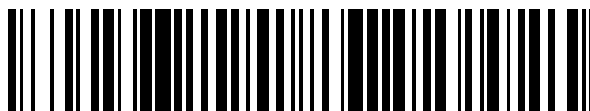


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 035**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2013** **PCT/US2013/038257**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013** **WO13163453**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2013** **E 13781897 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019** **EP 2841057**

54 Título: **Microesferas cristalinas y el proceso para fabricarlas**

30 Prioridad:

25.04.2012 US 201261638073 P
14.03.2013 US 201361783603 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
29.10.2019

73 Titular/es:

SPI PHARMA, INC. (100.0%)
503 Carr Road, Suite 210
Wilmington, DE 19809, US

72 Inventor/es:

PROPST, CECIL, W.;
MEADOWS, MARC, W. y
TODD, MICHAEL, S.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 729 035 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

Microesferas cristalinas y el proceso para fabricarlas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición que comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas son perfectamente esféricas y el método de fabricación de las mismas. La presente invención es útil en la fabricación de microesferas de ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés) de liberación sostenida y modificada, como un excipiente fluido libre para minicomprimidos y en la fabricación de dispersiones de vehículo de API. Específicamente, la presente invención se refiere a una composición que comprende microesferas, en la que las microesferas comprenden uno o más polioles, en la que las microesferas tienen un contenido de humedad de 0,5 % o menos, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de 0,98, una relación de aspecto mayor de 0,98 y crestas superficiales de menos de 1 µm de altura

15 **Antecedentes de la invención**

Muchas perlas farmacéuticas comerciales son reactivas o insolubles. Las perlas reactivas como las perlas de sacarosa/almidón pueden provocar incompatibilidad con principios activos y pérdida de principio activo debido a la presencia de azúcares reductores. La reacción de la humedad en perlas hechas con celulosa microcristalina, sacarosa, almidón o perlas que contienen derivados de la celulosa puede causar incompatibilidad con principios activos y pérdida de principio activo debido a la presencia de humedad. La pérdida de API en perlas insolubles como aquellas hechas con celulosa microcristalina, almidón o derivados de celulosa puede impedir la liberación de principio activo o un menor rendimiento de extracción a partir de los materiales insolubles debido a las matrices insolubles. Las perlas hechas con componentes solubles como polioles pueden fabricarse con muy bajo contenido de humedad (anhidras) y pueden fabricarse completamente solubles.

Las perlas de poliol actuales son granuladas, de esta forma las partículas de polioles no disueltas, partículas primarias, son "pegadas" entre sí con una solución aglutinante para producir una estructura granular secundaria. Este proceso crea una superficie que es tan lisa y duradera como lo permita el tamaño y la forma de la partícula de partida. El material de partida no está completamente licuado ya que parte permanece sólido en el procedimiento de la ruta de granulación y de esta forma existen transiciones. También para esferas muy pequeñas el contorno de la partícula de partida contribuye a la ausencia de una superficie lisa libre de grietas y libre de bultos, de forma que no se obtienen esferas sólidas perfectamente conformadas. Ya que el aglutinante contiene un solvente, las perlas húmedas deben ser secadas. El secado de las perlas puede crear porosidad interna así como también capas de transición de materiales insolubles entre los cuerpos no disueltos que son las llamadas partículas primarias. La formación de una masa húmeda se hace frecuentemente usando un granulador, seguido por un extrusor para formar un gránulo compacto denso, haciendo girar a continuación el gránulo en una placa de fricción para dar una esfera. La formación también se puede hacer por un proceso de estratificación de polvo en una partícula o perla núcleo que necesita ser lo suficientemente grande como para mantener la separación en el proceso de recubrimiento. Este núcleo requerido y la necesidad de mantener la separación restringe el tamaño de la perla que se puede fabricar. El proceso de estratificación se inicia con el núcleo de siembra sobre el cual se depositan partículas primarias insolubles y se unen usando la solución de aglutinante. Para una estratificación efectiva, las partículas primarias deben ser suficientemente pequeñas (<10 µm para 150 µm de esfera) para ser formadas en una esfera de superficie razonablemente lisa (30 µm para 300 µm de esfera). Las partículas de estratificación primaria y la cantidad de aplicación de capa deben ser suficientemente pequeñas para evitar la porosidad y/o que quede atrapada humedad en una zona profunda en la esfera. El secado durante el proceso de estratificación es crítico para equilibrar la suficiente humedad para el crecimiento, la resistencia de la perla y la sequedad para reducir la humedad interior y evitar porosidad de las vacuolas/residual. Un agente de adsorción por capilaridad insoluble en agua como la MCC ayuda a eliminar la humedad pero es insoluble. El tamaño de la perla final es limitado para esferas más grandes de 100 µm de tamaño promedio (10 µm de tamaño de partícula de estratificación primaria) para permitir la conformación granular y mantener la separación de perlas (previniendo perlas fusionadas) durante el proceso de estratificación.

Las perlas comercializadas usadas como núcleos como perlas de administración de API en aplicaciones que pueden sobrevivir a las condiciones de temperatura /volteo del recubrimiento del API y al proceso de estratificación son mayores de 100 µm (diámetro de partícula medio). Los comprimidos que contienen perlas de administración de API incorporadas y comprimidas en comprimidos requieren perlas de menor tamaño si se quiere evitar el aplastado/rotura de las perlas del recubrimiento funcional en la perla recubierta durante la compresión del comprimido. Los comprimidos que contienen perlas se fabrican normalmente en comprimidos para tragar y evitar el masticado, de esta forma el espesor del comprimido necesita ser pequeño para permitir la facilidad de deglución. Las perlas necesitan ser protegidas durante la compresión del comprimido para evitar que sean aplastadas, requiriéndose para las perlas de mayor tamaño más materiales de protección. Las perlas más grandes tienen más limitaciones en el proceso de compresión (menor velocidad de presionado) y formulación (requiere más agentes de aplastado) para crear un ambiente que evite la fracturación de la perla de las perlas más grandes. Así, las perlas más pequeñas permiten comprimidos más pequeños, se requieren menos ingredientes de protección en la formulación del comprimido así como también en las capas de recubrimiento y mayor carga de dosis de API.

Los excipientes para minicomprimidos muy pequeños (<3 mm de diámetro de comprimido), requieren partículas de excipiente muy pequeñas para el control de peso del relleno/comprimido. Un 1/50 del diámetro del comprimido estándar requeriría un tamaño medio de partícula de 60 µm. Se usan las partículas de <90 µm actuales de celulosa cristalina (MCC) (y MCC molida < 90 µm). Estos materiales no son esféricos y de esta forma tienden a crear problemas de flujo provocando problemas de uniformidad de peso, especialmente en velocidades de prensado de comprimido más rápidas.

Un documento relevante de la técnica anterior es EP 2 168 601 A1. EP 2 168 601 A1 divulga partículas esféricas de manitol cristalino que contienen grandes orificios y huecos en el interior.

Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona microesferas mejoradas que pueden ser 100 % solubles, perfectamente esféricas, tienen una superficie lisa con un máximo limitado <2 micrómetros a rugosidad de valle, tan pequeñas como 2 µm, están comprendidas en algunas realizaciones de una estructura de cristal simple con huecos limitados y no internos, tienen baja higroscopicidad, y un contenido de humedad bajo de menos de 1 % porcentaje en peso.

En una realización, la presente invención se refiere a microesferas mejoradas que comprenden un material del núcleo, en el que la microesfera es perfectamente esférica, y el método de fabricación de las mismas. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a microesferas mejoradas que comprenden un material del núcleo, en el que la microesfera es perfectamente esférica y tiene un contenido de humedad menor de 1 % en peso. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a microesferas farmacéuticas mejoradas que comprenden un material del núcleo, en el que la microesfera es perfectamente esférica, tiene una superficie lisa y tiene un contenido de humedad menor de 1 % en peso.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a microesferas mejoradas que comprenden un material del núcleo, en el que la microesfera es perfectamente esférica, tienen baja higroscopicidad, y un contenido de humedad bajo de menos de 1 % porcentaje en peso.

Breve descripción de los dibujos

El siguiente sumario, así como también la siguiente descripción detallada de la invención, se entenderá mejor si se lee junto con las figuras anexas. Para el propósito de ilustración de la invención, se muestran en las figuras realizaciones que son actualmente preferidas. Debe entenderse, sin embargo, que la invención puede ser ilustrada en diferentes formas y de esta forma no debe ser interpretada como que está limitada a las realizaciones expuestas en la presente memoria.

La Figura 1 es una fotomicrografía de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención.

La Figura 2 es una fotomicrografía SEM (1000x) de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención.

La Figura 3 es una micrografía detallada (4000x) de SEM de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención.

La Figura 4 es una micrografía de SEM de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención.

La Figura 5 es una gráfica que ilustra el contenido de humedad de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención.

La Figura 6 (A, B y C) son gráficas que ilustran el contenido de humedad de manitoles en polvo, granulares y secados por pulverización.

La Figura 7 es una exploración de DSC de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención.

La Figura 8 (A y B) son micrografías de SEM de un corte de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención.

La Figura 9 es una micrografía de SEM de un corte de una microesfera de manitol de ejemplo de la presente invención.

La Figura 10 es una micrografía de SEM de perlas de celulosa microcristalina Celphere CP-102 (Asahi Kasei Corporation, Tokio, Japón).

La Figura 11 es una micrografía de SEM de perlas de manitol Mcell 400 (Pharmatrans Sanaq AG, Allschwil, Suiza).

La Figura 12 es una micrografía de SEM de gránulos Pharm-a-Sphere™ inertes (Hanns G. Werner GMBH, Tornesch, Alemania).

La Figura 13 es una micrografía de SEM de esferas de azúcar/almidón SureSpheres® (Colorcon, West Point, PA).

La Figura 14 es una micrografía de SEM de perlas de manitol Nonpareil-108 (Freund Industrial Co., Japón).

La Figura 15 es una imagen de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención.

La Figura 16 es una imagen de perlas de manitol MCell 400 (Pharmatrans Sanaq AG, Allschwil, Suiza).

La Figura 17 es una imagen de gránulos Pharm-a-Sphere™ inertes (Hanns G. Werner GmbH, Tornesch, Alemania).

La Figura 18 es una imagen de esferas de azúcar/almidón SureSpheres® (Colorcon, West Point, PA).

La Figura 19 es una imagen de perlas de manitol Nonpareil-108 (Freund Industrial Co., Ltd, Tokio, Japón).

La Figura 20 es una gráfica que ilustra la circularidad de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención en comparación con varias microesferas comercializadas.

La Figura 21 es una gráfica que ilustra la circularidad de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención en comparación con varias microesferas comercializadas.

La Figura 22 es una gráfica que ilustra la circularidad de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención en comparación con perlas de manitol Nonpareil-108.

La Figura 23 es una gráfica que ilustra la relación de aspecto de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención en comparación con varias microesferas comercializadas.

La Figura 24 es una gráfica que ilustra la solidez de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención en comparación con varias microesferas comercializadas.

La Figura 25 es una gráfica que ilustra la convexidad de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención en comparación con varias microesferas comercializadas.

Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción detallada es de ejemplo y de explicación y se propone para proporcionar explicación adicional de la invención descrita en la presente memoria. Otras ventajas y características novedosas serán fácilmente aparentes para aquellos expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

La presente invención se describe en la presente memoria usando varias definiciones, como se expone posteriormente y en toda la solicitud.

