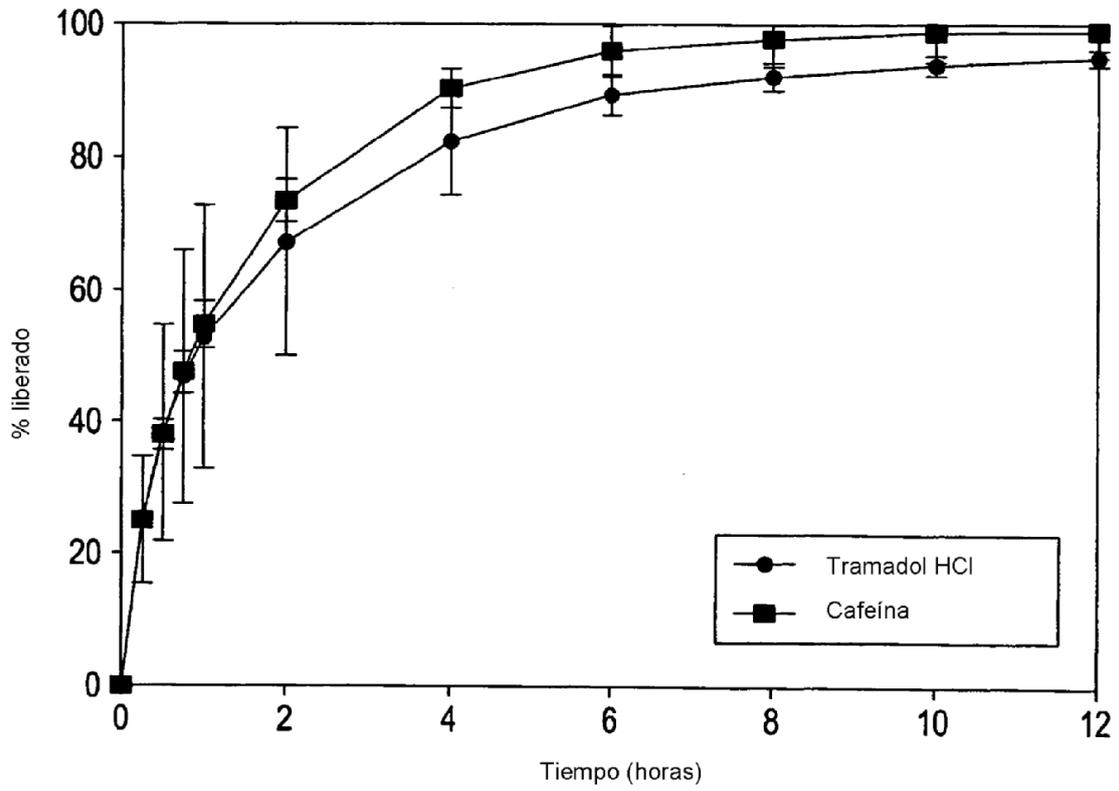


Fig. 4