Definiciones

El término “aproximadamente” será entendido por personas de experiencia común en la materia y variará en algún grado del contexto en el cual se usa. Si hay usos del término que no queden claros para personas de experiencia común en la materia dada en el contexto en el cual se usa, “aproximadamente” significará hasta más o menos 10 % del valor particular.

Las expresiones “forma farmacéutica sólida”, “comprimido” y “preparación sólida” se usan como sinónimos dentro del contexto de la presente invención. Estos términos deben interpretarse que incluyen una composición en polvo compactada o comprimida obtenida por compresión o formando de otra manera la composición para formar un sólido que tiene una forma definida.

El propósito de la presente invención era solucionar las desventajas de las perlas comerciales existentes.

Microesfera se refiere a una esfera que es de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 3 mm. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende una pluralidad de microesferas. Una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 20.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 15.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 10.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 5.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 100 a aproximadamente 20.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 100 a aproximadamente 15.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 100 a aproximadamente 5.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 500 a aproximadamente 15.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 500 a aproximadamente 5.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende de aproximadamente 500 a aproximadamente 1.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 50 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 100 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 200 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 300 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 400 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 500 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 750 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 1.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 1.250 microesferas.

microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 1.500 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 1.750 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 2.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 2.500 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 3.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 3.500 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 4.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 4.500 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 5.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 7.500 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 10.000 microesferas. En algunas realizaciones, una pluralidad de microesferas comprende más de aproximadamente 15.000 microesferas.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición que comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una esfericidad perfecta. “Esfericidad perfecta” o “perfectamente esférica” significa una circularidad medida por microscopía de imagen mayor de aproximadamente 0,90 y una relación de aspecto de menos de aproximadamente 1,0. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,91. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,92. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,93. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,94. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,95. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,96. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,97. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,98. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que al menos aproximadamente el 40 % de las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que al menos aproximadamente el 50 % de las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que al menos aproximadamente el 60 % de las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que al menos aproximadamente el 70 % de las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 20 % o menos de las microesferas tienen una circularidad mayor de aproximadamente 0,98. La circularidad se calcula de acuerdo con la Organización Internacional de Normalización (ISO) 9276-6 (2008).

[illegible]

más de las microesferas tienen una solidez de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 50 % o más de las microesferas tienen una solidez de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 60 % o más de las microesferas tienen una solidez de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 70 % o más de las microesferas tienen una solidez de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 80 % o más de las microesferas tienen una solidez de aproximadamente 0,99. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 90 % o más de las microesferas tienen una solidez de aproximadamente 0,99. La relación de solidez se calcula de acuerdo con la Organización Internacional de Normalización (ISO) 9276-6 (2008).

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 3.000 μm de diámetro. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 10 μm de diámetro. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 20 μm de diámetro. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 500 μm de diámetro. Este tamaño medio de partícula $d(0,5)$ puede estar en cualquier lugar dentro de este intervalo en función de las condiciones de proceso elegidas. En una realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas ($d(0,9)/d(0,1)$) de aproximadamente 2,8 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 2,7 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 2,4 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 2,3 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 2,2 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 2,1 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 2,0 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 1,9 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 1,8 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 1,7 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 1,6 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 1,5 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 1,4 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 1,3 o menos. En otra realización de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de aproximadamente 1,2 o menos. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona microesferas con una distribución de tamaño de las partículas estrecha sin una primera etapa de separación por tamaño de la microesfera. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona microesferas con una distribución del tamaño de las partículas estrecha antes de una primera etapa de separación por tamaño de la microesfera.

En algunas realizaciones, la esfericidad perfecta, la solidez perfecta, el intervalo de densidad de partícula estrecho y la ausencia de poros de las microesferas de la presente invención permiten la capacidad de usar una selección de tamaños para controlar estrechamente el área de superficie efectiva (ESA) para recubrir las microesferas por masa. El área de superficie efectiva es la superficie en la base de la película o recubrimientos funcionales cuyo espesor efectivo se fija en un mínimo y un máximo. Normalmente para películas o recubrimiento funcionales, el espesor requerido es una película o recubrimiento de 10 μm o más. Si sustancialmente toda la superficie de la microesfera es parte del inicio de la estratificación del espesor funcional, es como si el recubrimiento o la película se aplicase a una superficie plana. De esta forma la construcción del espesor es uniforme y reproducible. La pérdida de recubrimiento en los poros o las sobreelaciones necesarias no se pierde si la microesfera tiene tanto una alta solidez como un

valor alto de convexidad. El área superficial para el peso de las perlas usada en el lote de recubrimiento puede de esta forma estar directamente relacionada con el tamaño de la perla y la frecuencia de tamaño de la perla incluso para perlas de 10 μm . Los factores de conformación, densidad de perlas y superficie efectiva perdida en grietas y poros y distorsiones de superficie a partir de elevaciones ya no son factores que afectan a la relación entre la selección de tamaño y la superficie efectiva por lote a ser recubierto. También se mantiene el flujo de partícula de una microesfera circular en 10 μm , ya que las partículas son esféricas y el contacto entre una partícula y otra partícula se sitúa en puntos de contacto y de esta forma se ven afectadas un área superficial mínima. También la humedad mínima <0,2 % genera una energía libre superficial muy pequeña en los puntos de contacto. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención también pueden fabricarse libres de estática ya que el proceso es un proceso de cristalización, incluso en el nivel de 10 μm . Mantener separación es extremadamente importante para evitar la aglomeración durante el recubrimiento y el uso. La aerodinámica es también uniforme basándose en las microesferas que tienen una forma y densidad uniformes. Existen crestas de cristal submicrométricas incluso en la microesfera de 10 μm , por lo tanto, aunque la microesfera tenga un aspecto liso, en la superficie se pueden unir materiales de recubrimiento.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la fabricación de microesferas que tienen un área superficial estandarizable, debido a su conformación perfectamente esférica y a su ausencia de porosidad interna. En algunas realizaciones de la presente invención, la microesfera carece de porosidad interna. En algunas realizaciones, la microesfera carece de huecos internos. Un hueco es definido como un área en la perla que no está abierta a la superficie y, por lo tanto, no es un poro. Esta área abierta llenada normalmente con aire provoca una reducción de la densidad de la partícula cuando está presente. Si está presente, estos poros crean variabilidad en la densidad de la partícula, ya que su presencia habitualmente no es uniforme. Por lo tanto, un proceso que usa boquillas sónicas o un proceso que usa selección por tamaño, un intervalo estrecho específico de área superficial/peso de proceso permitirá recubrir un área superficial mucho más exacta y controlar la variabilidad del espesor de la película. Las perlas comerciales actuales están disponibles en intervalos de tamaño. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la fabricación y/o clasificación de microesferas para proporcionar microesferas de una superficie estándar e intervalo de área superficial mucho más estrecho por peso de perlas usadas por lote para el proceso de recubrimiento. Esto proporciona una microesfera recubierta uniformemente y estrecha la distribución de espesor de película de recubrimiento entre lotes.

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que microesferas tienen una superficie lisa. Una superficie lisa con ausencia de bultos es esencial para la uniformidad en el espesor del recubrimiento de un API y disminuir el riesgo de formaciones de orificios pasantes en la película de recubrimiento. Sin embargo, las crestas pequeñas en la superficie de la microesfera facilitan la adherencia de aglutinante o de la solución de recubrimiento a la superficie de la microesfera. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una superficie con crestas de aproximadamente 4 μm o menos de altura. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una superficie con crestas de aproximadamente 3 μm o menos de altura. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una superficie con crestas de aproximadamente 2 μm o menos de altura. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una superficie con crestas de aproximadamente 1 μm o menos de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de aproximadamente 0,5 μm o menos de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 4 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 3 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 2 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de <1 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,9 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,8 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,7 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,6 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,5 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,4 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,3 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,2 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,1 μm de altura. En una realización, una microesfera tiene una superficie con crestas de menos de aproximadamente 0,05 μm de altura.

En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 1 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,9 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,8 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,7 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,6 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no

tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,5 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,4 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,3 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,2 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,1 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición que comprende una pluralidad de microesferas no tiene ninguna cresta que supere aproximadamente 0,05 μm de altura.

[illegible]

- aproximadamente 0,5 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 99 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,5 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 80 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,4 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 85 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,4 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 90 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,4 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 95 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,4 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 99 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,4 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 80 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,3 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 85 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,3 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 90 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,3 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 95 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,3 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 99 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,3 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 80 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,2 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 85 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,2 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 90 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,2 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 95 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,2 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 99 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,2 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 80 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,1 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 85 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,1 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 90 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,1 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 95 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,1 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 99 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,1 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 80 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,05 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 85 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,05 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 90 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,05 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 95 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,05 μm de altura. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que aproximadamente el 99 % de las microesferas no tienen ninguna cresta que supere aproximadamente 0,05 μm de altura.
- En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que la superficie de la microesfera está compuesta por placas de cristal planas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que la superficie de la microesfera está compuesta por placas de cristal planas que incluyen crestas en una o más porciones de una periferia de las placas. En una realización, las crestas se extienden radialmente desde la periferia de la placa alejándose del centro o núcleo de la microesfera. En una realización, las crestas se extienden radialmente desde la superficie hasta el centro o núcleo de la microesfera. En algunas realizaciones, las placas de cristal con crestas forman crestas poco profundas de menos de aproximadamente 2 μm de altura. Esto permite que un polímero de película se agarre durante las primeras etapas del recubrimiento y cree una superficie con una pérdida mínima de material de película. En algunas realizaciones, la formación de las placas de cristal planas son cristales que se extienden a la superficie de la microesfera en forma de cristales planos apilados, ya sea de las terminaciones de crecimiento como un grupo apilado de cristales delgados en haces, creando cada haz una placa de superficie. En esta realización, las crestas superficiales son creadas por placas de

crystal en la superficie que tienen menos de aproximadamente 1 μm de altura. En otra realización, las placas de cristal planas de la superficie de la microesfera se forman como capas de cristalización con un patrón de crecimiento en forma de capas de cebolla. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia mayor de aproximadamente una por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia mayor de aproximadamente dos por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia mayor de aproximadamente tres por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia mayor de aproximadamente cuatro por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia mayor de aproximadamente cinco por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de aproximadamente una por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de aproximadamente dos por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de aproximadamente tres por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de aproximadamente cuatro por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de aproximadamente cinco por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de aproximadamente una a aproximadamente cinco por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de aproximadamente dos a aproximadamente cinco por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de aproximadamente tres a aproximadamente cinco por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones, las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de aproximadamente cuatro a aproximadamente cinco por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera.

En algunas realizaciones las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de menos de aproximadamente una por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de menos de aproximadamente dos por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de menos de aproximadamente tres por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de menos de aproximadamente cuatro por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera. En algunas realizaciones las crestas superficiales ocurren en una frecuencia de menos de aproximadamente cinco por μm de distancia a lo largo de la superficie de una microesfera.

En algunas realizaciones, las placas de cristal planas de la superficie de la microesfera son horizontales a una superficie de la microesfera y se forman ya sea durante la formación de las gotas debido a la orientación de giro y/o enfriamiento (orientación de nucleación superficial) de la gota para formar la microesfera sólida. En algunas realizaciones, las placas de cristal planas de la superficie de la microesfera se forman por la superficie del disco giratorio. En algunas realizaciones, las placas de cristal planas de la superficie de la microesfera son horizontales a una superficie de la microesfera. Esto puede deberse al rodillo de giro. En algunas realizaciones, las placas de cristal planas de la superficie de la microesfera se forman como una orientación molecular en el disco. En algunas realizaciones, las placas de cristal planas de la superficie de la microesfera se forman a partir del proceso de enfriamiento. En algunas realizaciones, las placas de cristal planas de la superficie de la microesfera formadas por la superficie del disco giratorio se pueden ajustar en función de la temperatura de la superficie del disco giratorio. En algunas realizaciones, las placas de cristal planas de la superficie de la microesfera formada por la superficie del disco giratorio se pueden ajustar en función de la velocidad de giro. En algunas realizaciones, las placas de cristal planas de la superficie de la microesfera formadas por la superficie del disco giratorio se pueden ajustar en función de la temperatura de la superficie del disco giratorio y la velocidad de giro. Aunque el uso de un disco giratorio es un método para fabricar las microesferas de acuerdo con las invenciones descritas aquí, las microesferas descritas en la presente memoria no se limitan a aquellas microesferas que resultan de los métodos divulgados en la presente memoria. En efecto, las microesferas de acuerdo con las invenciones descritas en la presente memoria pueden ser fabricarse por cualquier método que dará como resultado las microesferas de acuerdo con las invenciones descritas en la presente memoria.

Por el contrario, las elevaciones, proyecciones redondas de la superficie de una microesfera, provocan variación de espesor de recubrimiento generando manchas locales de recubrimiento delgado u orificios pasantes. Si un recubrimiento funcional debe tener 10 μm de espesor y deben evitarse los orificios pasantes, entonces el recubrimiento que está sobre las elevaciones debe de tener 10 μm de espesor, lo que hace que el recubrimiento en otras regiones sea más grueso. En algunas realizaciones, la superficie de las microesferas de la presente invención tiene crestas uniformes cuyos materiales de recubrimiento pueden agarrar para sujetarlos. En algunas realizaciones, estas crestas tienen menos de aproximadamente 2 μm de profundidad y de esta forma contribuyen poco a la variabilidad de espesor del recubrimiento. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que la superficie de la microesfera no tiene elevaciones.

En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que la microesfera tiene formaciones de cristal muy compactas, que se elevan vertical o radialmente, que están por debajo de la superficie de la microesfera. En algunas realizaciones, las formaciones de cristal muy compactas, que se elevan vertical o radialmente y el centro sólido de la microesfera permite que la densidad real de la microesfera alcance la densidad verdadera descrita para el manitol y permite un control muy estrecho de la densidad de la partícula.

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente 1,4595 a aproximadamente 1,4651 g/c³ por picnometría de helio. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real promedio de aproximadamente 1,461/c³. Esto se compara con la densidad verdadera por difracción de rayos X de una forma cristalina de alfa-manitol-poliol encontrada de 1,468 g/ml. En algunas realizaciones, esto desarrolla una porosidad de perla de $(1-(1,468-1,461)/1,468) * 100 = \sim 0$ %. Esta densidad de la red cristalina coincide con la exploración de DSC para detectar perlas que muestran una coincidencia de la energía cristalina del alfa-manitol y la coincidencia del punto de fusión del alfa-manitol identifica estas perlas en forma de cristal sólido de alfa manitol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente 10 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -10 % y +10 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -9 % y +9 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -8 % y +8 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -7 % y +7 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -6 % y +6 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -5 % y +5 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -4 % y +4 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -3 % y +3 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -2 % y +2 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -1 % y +1 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -0,9 % y +0,9 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -0,8 % y +0,8 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -0,7 % y +0,7 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -0,6 % y +0,6 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -0,5 % y +0,5 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -0,4 % y +0,4 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -0,3 % y +0,3 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -0,2 % y +0,2 % de la densidad real del material de las microesferas. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una densidad real de aproximadamente -0,1 % y +0,1 % de la densidad real del material de las microesferas.

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una baja higroscopicidad. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen un aumento de humedad de aproximadamente 0,18 % en peso a aproximadamente 90 % de humedad relativa. En una realización, una microesfera tiene un aumento de humedad de menos de aproximadamente 2,0 % en peso a aproximadamente 90 % de humedad relativa. En una realización, una microesfera tiene un aumento de humedad de menos de aproximadamente 1,9 % en peso a aproximadamente 90 % de humedad relativa. En una realización, una microesfera tiene un aumento de humedad de menos de aproximadamente 1,8 % en peso a aproximadamente 90 % de humedad relativa. En una realización, una microesfera tiene un aumento de humedad de menos de aproximadamente 1,7 % en peso a aproximadamente 90 % de humedad relativa. En una realización, una microesfera tiene un aumento de humedad de menos de

[illegible][illegible]

En algunas realizaciones de la presente invención, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 2,0 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 1,9 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 1,8 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 1,7 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 1,6 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de

aproximadamente 1,5 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 1,4 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 1,3 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 1,2 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 1,1 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 1,0 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,9 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,8 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,7 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,6 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,5 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,4 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,3 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,2 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,1 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,09 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,08 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,07 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,06 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,05 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,04 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,03 % en peso o menos. En una realización, una microesfera tiene un contenido de humedad de aproximadamente 0,02 % en peso o menos. El contenido de humedad se mide por la pérdida por desecación usando el método de Karl Fisher. La higroscopicidad y el contenido de humedad son características importantes de las microesferas o de las perlas, ya que pueden tener un efecto y provocar cambios en los ingredientes farmacéuticamente activos (API), tales como API amorfos, API sensibles a la hidratación, API micronizados y secados por congelación que son sensibles a la humedad.

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una disolución de menos de aproximadamente 2 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una disolución de menos de aproximadamente 1,5 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una disolución de menos de aproximadamente 1 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una disolución de menos de aproximadamente 0,5 %. La disolución se determina como se expone en el Ejemplo 2.

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 5 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 4 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 3 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 2 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 1 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 0,9 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 0,8 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 0,7 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 0,6 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 0,5 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 0,4 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 0,3 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 0,2 %. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una capacidad de adsorción de aceite de menos de aproximadamente 0,1 %. La capacidad de adsorción de aceite se determina como se expone en el Ejemplo 2.

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una relación entre el área superficial real y predicha de aproximadamente 5 o menos. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una relación entre el área superficial real y predicha de aproximadamente 4 o menos. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una relación entre el área superficial real y predicha de aproximadamente 3 o menos. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una relación entre el área superficial real y predicha de aproximadamente 2 o menos. La relación entre el área superficial real y predicha se calcula dividiendo el área superficial real como se determina por adsorción de gas nitrógeno dividida por el área superficial predicha determinada por análisis del tamaño de las partículas por láser. Estos métodos y cálculos son indicados en la presente en el Ejemplo 2.

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas son solubles en agua. Los materiales insolubles en agua pueden interferir con la administración completa de un API. Los materiales insolubles también pueden llegar a ocasionar problemas en la formación de soluciones completas, en las agujas de conexión y en los filtros.

Material de microesfera

Las microesferas de la presente invención comprenden uno o más polioles. En algunas realizaciones, las propiedades de candidatos de material para su uso en la presente invención es un material que funde a menos de 250 °C o un material que se disuelve en, funde con o dispersa en el material primario. En algunas realizaciones, el material solidifica a partir de una masa fundida en enfriamiento. En algunas realizaciones, el material solidifica a partir de una masa fundida en enfriamiento, en menos de 10 minutos. En algunas realizaciones, el enfriamiento se puede lograr por aire frío o no frío, gases fríos o líquidos fríos en los cuales el material tiene una solubilidad limitada. En algunas realizaciones, el proceso de solidificación forma placas cristalinas depositadas paralelas y muy delgadas que se asimilan entre sí formando un grupo compacto de cristal ajustado. En algunas realizaciones, el material que forma la microesfera es una sustancia con una estructura química trans con una distribución de carga equilibrada molecularmente y, por tanto, una constante dieléctrica baja (<10). En algunas realizaciones, el material está hecho de grupos funcionales distribuidos uniformemente preferidos y de tamaño similar, como grupos hidroxilo, que no obstaculizan mucho el proceso de formación de enlace en enfriamiento, y pueden formar estructuras de enlace rápidamente a través, como un ejemplo, de un enlace de hidrógeno casi instantáneamente. En algunas realizaciones, el material de microesfera se basa en fusión, co-cristalización y/u oclusión del material en la estructura de cristal.

En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención pueden estar comprendidas de muchos materiales diferentes incluyendo, pero sin limitarse a, carbohidratos, polioles, azúcares, almidones, ceras, polietilenglicol, alcohol cetílico, ácido esteárico, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, derivados de polietilenglicol, materiales miscibles con estos materiales o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las microesferas no incluyen celulosa. En algunas realizaciones, las microesferas no incluyen lípidos. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención pueden estar comprendidas de uno o más materiales que funden. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención pueden estar comprendidas de un material que es sólido en temperatura ambiente. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención pueden estar comprendidas de uno o más materiales que son sólidos cristalinos a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención pueden estar comprendidas de uno o más materiales amorfos, tales como masas fundidas.

En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención también pueden contener aditivos incluyendo, pero sin limitarse a, maltodextrinas, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), CMC sódica, povidona y otros derivados de vinilo, carbonato de calcio, ácido tartárico, ácido algínico, talco, óxido de titanio, color, sabor, laurilsulfato de sodio, ajustadores de pH, agentes tensioactivos o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un material del núcleo. En otra realización, la composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un material del núcleo y en la que el material del núcleo es un poliol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un material del núcleo y en la que el material del núcleo es manitol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un material del núcleo y en la que el material del núcleo es manitol 100 %. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un material del núcleo y en la que el material del núcleo es sorbitol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un material del núcleo y en la que el material del núcleo es maltitol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un material del núcleo, y en la que el material del núcleo es isomalt. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un material del núcleo y en la que el material del núcleo es

eritritol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un material del núcleo y en la que el material del núcleo es xilitol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden uno o más materiales núcleo. En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas tienen una estructura cristalina.

En algunas realizaciones de la presente invención, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un único material. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden un poliol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden 100 % de manitol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden sorbitol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden maltitol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden eritritol. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden isomalt. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden xilitol.

En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden uno o más polioles. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol y sorbitol. La proporción entre manitol y sorbitol puede variar. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol y sorbitol, en la que la proporción de manitol:sorbitol varía de aproximadamente 99,5:0,5 a aproximadamente 90:10. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol y xilitol. La proporción entre manitol y xilitol puede variar. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol y xilitol, en la que la proporción de manitol:xilitol está en el intervalo de 99,5:0,5 a aproximadamente 90,10. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol y eritritol. La proporción de manitol a eritritol puede variar. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol y eritritol, en la que la proporción de manitol y eritritol varía de aproximadamente 99,5:0,5 a aproximadamente 90,10. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol y maltitol. La proporción de manitol a maltitol puede variar. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol y maltitol, en donde la proporción de manitol y maltitol varía de aproximadamente 99,5:0,5 a aproximadamente 90,10. En otra realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol e isomalt. La proporción entre manitol e isomalt puede variar. En una realización, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas comprenden manitol e isomalt, en la que la proporción entre manitol e isomalt está en el intervalo de 99,5:0,5 a aproximadamente 90,10. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en un poliol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en dos o más polioles. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten de manitol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en manitol y sorbitol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en maltitol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en eritritol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en xilitol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en isomalt. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten de manitol y xilitol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en manitol y eritritol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en manitol y maltitol. En algunas realizaciones, una composición comprende una pluralidad de microesferas, en la que las microesferas consisten en manitol e isomalt.

Métodos de fabricación

En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención se pueden ser fabricar por varios métodos. En una realización, las microesferas se pueden producir por perlado (enfriamiento por pulverización) de una masa fundida de material de núcleo. En esta realización, se vierte un material fundido en un recipiente de presión caliente. El recipiente de presión caliente es presurizado y la válvula de conexión en el fondo del recipiente se abre para enviar la masa fundida a través de la línea de pulverización a la boquilla. La línea de pulverización se calienta si es necesario. La boquilla también se puede calentar si es necesario. Los gránulos se recogen de la boquilla.