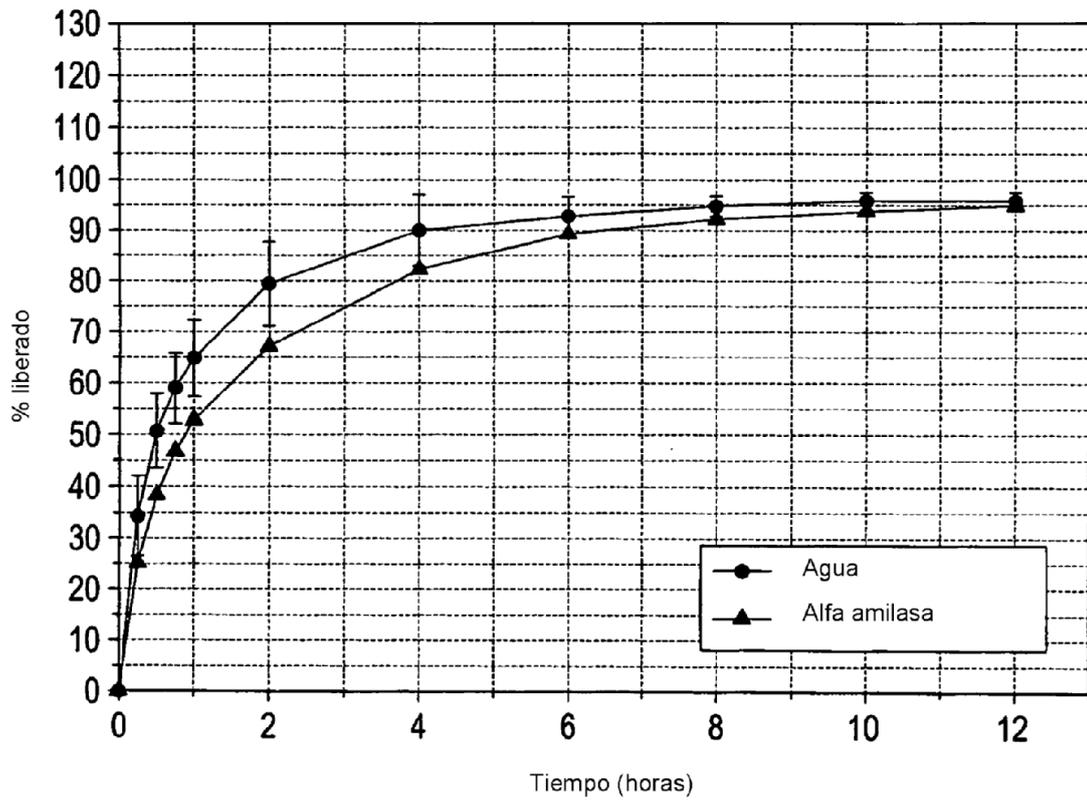
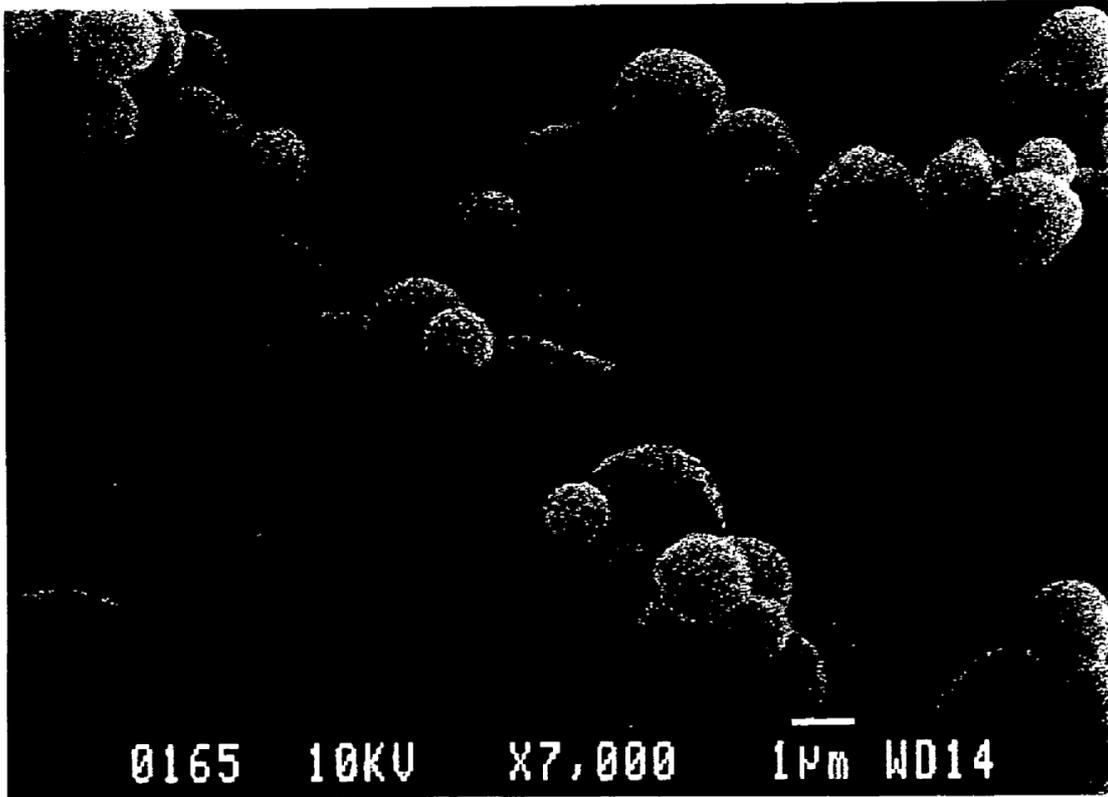