En otra realización, las microesferas de la presente invención se pueden fabricar fundiendo un material y haciendo gotear la masa fundida en un disco giratorio que gira para la formación de las microesferas. El material se funde. En

algunas realizaciones, el material se puede fundir en una bandeja, horno o usando un extrusor de polvo para sistema de fusión, como los extrusores Randcastle (RCP-1000) (Cedar Grove, NJ) para disminuir el tiempo del material en la masa fundida.

En esta realización, se alimenta polvo y se fijan las RPM de la unidad para controlar la velocidad de alimentación de control de la masa fundida. El tiempo de residencia de la masa fundida puede ser <2 minutos en la unidad y el flujo es constante.

En otra realización, las microesferas pueden fabricarse fundiendo un material como un polvo en la unidad de cabezal de disco giratorio (Véase unidad Gold Metal Cincinnati Ohio Tornado). Una vez fundido, el material líquido se hace girar en una corriente la cual por fuerza centrífuga, es dispersada en una película delgada y sale del disco como un ligamento que se rompe en gotas o sale como gotas. En una realización preferida, se prefiere un disco estilo de giro superficial con un diámetro de 10,16 cm o más y capacidades de velocidad de 200 RPM a 11.000 RPM. La RPM de la rueda controla el espesor de la película y así el tamaño de la gota/perla/microesfera. Las microesferas se dejan caer a temperatura ambiente o en aire frío para enfriar. En algunas realizaciones, una vez frías, si existe cualquier perla fusionada o dañada por frío, se pueden eliminar con un acortador de forma de perlas.

En otra realización, las microesferas de la presente invención pueden fabricarse usando un sistema de boquilla sónica Brace (Alzenan, Alemania) llamado Brace Spherisator M. La unidad consiste en un horno en el cual se almacenan uno o dos recipientes de líquidos. El horno puede calentarse a 200 °C. De esta forma pueden ser mantenidas las condiciones térmicas en el líquido hasta 200 °C. En algunas realizaciones, puede presurizarse la botella o botellas que contienen la masa fundida. Si el espacio de cabeza se presuriza, el líquido fluirá a una boquilla la cual está montada en un sonicador. Tanto la amplitud como la frecuencia de la energía sónica se pueden ajustar. El movimiento que se produce cuando sale líquido de la boquilla provoca que la corriente de líquido se separe y forme gotas. En algunas realizaciones, se puede usar un efecto estroboscópico para ver las gotas formadas. Basándose en la amplitud como un ajuste grosero y en la frecuencia como el ajuste más fino, las gotas se liberan individualmente, siendo aproximadamente el tamaño de la gota como la de un cilindro y la tensión superficial la cubre a modo de esfera.

En algunas realizaciones, el manitol solo en una boquilla simple o un API disuelto en o dispersado en el manitol fundido se fabrica en microesferas usando este procedimiento para producir microesferas ya sea como una microesfera de manitol puro o como una dispersión de manitol y API. En algunas realizaciones, la fenitoína, la carbamazepina y el ácido fólico son ejemplos de API que pueden ser disueltos/dispersados en la masa fundida de manitol a 180 °C. El líquido es suministrado desde una boquilla sónica simple. La boquilla vibra en una amplitud hacia arriba y hacia abajo en una frecuencia para producir una gota individual en la punta. La gota se deja enfriar en cuanto cae libremente para formar una microesfera solidificada. El enfriamiento puede ocurrir a temperatura ambiente o en un ambiente frío. En algunas realizaciones, se establece el uso de una boquilla de señal usando una boquilla de 200 µm con un flujo de 35 g/min y fijando la amplitud la frecuencia basándose en una luz estroboscópica para mantener la separación de la formación de la gota. La presión del recipiente se mantiene para mantener el caudal.

En algunas realizaciones, también se puede inyectar un líquido en una boquilla central de una configuración de dos boquillas concéntricas. En una realización, el esferizador M tiene una boquilla de 100 µm externa y una de 100 µm interna. El material puede ser un API fundido o un líquido no volátil que contiene API disuelto o una suspensión de API nanométrica o masa fundida de manitol o solución o dispersión de API fundida de manitol. El material se suministra a presión desde un recipiente en un horno para mantener su temperatura necesaria para mantener la masa fundida. Un recubrimiento de un material fundido solo o un recubrimiento de un API disuelto o dispersado en el material fundido puede formar la cubierta externa.

Aplicaciones

Las microesferas de la presente invención son útiles en varias aplicaciones. En una realización, las microesferas de la presente invención son útiles en la fabricación de perlas de liberación sostenida y modificada para administrar ingredientes farmacéuticos activos (API) como sistemas multiparticulados. En otra realización, las microesferas de la presente invención son útiles como vehículos para API para la posterior fabricación en comprimidos. En otra realización, las microesferas de la presente invención son útiles como un excipiente fluido en la fabricación de minicomprimidos. En otra realización, las microesferas de la presente invención son útiles en la fabricación de dispersiones de API.

En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención son útiles como perlas de núcleo en las cuales se deposita el API ya sea en una suspensión o solución o polvo seco alternado con una solución para crear una superficie pegajosa y si es necesario también se aplica un recubrimiento funcional. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención son útiles como perlas núcleo para perlas con principio activo de liberación inmediata, modificada y/o sostenida y recubiertas para inclusión en formulaciones de sobres, cápsulas y comprimidos. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención son útiles como perlas placebo. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención son útiles como núcleos para la formación de placas de API mediante un proceso de liofilización.

En algunas realizaciones de la presente invención, las microesferas pueden tener un tamaño de partícula pequeño. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención son útiles para sobres y comprimidos masticables para reducir el daño (al API) durante el y para mejorar la sensación en la boca del comprimido. En algunas realizaciones, las microesferas son útiles en todas las formas farmacéuticas para reducir el tamaño de la perla final y aun así permitir una alta carga de dosis de API. En algunas realizaciones, tales microesferas son útiles ya que pueden permitir mayor espesor de recubrimiento de API y de esta forma un intervalo más amplio de opciones de velocidad de liberación para uso de recubrimientos más espesos que dan una liberación más lenta. En algunas realizaciones, las microesferas pequeñas son útiles, ya que pueden reducir la concentración localizada de fármaco irritativo al proporcionar mayor área superficial. En algunas realizaciones, las microesferas pequeñas son útiles ya que pueden reducir la variación en la proporción de vaciado gástrico y tiempo de tránsito. En algunas realizaciones, las microesferas pequeñas son útiles ya que son menos susceptibles de una descarga rápida de la dosis. En algunas realizaciones, las microesferas pequeñas son útiles ya que se dispersan más libremente en el tracto gastrointestinal y maximizan invariablemente la absorción de API y también reducen la fluctuación pico en plasma. En algunas realizaciones, las microesferas pequeñas son útiles ya que pueden usarse como un excipiente fluido en minicomprimidos.

Composiciones

En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones farmacéuticas comprenden microesferas de la presente invención y un ingrediente farmacéutico activo (API). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una pluralidad de microesferas y API. Los API útiles en la presente invención pueden incluir pero no se limitan a aquellos descritos en Physician's Desk Reference, 61st ed. Montvale, NJ: Thomson PDR: 2007.

En algunas realizaciones, el API puede estar presente dentro de la microesfera. En otra realización, el API puede estar presente en la parte externa de la microesfera. En algunas realizaciones, las microesferas de la presente invención son útiles en combinación con métodos estándar de incorporación de API en o sobre perlas o microesferas.

En algunas realizaciones de la presente invención, se puede agregar una mezcla de polvo de un material de núcleo y un API a un extrusor de fusión y una vez fundido puede dispersarse en una masa fundida y descargar como una corriente fundida para ser atomizada a presión o a un disco giratorio para crear microesferas. En otra realización, un API se puede disolver en un material del núcleo fundido. En otra realización, se puede agregar una segunda posición de alimentación a un extrusor de fusión de dos etapas en el que la masa fundida que fluye a una velocidad controlada basándose en las RPM del extrusor de fusión, empuja la masa fundida a pasar al punto de entrada de polvo donde se suministra una mezcla del API y opcionalmente un material del núcleo adicional u otros aditivos. La masa fundida y el API o dispersión de API se transfiere a continuación a través de la sección de mezclado del extrusor y a continuación se suministra ya sea al disco giratorio o a una unidad de atomizador presurizado.

Sistema de bandeja convencional

En algunas realizaciones, las microesferas se pueden recubrir usando un sistema de bandeja convencional. El sistema de bandeja de recubrimiento estándar consiste de una bandeja de metal circular montada en un ángulo sobre un soporte, la bandeja gira en su eje horizontal por un motor, el aire caliente se dirige a la bandeja y sobre la superficie del lecho y se saca por medio de conductos colocados a través del frente de la bandeja. Las soluciones de recubrimiento se aplican dispersando el material sobre la superficie del lecho. En cuanto se aplica el recubrimiento se seca la solución de recubrimiento. Es frecuente espolvorear mezclas de polvo en perlas humedecidas y secar las perlas en capas. Frecuentemente se aplica un color final y recubrimiento de sellado.

Bandeja de recubrimiento perforada

En algunas realizaciones, las microesferas se pueden recubrir usando una bandeja de recubrimiento perforada. La bandeja de recubrimiento tiene perforaciones a lo largo de su porción cilíndrica. Es accionada por un accionador de velocidad variable. El suministro de aire caliente y salida del aire de secado están dispuestos para facilitar el sistema de recubrimiento a través de cámaras de acero inoxidable colocadas en ambos lados de la bandeja de recubrimiento perforado. La bandeja está encerrada en un alojamiento sellado al aire dotado con una puerta adecuada y una ventana de vidrio frontal. Este alojamiento de bandeja con accionamiento es una cabina de acero inoxidable que acomoda el cuadro de engranaje, el accionamiento variable de AC, el panel de potencia, la unidad de aire caliente, la unidad de salida y un filtro de aire.

El sistema de dispersión de líquido se completa con un recipiente de almacenamiento de líquido de acero inoxidable, bomba de dosificación de líquido de flujo variable, pistola de pulverización automática y mangueras flexibles interconectantes.

El recubridor de lecho fluidizado

En algunas realizaciones, se puede usar tecnología de lecho fluidizado para recubrir las microesferas. La tecnología

de lecho fluidizado es el procedimiento más moderno para recubrir perlas. Es una técnica de recubrimiento muy eficiente. La ventaja principal de los sistemas de lecho fluidizado es un sistema cerrado que suspende en aire las perlas.

En un lecho fluidizado se introduce un recubrimiento para cubrir las partículas de núcleo dentro del lecho. En el proceso, se deposita una capa en la superficie de las partículas sólidas fluidas dispersando una solución del material de recubrimiento. El gas fluidizante también se usa para secar la solución depositada. Hay una variedad considerable de métodos para usar la tecnología de lecho fluidizado. Por ejemplo se pueden aplicar líquidos a partículas fluidizadas en varias formas, incluyendo dispersión superior, inferior y tangencial. Para un producto dado, cada método puede ofrecer características de producto terminado marcadamente diferentes.

Se usan lechos fluidizados para el recubrimiento debido a su alta energía y transferencia de masa. Los lechos fluidizados para recubrimiento de película se pueden dividir en tres grupos: dispersión superior, dispersión tangencial y equipo de dispersión inferior.