FIG. 5



FEI . 6

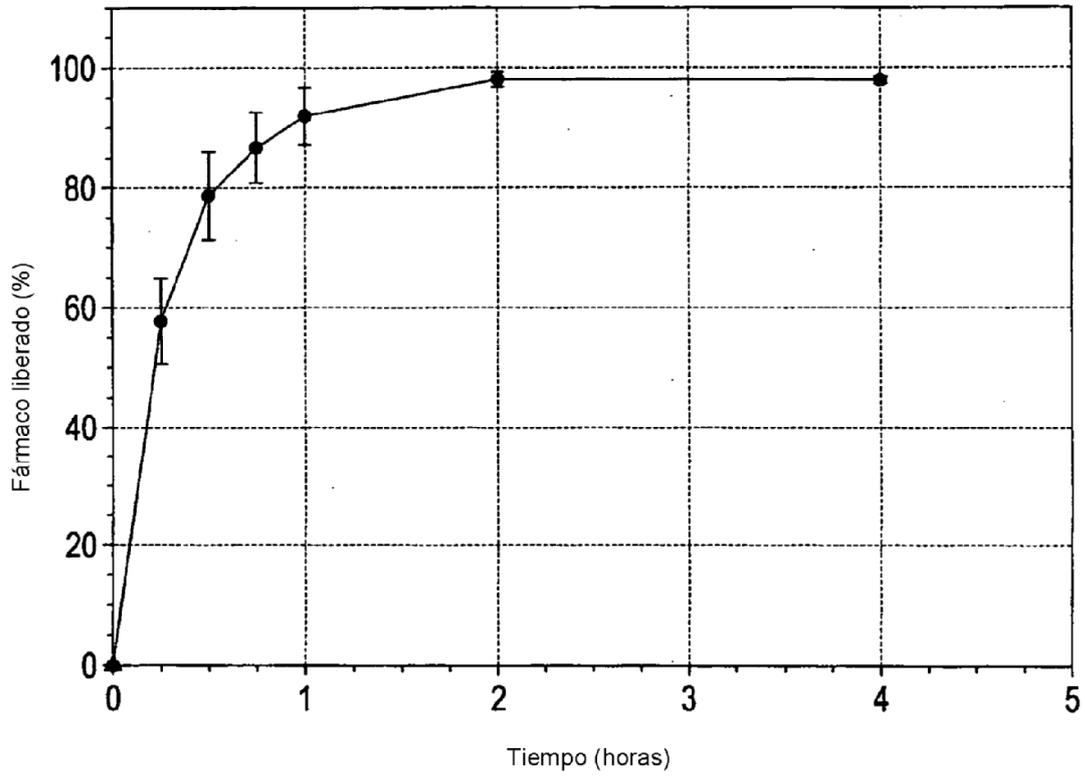
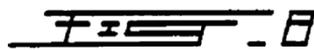
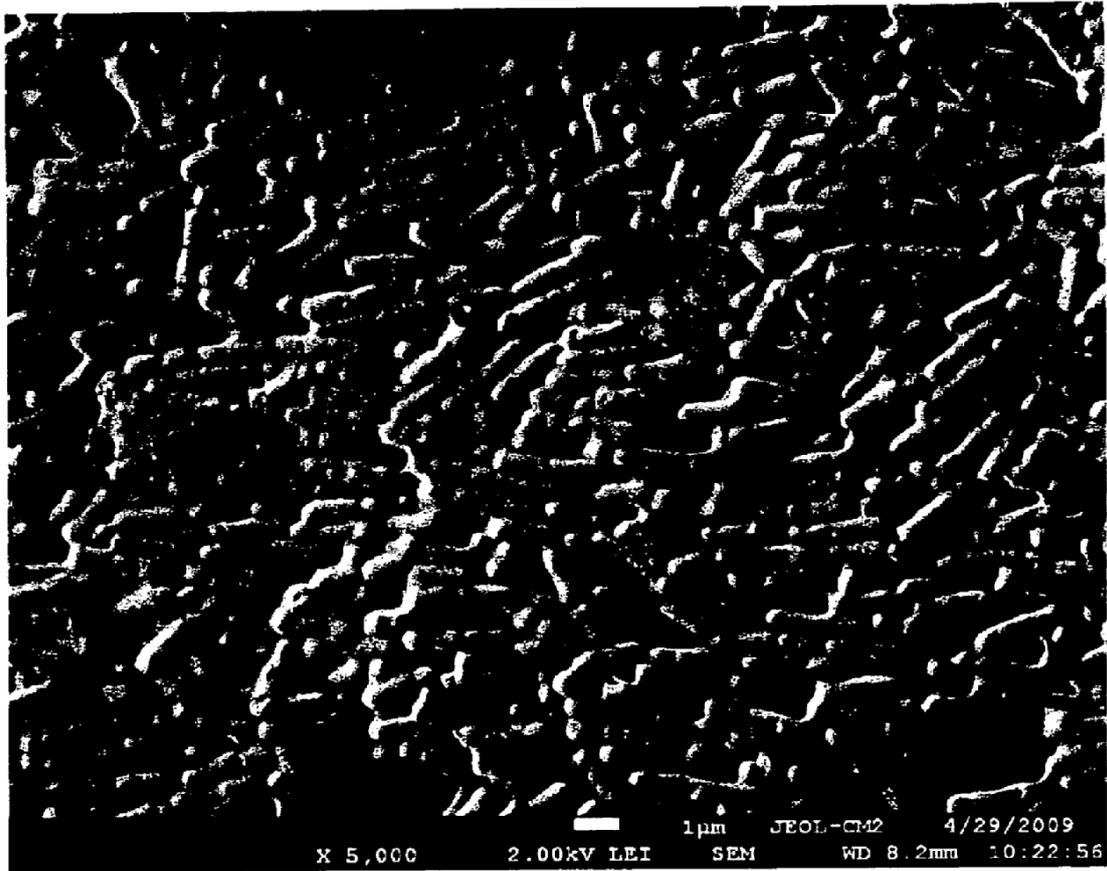