En el lecho de dispersión superior, la cámara de expansión es alargada para permitir al polvo permanecer fluidizado más tiempo y moverse con una velocidad superior, de tal forma que se minimiza la aglomeración. La cámara de expansión está conformada cónicamente para permitir una desaceleración uniforme de la corriente de aire. El alojamiento de filtro es mayor y está diseñado para conformar las partículas finas de nuevo en la fluidización interrumpiendo el lecho; esto reduce las tendencias de aglomeración. Se coloca la boquilla abajo en la cámara de expansión de tal forma que el material de recubrimiento incide en la partícula fluidizada a una distancia corta desde la boquilla; esto reduce el secado por pulverización de la gota y proporciona un secado posterior más largo de las partículas recubiertas. El recubridor por pulverización superior ha sido usado para aplicar recubrimientos de película a base de solvente orgánico y acuosos y recubrimientos de liberación controlada. Las microesferas más pequeñas en esta técnica pueden permitir perlas finales más pequeñas y/o recubrimientos más espesos.

En el recubrimiento de pulverización de fondo, la máquina Wurster emplea un contenedor de producto cilíndrico con una placa perforada. Dentro del contenedor existe un segundo cilindro (partición de recubrimiento) con una boquilla de pulverización ligeramente elevada por encima de la placa perforada y centrada en la placa por debajo de esta partición que se usa para pulverizar la solución de recubrimiento. La placa perforada está diseñada con orificios grandes en el área bajo la partición de recubrimiento y orificios más pequeños en el resto de la placa, excepto en un anillo de grandes orificios en el perímetro. El diseño permite a las partículas de núcleo ser transportadas neumáticamente hacia arriba a través de la partición de recubrimiento y hacia abajo fuera de esta partición. El material que pasa a través de la partición de recubrimiento recibe una capa de material de recubrimiento, se seca en la cámara de expansión y cae de nuevo en un estado semifluidizado. El material circula rápidamente en esta forma y recibe capa de material de recubrimiento, se seca en la cámara de expansión y cae de nuevo en un material en estado semifluidizado que circula rápidamente en esta forma y recibe una capa de recubrimiento en cada paso que hace a través de la partición de recubrimiento. El anillo de orificios grandes en la periferia de la placa perforada evita la acumulación de material en la pared del contenedor. Se usa para recubrir partículas pequeñas, perlas, comprimidos y cápsulas.

El sistema de pulverización tangencial, que normalmente está dotado de una placa inferior de rotación, puede lograr cantidades de película casi tan buenas como el sistema de pulverización de fondo. La rotación de la placa soporta satisfactoriamente el movimiento del producto, de tal forma que la cantidad de aire requerida se usa principalmente para el proceso de secado y solamente en un grado más pequeño para el movimiento del producto.

Recubrimiento en lecho fluido

En algunas realizaciones, las microesferas se pueden recubrir usando un sistema de recubrimiento de lecho fluido. En algunas realizaciones, para las microesferas de tamaños pequeños la película de recubrimiento se usa para controlar la velocidad de liberación del API. Las microesferas permiten la carga del API en una capa de recubrimiento primero hasta 1 a 2 mm de diámetro seguido de la aplicación de la capa de control de la liberación. Por lo tanto, el diámetro de partícula pequeño de la microesfera se suma a la capacidad de carga del API y al diámetro de partícula decreciente y de esta forma el área superficial específica de un sustrato aumenta drásticamente y no se experimenta un aumento de peso del recubrimiento requerido. La aplicación en capas del fármaco puede realizarse más rápidamente que la de la capa de recubrimiento controlada final.

Granulación en disco de rotación

En algunas realizaciones, las microesferas se pueden recubrir usando la granulación. Técnicas de granulación que utilizan un disco de fluidizado centrífugo que puede ser movido hacia arriba o hacia abajo crean una abertura en forma de ranura variable entre el perímetro externo del disco y la pared lateral del contenedor. El aire es extraído en el contenedor de producto a través de la ranura con presión negativa. Esto fluidiza el material a lo largo de la superficie circunferencial del contenedor de producto. Al mismo tiempo el disco gira a diferentes velocidades y mueve el producto por la fuerza centrífuga a las porciones externas donde se eleva por la corriente de aire fluidizado en la cámara de expansión. En cuanto el material se desacelera, desciende al centro del disco y repite la misma

secuencia.

El patrón de fluidización es con frecuencia descrito como una hélice de espiral o patrón similar a una cuerda alrededor del interior de la cámara de rotor.

- 5 En el lecho de material fluidizado pueden estar sumergidas boquillas de pulverización y aplicarse la pulverización en forma tangencial con respecto al flujo de partícula. Las microesferas en este proceso permiten una superficie controlada de partida sobre la cual se puede estratificar el polvo de recubrimiento con API y mantener mediante una solución de pulverización de materiales de recubrimiento en un procedimiento de aplicación de estratificación rápida. Basándose en la uniformidad tanto de la forma como del tamaño estas microesferas permiten una ganancia
10 uniforme y rápida de peso y mantienen la separación fácilmente frente a las semillas de cristal estándar actualmente usadas y el material de partida.

Formas farmacéuticas

- 15 Las diversas realizaciones de la composición, de acuerdo con la presente invención, pueden usarse en varias formas farmacéuticas que incluyen, pero no se limitan a, comprimidos masticables, comprimidos tragables, chicles blandos incluyendo comprimidos y cápsulas de gel blandas, comprimidos disgregables en la boca, polvos dispersables en la boca, minicomprimidos, pastillas para chupar, tiras de película, gomas, geles, pomadas y cremas, insertos de comprimidos (ojo, oído, vaginal), supositorios, cápsulas duras, cápsulas de relleno líquido, suspensiones
20 líquidas y perlas de liberación sostenida.

- En algunas realizaciones, la forma farmacéutica puede incluir un ingrediente aceptable farmacéuticamente incluyendo excipientes, excipientes de disgregación oral, incluyendo, pero sin limitarse a Pharmaburst 500 (SPI Pharma, Inc.); diluyentes, disgregantes; aglutinantes; agentes de relleno; agente de volumen; ácido(s) orgánico(s),
25 colorantes; estabilizantes; conservantes, lubricantes; agentes deslizantes/anti-adherentes; agentes quelantes; vehículos; agentes de volumen; estabilizantes, conservantes; agentes de ajuste de la tonicidad; anestésicos locales; agentes de ajuste del pH; antioxidantes; agentes osmóticos; agentes quelantes; agentes viscosificantes; agentes de humectación; agentes de emulsificación; ácidos; alcohol de azúcar; azúcares reductores; azúcares no reductores y similares usados ya sea solos o en combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los ingredientes
30 aceptables farmacéuticamente pueden incluir excipientes, aglutinantes, lubricantes, alcoholes de azúcar, agentes disgregantes, colores, sabores y similares usados ya sea solos o combinaciones de los mismos.

- En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica que comprende una pluralidad de microesferas puede ser usada en una forma farmacéutica comprimible directamente. El término "comprimible directamente" significa que la
35 composición puede ser comprimida en forma de comprimido en máquinas de compresión estándar (que incluye, pero no se limita a máquinas de compresión de alta velocidad) usando perforadores y moldes estándar (es decir sin ninguna superficie especialmente maquinada, conformada o recubierta), sin ninguna cantidad significativa de la composición que se adhiere a los perforadores y moldes mediante la aplicación de presión compresiva a la composición. En algunas realizaciones, la presión de compresión varía de 60 Mpa a 170 MPa. En algunas
40 realizaciones, la fuerza de compresión varía de 80 Mpa a 150 MPa. En algunas realizaciones, la presión de compresión es por lo menos de 60 Mpa.

- La expresión "formulación farmacéutica" como se usa en la presente memoria se refiere a formulaciones que contienen la composición de la presente invención en combinación con vehículos o excipientes adecuados a una
45 plataforma de administración de fármaco seleccionada, por ejemplo, una cápsula, una formulación dispersable en la boca, una formulación efervescente, un comprimido masticable, una pastilla para chupar, un comprimido dura o tragable o similares.

- "Portadores" o "vehículos" como se usan en la presente memoria se refieren a materiales vehículo adecuados para
50 administración de fármaco oral e incluyen cualesquiera materiales conocidos en la técnica, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, agentes de granulación, disgregantes, agentes de lubricación, colorantes, agentes de saborización y similares.

- En algunas realizaciones, se pueden preparar varios tipos de formulaciones farmacéuticas usando las microesferas y composiciones divulgadas en la presente, incluyendo polvos, comprimidos masticables, comprimidos de disolución en la boca, formulaciones efervescentes y dispersiones líquidas. Para las formulaciones sólidas como polvos, comprimidos masticables, comprimidos de disolución en la boca y formulaciones efervescentes, se pueden utilizar
55 vehículos, excipientes y aditivos convencionales, incluyendo diluyentes, aglutinantes, agentes de granulación, disgregantes, aditivos saborizantes y similares. Ejemplos de los excipientes empleados normalmente incluyen los de grado farmacéutico de manitol, lactosa, almidón y similares. Las composiciones farmacéuticas líquidas que contienen las microesferas presentes generalmente se prepararán mediante dispersión o suspensión de las microcápsulas en un vehículo no acuoso que no provoca la liberación del fármaco, o incluso dispersando las microesferas o composición en un vehículo acuoso inmediatamente antes a la administración al paciente. En algunas realizaciones, las microesferas o composición pueden proporcionarse como un material particulado fluido,
60 como en un sobre u otro envase adecuado y un material particulado de este tipo se puede dispersar en un vehículo acuoso. Estas formulaciones sólidas o líquidas pueden contener cualquier cantidad de la microesfera o composición

necesaria para proporcionar la cantidad deseada del ingrediente activo contenido en la microesfera o composición. En algunas realizaciones, se pueden usar cantidades de microesferas o composición en el orden de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 95 % en peso de la forma farmacéutica. Los métodos reales para preparar dichas formas farmacéuticas son conocidos, o serán evidentes para aquellos expertos en esta materia.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se produjeron microesferas de manitol (EP) (Shandong Tianli Pharmaceutical Ltd., Guangzhou, China) y manitol/sorbitol (2,3 %)(sorbitol, Roquette, Keokuk, Iowa) por granulación (enfriado por pulverización) de una masa fundida de los polioles en una bandeja de 2 cuartos de acero inoxidable. El poliol fundido se vació en un recipiente a presión calentado que es calentado por bandas de calentamiento eléctricas. El recipiente de a presión caliente se presurizó a 0,34 Mpa y la válvula de conexión en el fondo del recipiente se abrió para enviar el manitol a través de la línea de pulverización a la boquilla. La línea de pulverización se calentó mediante una cinta térmica eléctrica. La boquilla se calentó con un soplete de propano antes de abrir la válvula. Los gránulos que salen de la boquilla (Spraying Systems 6501) se recogen en recipientes de plástico y se introducen en bolsas para su evaluación. Se determina la distribución del tamaño de las partículas de las microesferas por análisis Malvern Mastersizer Laser (Malvern, PA). La Tabla 1 muestra la distribución del tamaño de las partículas de las microesferas. Los diámetros de la microesfera estaban en un intervalo promedio de 250 μm con una distribución amplia ($d(0,1) = 124$ y $d(0,9) = 473$ μm o $473/124 =$ proporción de distribución 3,8 a 1 y $d(0,1) = 204$ y $d(0,9) = 598$ μm o $598/204 =$ proporción de distribución 2,9 a 1, La Figura 1 muestra una fotomicrografía de las microesferas donde se observa una superficie similar al vidrio lisa total de las microesferas (Carl Zeiss Microscope Model Axio Vert.A1 (Oberkochen, Alemania).