FIG. 7



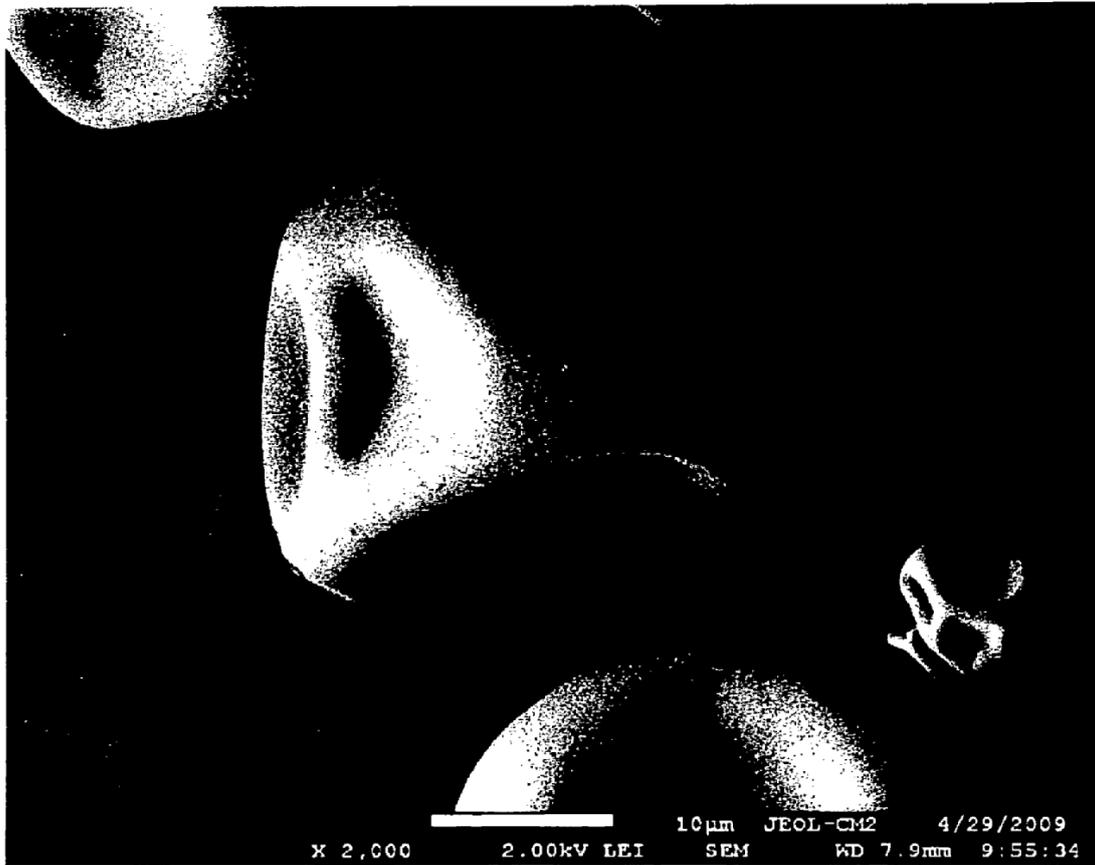


FIG. 9