Tabla 1: Distribución del tamaño de las partículas

Muestra	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)	Relación PSD
Muestra 1 (Manitol)	124	250,6	473	3,8
Muestra 2 (Manitol)	122	261,6	494	4,0
Muestra 3 (Manitol/Sorbitol)	164	323	567	3,45
Muestra 4 (Manitol/Sorbitol)	96	225	451	4,7

Ejemplo 2

Se prepararon microesferas de manitol EP (Shandong Tianli Pharmaceutical Ltd., Guangzhou, China), manitol/sorbitol (2,3 %) (sorbitol, Roquette, Keokuk, Iowa) y manitol/polisorbato 80 (Unichema, New Castle) fundiendo poliol y haciendo gotear la masa fundida en un disco giratorio para formar las microesferas. El manitol se funde en una bandeja u horno a 10 °C por encima del punto de fusión del manitol a una temperatura superior a 176 °C. Una vez fundido, se gira el manitol líquido en una corriente la cual, por fuerza centrífuga, es dispersada en una película delgada y sale del disco como un ligamento que se rompe en gotas o sale como gotas. Se prefiere el disco de estilo de giro superficial con un diámetro de 10,16 cm o más y capacidades de velocidad de 500 RPM a 11.000 RPM. La rueda de RPM controla el espesor de la película y de esta forma el tamaño de la gota/perla. Las microesferas se dejan caer por lo menos 2,44 m a temperatura ambiente o aire frío para su congelación. Una vez congeladas se puede usar un tamiz grueso para completar el enfriamiento y mantener la separación. Cualquier microesfera fusionada o dañada por frío se elimina con un acortador de forma de perla.

Las microesferas se analizaron para determinar el tamaño de las partículas usando un Malvern Mastersizer. La Tabla 2 muestra la distribución del tamaño de las partículas (PSD) de las microesferas.

Se realizó microscopía electrónica de barrido (SEM) en microesferas de manitol de ejemplo. La Figura 2 es una micrografía detallada (aumento 1.000x) de SEM (con barra de medición de 10 μm) de las microesferas de manitol hechas con este proceso. Obsérvese las placas de cristal, planas superficiales con crestas presentes, la circularidad y esfericidad perfectas y la ausencia de grietas y elevaciones. La frecuencia de las crestas vistas en la Figura 2 es mayor de aproximadamente uno por μm de distancia a lo largo de una superficie de la microesfera (es decir, > aproximadamente 10 por la longitud de la barra de 10 μm como se muestra en la Figura 2 a lo largo de una superficie de la microesfera). La Figura 2 muestra que todos los tamaños de partículas tienen texturización de cresta similar. La Figura 3 es una micrografía detallada (aumento 4.000x) de SEM (con barra de medición de 5 μm) de la superficie de la microesfera de manitol central mostrada en la Figura 2. Obsérvese las placas de cristal planas que forman crestas en la superficie de la microesfera. Las placas de cristal planas se orientan en una dirección horizontal durante la formación de las gotas (debido a la orientación de giro) y/o durante el enfriamiento (orientación de nucleación superficial) de la gota para formar la microesfera sólida. Las crestas son menores de 1 μm en altura. La frecuencia de las crestas como se observa en la Figura 3 son mayores a aproximadamente uno por μm de distancia a lo largo de una superficie de la microesfera (es decir, > aproximadamente 5 por la longitud de la barra de 5 μm como se muestra en la Figura 3 a lo largo de una superficie de la microesfera).

La Figura 4 es una micrografía de SEM, la cual muestra la distribución de tamaño de microesferas de manitol obtenidas con este proceso y la capacidad para lograr microesferas en tamaños inferiores a aproximadamente 10 μm y más pequeñas. Obsérvese en esta figura, la uniformidad de forma y la circularidad/esfericidad incluso en y por debajo del nivel de 10 μm . La figura 4 también muestra que todos los tamaños de las microesferas contienen una superficie similar muy poco profunda pero rugosa debido a estas crestas de placa de cristal planas que están presentes y ninguna, en esta realización, tiene una superficie de cristal lisa.

Tabla 2: Distribución del tamaño de las partículas

Muestra	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)	Relación PSD
	133,6	211,7	297,2	2,2
Análisis 1 – Manitol EP	Velocidad del disco: 2000 RPM		Caudal: 110 g/min	
	120	223	395	3,3
Análisis 2 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1500 RPM		Caudal: 110 g/min	
	126	216	354	2,8
Análisis 3 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1250 RPM		Caudal: 110 g/min	
	162	273	456	2,8
Análisis 4 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1000 RPM		Caudal: 110 g/min	
	226	407	672	2,97
Análisis 5 – Manitol EP	Velocidad del disco: 750 RPM		Caudal: 110 g/min	
	299	499	777	2,6
Análisis 6 – Manitol EP	Velocidad del disco: 2000 RPM		Caudal: 49 g/min	
Análisis 7 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1500 RPM		Caudal: 49 g/min	
	178	303	494	2,8
Análisis 8 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1250 RPM		Caudal: 49 g/min	
	221	373	602	2,7
Análisis 9 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1500 RPM		Caudal: 110 g/min	
	146	299	531	3,6
Análisis 10 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1500 RPM		Caudal: 49 g/min	
	178	303	494	2,8
Análisis 11 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1500 RPM		Caudal: 110 g/min	
	248	447	730	2,9
Análisis 12 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1500 RPM		Caudal: 49 g/min	
	162	277	469	3,1
Análisis 13 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1500 RPM		Caudal: 200 g/min	
	127	252	478	3,8
Análisis 14 – Manitol EP	Velocidad del disco: 1500 RPM		Caudal: 163 g/min	
	150	310	564	3,76
Análisis 1 – Manitol EP (10/7)	Velocidad del disco: 11000 RPM		Caudal: 110 g/min	
	29	57	105	3,6
Análisis 2 – Manitol EP (10/7)	Velocidad del disco: 11000 RPM		Caudal: 163 g/min	
	27	58	117	4,3
Análisis 3 – Manitol EP (10/7)	Velocidad del disco: 11000 RPM		Caudal: 200 g/min	
	29	63	123	4,24
Análisis 4 – Manitol EP (10/7)	Velocidad del disco: 5000 RPM		Caudal: 200 g/min	
	33	66	129	3,9
Análisis 5 – Manitol/Sorbitol	Velocidad del disco: 5000 RPM		Caudal: 200 g/min	
	35	74	138	3,9
Análisis 6 – Manitol/Sorbitol	Velocidad del disco: 11000 RPM		Caudal: 300 g/min	
	24	62	130	5,4
Análisis 7 – Manitol con polisorbato 80	Velocidad del disco: 5000 RPM		Caudal: 200 g/min	
	35	74	138	2,5

Humedad según el método de Karl Fischer (USP)

Se analizaron aproximadamente 1,0 g de microesferas de manitol EP, esferas de azúcar/almidón Colorcon SureSpheres® (Colorcon, West Point, PA) y gránulos inertes Werner Pharm-a-Sphere™ (Hanns G. Werner GmbH, Tornesch, Alemania) para determinar el contenido de humedad usando el método de Karl Fisher descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 26. La Tabla 3 muestra el contenido de humedad de las microesferas de manitol, SureSpheres y Pharm-a-Spheres.

Tabla 3: Contenido de humedad de la microesfera de manitol frente a las perlas comerciales

Producto	Masa (g)	Agente de valoración (ml)	Agua (%)
SureSphere	1,0053	2,560	1,32
Gránulos Pharm-a-Sphere inertes	1,0032	1,578	0,81
Microesferas de manitol (USP) (10/7/1-6)	0,9988	0,184	0,1
Microesferas de manitol (EP) (10-6-9)	1,0087	0,036	0,02

Sorción dinámica de vapor

Se analizaron 0,2 g de microesferas de manitol EP en un instrumento AquaDyne del Quantachrome (Quantachrome Instruments Palm Beach Florida) usando los datos aquaWin Adquisición y Reducción para medir la sorción dinámica de vapor. La Figura 5 muestra la higroscopicidad de las microesferas de manitol. Los resultados muestran que las microesferas de manitol son extremadamente no higroscópicas en condiciones de proceso normales de 60 % de humedad relativa (HR) ya que el aumento de peso es menor de 0,05 %. Los resultados también muestran una ausencia de tamaños de poro adsorbentes de humedad, ya que las perlas incluso con un 90 % de HR aumentaron menos del 0,2 % de humedad.

Con el fin de comparar la higroscopicidad de las microesferas de manitol con otras formas de manitol, los productos de manitol en polvo (polvo Mannogem®, lote N.º 121101399F, SPI Pharma, Inc.; Pearlitol 50C, lote N.º 10 KVKRN, Roquete Freres), granular (granular Mannogem, lote N.º 121101116G, SPI Pharma, Inc.; Pearlitol 400DC, lote N.º E592J, Roquette Freres) y productos de manitol secados por pulverización (Mannogem EZ, lote N.º 121101324, SPI Pharma, Inc.; Pearlitol 200SD, lote N.º E983G, Roquete Freres) se sometieron al Quantachrome para el análisis de la sorción dinámica de vapor (DVS).

Los perfiles de adsorción del polvo Mannogem y Pearlitol 50c se comparan en la Figura 6A. El perfil del polvo Mannogem muestra que comienza a adsorber más humedad en presencia de alrededor de un 62 % de humedad relativa. Además, el polvo Mannogem alcanza una adsorción superior con un 95 % de HR.

Los perfiles de adsorción de Mannogem granular y Pearlitol 400DC se comparan en la Figura 6B. De manera similar al perfil del polvo Mannogem, el Mannogem granular muestra una adsorción de humedad superior en presencia de alrededor de un 55 % de humedad relativa. El Mannogem granular parece detener la adsorción de humedad a alrededor un 86 % de RH.

Los perfiles de adsorción de Mannogem secado por pulverización y Pearlitol 200SD se comparan en la Figura 6C. El perfil de Mannogem secado por pulverización muestra que el producto SPI tiene una adsorción mucho menor que el Pearlitol 200SD. El Pearlitol incrementa la adsorción en presencia de alrededor el 60 % de humedad relativa. Además, el Pearlitol 200SD tiene mucho mayor adsorción en los valores de HR más superiores.

Ninguno de los perfiles de adsorción anterior para los productos comerciales a base de manitol secado por pulverización, granular y polvo están por debajo del 0,2 % de contenido de humedad en presencia de 95 % de HR. Como se observa en la Figura 4, las microesferas de manitol de la presente invención tienen un aumento de peso de humedad de menos de 0,2 % en presencia de 95 % de HR comparado con más del 1,5 % para el Mannogem EZ el cual es el que ofrece los mejores resultados entre los productos secados por pulverización, polvo y granular probados.

Las microesferas de manitol se midieron por calorimetría de barrido diferencial (DSC) usando un instrumento de análisis térmico (New Castel, DE) DSC Q200 con un sistema de adquisición de datos versión V23,5 a 10 °C por minuto desde temperatura ambiente hasta 300 °C. La Figura 7 muestra la exploración de DSC de microesferas de manitol en un punto de fusión del alfa manitol de 166 °C y con calor de fusión a 302 J/g. Según Burger*, el calor de fusión del alfa-manitol es 285,3 J/g. De esta forma la energía de enlace/g es igual a o más que la del alfa manitol. El del beta es de 293 J/g según lo descrito por Burger*. Esto demuestra que la energía de enlace en la red cristalina es igual a o menor a aquella de la microesfera y de esta forma la perla es 100 % cristalina con presencia limitada o ausencia de regiones amorfas.

Densidad real

Las microesferas de manitol EP y las perlas Nonpareil-108 (Freund Industrial Co., Japón) se analizaron para determinar la densidad real usando un Ultrapyc 1200e V4.02 de Quantachrome Corporation (Palma Beach, FL). La Tabla 4 muestra la densidad real de las microesferas de manitol. La Tabla 5 muestra la densidad real de las perlas Nonpareil-108.

Tabla 4: Densidad real de las microesferas de manitol por picnometría de helio

Análisis	Volumen (c ³)	Densidad (g/c ³)
1	0,8655	1,4651
2	0,8674	1,4620
3	0,8674	1,4620
4	0,8680	1,4609
5	0,8684	1,4602
6	0,8692	1,4590
7	0,8688	1,4595
Densidad promedio: 1,461 g/c ³		

Tabla 5: Densidad real de las perlas Nonpareil-108 por picnometría de helio

Análisis	Volumen (c ³)	Densidad (g/c ³)
1	0,3947	1,4547
2	0,3947	1,4549
3	0,3946	1,4552
4	0,3946	1,4552
5	0,3945	1,4554

La similitud entre la densidad real por picnometría de helio y la densidad verdadera del alfa-manitol en 1,468 g/cm³ (Burger et al.*) frente a 1,4590 a 1,4651 para las muestras indica que las microesferas son estructuras sólidas y que carecen sustancialmente de huecos interiores/porosidad. La densidad real de NP-108 es 1,4552, lo cual indica que no es una estructura polimórfica pura.

Densidad cristalina del manitol	Beta	Alfa
Densidad g/cm ³	1,49	1,468

*Artur Burger, Jan-Olav Henck, Silvia Hetz, Judith Rollinger, Andrea Weissnicht, Hemma Stottner. Journal of Pharmaceutical Science 89,4 (2000): 457-468.

Las microesferas de manitol cortadas se sometieron a microscopía electrónica de barrido (SEM) para examinar la estructura interior de las microesferas. Las Figuras 8A y B son micrografías de las SEM que muestran que la microesfera de manitol es sólida y carece de huecos interiores. La Figura 9 es una micrografía de la SEM que muestra la presencia de un área superficial estratificada delgada. La Figura 9 muestra también formaciones cristalinas muy compactadas, que se elevan vertical o radialmente, que están por debajo de esta estructura de superficie estratificada superior. Esta capa superior de placas de cristal muy compactadas con crestas forma crestas poco profundas desiguales < 2 µm en altura que permite que un polímero de película se agarre a la superficie con pérdida mínima en las profundidades de depresión durante las etapas iniciales del recubrimiento. La extremadamente poca profundidad de las crestas crea una superficie que permite una pérdida mínima de depósitos de material de película necesarios para una película funcional. Esta capa interna muy densa y el centro sólido de la perla permite que la densidad real de la microesfera se aproxime a la densidad verdadera descrita para el alfa manitol, además de permitir un control muy estrecho de la densidad de partícula.

También se sometieron a una SEM microesferas/perlas comerciales actuales: Celphere CP-102 perlas de celulosa microcristalina (Asahi Kasei Corporation, Tokio, Japón), perlas de manitol MCell 400 (Pharmatrans Sanaq AG, Allschwil, Suiza), gránulos inertes Pharma-a-Sphere™ (Hans G. Werner GMBH, Tornesch, Alemania), esferas de azúcar/almidón SureSpheres® (Colorcon, West Point, PA), perlas de manitol Nonpareil-108 (NP-108) (Freund Industrial Co., Japón). La Figura 10 es una micrografía de perlas de celulosa microcristalina CP-102 Celphere, las cuales tienen una superficie de tipo polimérico lisa con algunas elevaciones e indentaciones convexas presentes pero fracturaciones y fisuras limitadas. La forma de sandía o patata común es aparente, lo cual puede provocar que estas partículas volteen en el flujo en lugar de rodar y también que se segreguen en función de la forma. La Figura 11 es una micrografía de SEM de perlas de manitol MCell 400, que muestra la naturaleza esférica imperfecta de las

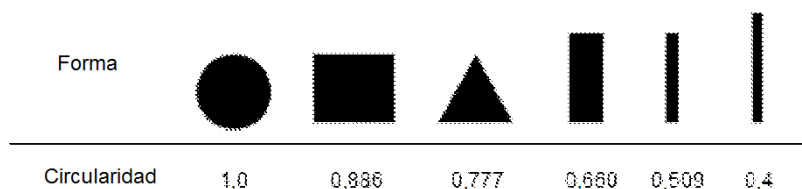
perlas, así como también la presencia de convexidad y ausencia de solidez debida a fisuras muy profundas y a elevaciones. También, la estructura de la perla es una fusión de múltiples partícula en una forma granular frente a un cuerpo cristalino singular. La Figura 12 es una micrografía de SEM de gránulos inertes Pharma-a- Sphere, que muestra una ausencia de las grietas profundas observadas en las perlas Mcell pero muestra lo que parece ser una partícula de crecimiento simple sin apariencia de aglomeración. La Figura 13 es una micrografía de SEM de SureSpheres, que muestra un cuerpo sólido de apariencia no esférica y ausencia de grietas. La Figura 14 es una micrografía de SEM de perlas NP-108. El movimiento de balanceo usado para fabricar las perlas NP-108 es obvio en las elevaciones lineales que se curvan en espiral en la superficie de la perla. La forma es redonda de tipo melón a huevo. Carece de formas de tipo sandía. La superficie tiene una depresión de plato de tipo cráter en lugar de crestas. Los bordes de estas grietas son lisos debido al proceso de laminado en húmedo durante la fabricación. Debido a las formas no esféricas creadas en el proceso de fabricación, lo cual parece ser un proceso de laminado/volteado, este material tenderá a segregarse durante el proceso de recubrimiento. La presencia de las formas de melón a huevo creará una variación de movimiento de la forma y segregación por forma y tamaño durante el proceso de recubrimiento. Las microesferas de manóesfera de la presente invención son sustancialmente todas esféricas y no presentarán problemas tan importantes en cuanto a variación de movimiento de forma o segregado por forma como las perlas NP-108. En las manóesferas, el tamaño de la microesfera puede controlar la distribución de partícula durante proceso de recubrimiento ya que la forma es más esférica.

Circularidad

La caracterización de la esfericidad o circularidad de las microesferas es realizada por Particle Technology Labs (Downers Grove, IL, EE.UU.). Se usan microscopía automatizada y técnicas de análisis de imagen (Malvern Morphology G3S sistema de análisis de imagen de partícula automatizado, Malvern Instruments Inc., EE.UU.) para caracterizar la morfología de las microesferas de la presente invención, y comparar con las microesferas comercializadas actuales y calcular la circularidad media, la relación de aspecto, la y solidez de cada una. Las Figuras 15-19 son las imágenes generadas para cada una. El número indicado debajo de la microesfera en las Figuras 15-18 es la selección aleatoria de la el instrumento usado para imprimir las siluetas. La Figura 15 es una imagen de microesferas de manitol de ejemplo de la presente invención. Obsérvese que la única cosa vista alrededor en la imagen de la silueta son partículas con anexos/uniones puntuales llamados fusiones. Estas partículas fusionadas pueden ser evitadas o eliminadas después de la fabricación para crear un producto de conformación esférica perfecto. La Figura 16 es una imagen de perlas de manitol MCell 400 (Pharmatrans Sanaq AG, Allschwil, Suiza), que muestra su naturaleza esférica no perfecta, la presencia de elevaciones y de superficies convexas. La Figura 17 es una imagen de gránulos neutros Pharm-a-Sphere™ (Hanns G. Werner GMBH, Tornesch, Alemania), que muestra que son esferas no perfectas con elevaciones. La Figura 18 es una imagen de esferas de azúcar/almidón de SureSpheres® (Colorcon, WestPoint, PA), que muestra su apariencia no esférica. La Figura 19 es una imagen de perlas de manitol Nonpareil-108 (Freund Industrial Co., Ltd., Tokio, Japón), que muestra una gran cantidad de partículas muy finas, y que parecen tener grietas y elevaciones en la superficie. Muchas de las perlas/partículas no tienen forma esférica y tienen una forma de patata, lo cual es característico de la granulación y crecimiento mediante un proceso de estratificación.

Se determina la circularidad de cada una de las diversas microesferas. La circularidad es una medición de la longitud periférica calculada de un círculo de la misma área de silueta del bloqueo de la partícula de una fuente de luz/longitud periférica real de partícula con valores en el intervalo de 0-1. Un círculo perfecto tiene una circularidad de redondez 1,0, mientras que un objeto con forma de aguja tiene una redondez cercana a 0. La tabla 6 muestra la circularidad de varias formas (Análisis de imagen: Evaluación de la forma de partícula por partículas Horiba el 7 de julio de 2011 por Jeff Bodycomb www.horiba.com).

Tabla 6: Circularidad de varias formas



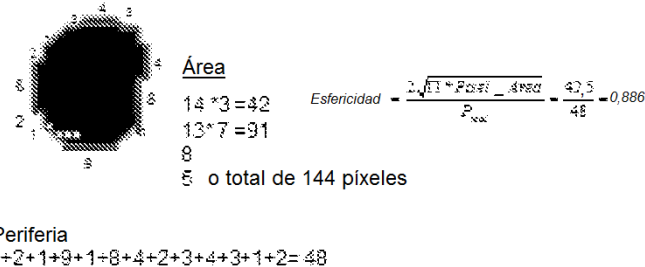
La circularidad se determina normalmente usando la ecuación:

$$\text{Circularidad} = 2(\pi \text{ área})^{0,5}/P$$

donde A es el área medida y P es la longitud de perímetro de las microesferas. La circularidad se calcula de acuerdo con la Organización Internacional de Normalización (ISO) 9276-6-(2008).

Circularidad

Periferia de un círculo de área similar/periferia real
(N.º total de píxeles como área en la ecuación/recuento real de píxeles en la periferia)



En la representación, la circularidad 0,886 se refiere a la forma de un cuadro o en tres dimensiones un cubo e indica que la partícula tiene punto más agudo o esquinas en su estructura superficial y puede voltearse en lugar de rodar. El volteo daña al recubrimiento y provoca segregación por forma y los bordes afilados provocan problemas en cuanto a tensión de recubrimiento y distribución de recubrimiento, dando lugar a un espesor de recubrimiento no uniforme y fractura del de recubrimiento. Los bordes afilados en la superficie de la perla también se pueden romper y llegar a incorporarse en el recubrimiento y provocar fracturación y problemas de liberación temprana. Los bordes afilados pueden también agregar tensión al recubrimiento cuando este se seca y provocar la fractura del recubrimiento. La presencia de fracturación puede llevar a la necesidad de usar más plastificante, lo cual provoca que la partícula recubierta sea más pegajosa. La tabla 7 muestra la circularidad de las diferentes microesferas probadas.

Tabla 7. Circularidad de varias microesferas

Material	Fabricante	Circularidad % > 0,99	Circularidad % <0,99 >0,98	Circularidad % <0,98 >0,97	Circularidad % <0,97 >0,96
Manoesferas	SPI Pharma	74 %	9,42 %	4,97 %	4,93 %
SureSpheres 20/25	Colorcon	0 %	0,36 %	14,34 %	27,06 %
MCell 400 T	Pharmatrans Sanaq AG	0 %	0 %	0,43 %	0,97 %
Pharm-a- Spheres	Hanns Werner GmbH	0 %	0 %	0 %	0,53 %
NP-108	Freund Industrial Co.	0 %	32,85 %	32,85 %	13,97 %

La Figura 20 es una gráfica de la circularidad en 0,95 de las diversas microesferas examinadas. La Figura 21 es una gráfica de la circularidad en 0,99 de las diversas microesferas examinadas. La Figura 22 es una gráfica de la circularidad en 0,99 de las microesferas de la presente invención y NP-108 (Freund Industrial Co., Japón). Los resultados muestran que >95 % de las microesferas de manitol de la presente invención (Manoesfera) son círculos perfectos con una circularidad mayor de 0,99, con una perfección que es >0,995. También hay que señalar la diferencia en la distribución entre los diferentes materiales comerciales. Los valores inferiores a 0,95 mezclados con valores superiores a 0,95 provocarán un problema de segregación debido al hecho de que algunas microesferas voltean mientras que otras rodaran. Los datos de circularidad demuestran que el 96,8 % de las microesferas de manitol de la presente invención tienen más de 0,95 de proporción de circularidad, mientras que 0 % de las microesferas Mcell tienen una circularidad de más de 0,985. Por lo tanto se espera que se produzca más el volteo que rodar. De modo similar, 0 % de las Pharm-a-Spheres tienen una circularidad de más de 0,975 y por lo tanto cabe esperar volteo y rebote más que rodar. De modo similar, 0 % de las Surespheres tienen una circularidad de más de 0,99 con 72,7 % más de 0,95, de esta forma algunas de estas perlas rodará pero voltearán más que rodarán.

Relación de aspecto

La relación de aspecto de cada una de las también se determinó. La relación de aspecto se define como la relación entre la longitud de una esfera dividida por el ancho, considerándose las microesferas circulares (esféricas) si la relación de aspecto está entre 0,95 y 1,00. La tabla 8 muestra las relaciones de aspecto de varias formas (Análisis de imagen: Evaluación de la forma de partícula por partículas Horiba el 7 de julio de 2011 por Jeff Bodycomb

www.horiba.com). La relación de aspecto es sensible al grado de isomeetricidad de la partícula. Las partículas con una relación de aspecto alta no solamente voltean sino que tienden a presentarse en espacios de poros en el lecho de recubrimiento y rebotar en cuanto se voltean. Esto es una medición de las características de una partícula de tipo barra, placa o aguja.

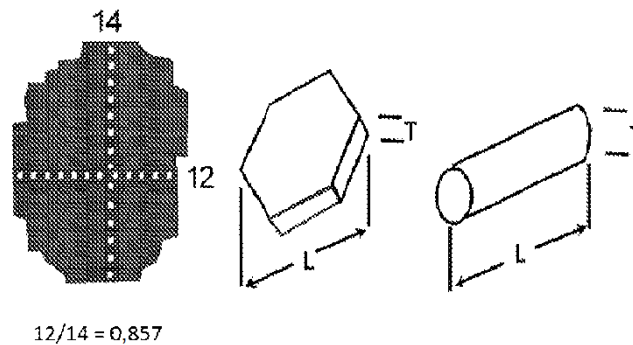
5

Tabla 8: Relación de aspecto de varias formas

Forma						
Circularidad	1,0	0,886	0,777	0,660	0,509	0,4
Factor de aspecto	1,0	1,0	1,0	0,25	0,10	0,05
Relación de aspecto	1:1	1:1	1:1	1:4	1:10	1:20

Relación de aspecto

Diámetro de Feret más corto/diámetro de Feret más largo



Relación de aspecto = L/T

10

La relación de aspecto es la relación entre el diámetro más corto de la partícula y el diámetro más largo de una partícula. La relación de aspecto se calcula de acuerdo con la Organización Internacional de Normalización (ISO) 9276-6 (2008). Feret midió los diámetros como líneas paralelas dispuestas para tocar la partícula en cualquier ángulo. De esta forma es la separación más corta de estas líneas dividida por la separación más larga.

15

La relación de aspecto es altura pico pero no sesgada por la grieta. Cuanto más cercana sea la relación de aspecto a 1 más rueda libremente, menos voltear, menos enganche mecánico existe y menos rebota una partícula que fluiría durante el proceso de recubrimiento.

20

La Tabla 9 y Tabla 10 muestran las relaciones de aspecto de las microesferas probadas y la Figura 23 es una gráfica de las relaciones de aspectos de las diferentes microesferas probadas. Los resultados muestran una gran disparidad entre otras perlas/microesferas comercializadas y las microesferas de la presente invención. El 89,8 % de las microesferas de la presente invención (Manoesferas) tienen una relación de aspecto de más de 0,95 y en el resto de las perlas, menos del 12 % tienen una relación de aspecto mayor de 0,95. También hay que señalar la distribución de las relaciones de aspecto en las muestras. Cuanto más cercana sea la relación de aspecto a 1,0 más rueda libremente, menos voltear, menos enganche mecánico existe y menos rebota una partícula que fluiría durante el proceso de recubrimiento. Hay que señalar la gran disparidad entre otras perlas comercializadas y las perlas de esta invención. Los patrones de movimiento cambian en función de la relación de aspecto, por lo que una distribución estrecha de relación de aspecto tenderá a fluir lo mismo pero con menos segregación. Un intervalo de forma de aspecto amplia tiende a segregar dependiendo de sus patrones de movimiento que son diferentes. Por lo tanto, cuanto mayor sea la relación o factor de aspecto, mayor es el riesgo de segregación. La uniformidad de recubrimiento requiere un control de la superficie que se va a recubrir en el patrón de pulverización llamado el flujo de pulverización, el aspecto de la microesfera en el área de la pulverización. El mezclado de partículas esféricas de igual tamaño con otras formas como sandía, oblongo, escamas y/o rodillos provocará cambios en la velocidad de flujo de una microesfera. Esto puede ocurrir por sumergimiento de las partículas bajo el lecho por debajo de la superficie que se va a pulverizar, el movimiento de las partículas en función de su forma más rápida/lentamente a la zona de pulverización o movimiento de la partícula en función de su forma solo a regiones/área donde la pulverización no se está aplicando o se aplica de forma rápida.

35

Tabla 9: Relación de aspecto de las microesferas probadas

Material	Fabricante	Lote	Relación de aspecto % > 0,95	Relación de aspecto % <0,95 >0,90	Relación de aspecto % <0,90 >0,85	Relación de aspecto % <0,85 >0,80
Manoesferas	SPI Pharma	10/7/11-4	89,83 %	5,00 %	3,15 %	1,92 %
SureSpheres 20/25	Colorcon	ST502051	8,41 %	21,11 %	23,61 %	18,43 %
MCell 400 T	Pharmatrans Sanaq AG	5100824001	5,14 %	12,65 %	15,76 %	17,26 %
Pharm-a-Spheres	Hanns Werner GmbH	08010002	8,47 %	14,74 %	20,46 %	20,25 %
NP-108	Freund Corporation	109C-26	19,93 %	31,88 %	20,65 %	9,96 %

Tabla 10: Relación de aspecto de las microesferas probadas

Material	Fabricante	Relación de aspecto % > 0,99	Relación de aspecto % <0,99 >0,98	Relación de aspecto % <0,98 >0,97	Relación de aspecto % <0,97 >0,96	Relación de aspecto % <0,96 >0,95	Relación de aspecto % <0,95
Manoesferas	SPI Pharma	64,45 %	16,10 %	4,55 %	2,60 %	1,82 %	10,48 %
SureSpheres 20/25	Colorcon	1,07 %	1,43 %	1,43 %	1,97 %	2,50 %	91,59 %
MCell 400 T	Pharmatrans Sanaq AG	0,75 %	0,64 %	0,96 %	1,07 %	1,71 %	94,86 %
Pharmaspheres	Hanns Werner GmbH	1,67 %	1,46 %	1,48 %	1,74 %	2,13 %	91,53 %
NP-108	Freund Industrial Co,	2,90 %	1,63 %	3,08 %	5,07 %	7,25 %	80,07 %

5 Solidez

Las microesferas de la presente invención y las microesferas/perlas comerciales actuales son examinadas para determinar la solidez. La solidez busca medir áreas provocadas por elevaciones o indentaciones en la superficie de la microesfera o partícula. Con el fin de determinar la solidez, se enreda una cuerda alrededor de la microesfera para aproximar el área de la microesfera o partícula sin convexión (áreas indentadas) debido a grietas y elevaciones de la superficie. El área de la microesfera o partícula es medida exactamente como la sombra de la imagen de la microesfera o partícula en una trayectoria de luz. El área de la microesfera o partícula se divide a continuación por el área dentro de la cuerda estirada sobre la superficie externa de las microesferas o de las "partículas". La solidez se calcula de acuerdo con Organización Internacional de Normalización (ISO) 9276-6 (2008).

Una esfera tiene una solidez de 1. Un cubo, triángulo (pirámide) o una varilla pudiera también tener una solidez de 1. Aunque un cubo y una pirámide tienen esquinas/bordes, no tienen elevaciones o grietas en la superficie. Cualesquiera indentaciones de superficie o bultos de superficie pueden agregarse al área dentro de la cuerda. Por lo tanto, la solidez como un factor se relaciona con el área asociada con el área de convexidad de la microesfera como la relación de pérdida de área frente la solidez. Una superficie sin convexidad puede ser recubierta directamente en capas. Cada capa inicialmente es la capa base y crece uniformemente en espesor. Los problemas asociados con las áreas convexas son eliminar el aire, obtener la película en el espacio más ajustado uniformemente y construir la capa en el espacio de la superficie para permitir una capa externa uniforme que recubra el espesor. Se necesita tiempo extra, en el recubrimiento por pulverización pueden requerirse tamaños de gotas más pequeños, puede necesitarse más plastificante para permitir puentear la película sin fracturación si la grieta no es llenada y se usa material de recubrimiento extra.

En tres dimensiones también se refiere al volumen extra asociado con este espacio convexo. Tanto si el recubrimiento llena o puentea, se crea una tensión de recubrimiento, imperfecciones y variación en la cantidad de recubrimiento necesaria para obtener un recubrimiento funcional. La Tabla 11 muestra la solidez de las microesferas probadas y la Figura 24 es una gráfica de la solidez de las diversas microesferas probadas. La gráfica demuestra la ausencia de solidez de las microesferas de manitol de la presente invención (Manoesfera) y el intervalo estrecho de

solidez en muestras de microesfera de manitol. Obsérvese que la superficie prevista a ser recubierta es consistente con una superficie lisa sin elevaciones o grietas para el 96 % de las partículas con un factor de solidez de 0,99. Un intervalo estrecho de solidez para las microesferas de manitol también favorece la consistencia del espesor de recubrimiento y la estratificación directa del recubrimiento. Se mantiene el contorno de la superficie de la película. Es evidente en las SEM que las grietas en las perlas MCell 400, así como también la separación en las perlas NP-108 fabricadas por un método de granulación similar puede requerir material de recubrimiento adicional para llenar estos espacios. Las SureSpheres y las perlas Pharm-a-Sphere pueden perder material de recubrimiento en el contorno de las elevaciones.

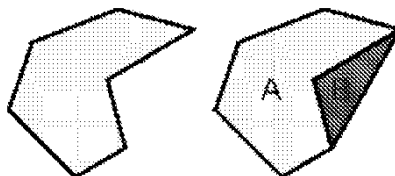
Tabla 11: Solidez de las microesferas probadas

Material	Fabricante	Lote	Solidez % > 0,99	Solidez % <0,99 >,98	Solidez % <0,98 >0,97	Solidez % <0,97 >0,96
Manoesferas	SPI Pharma	10/7/11-4	96,7 %	2,29 %	0,72 %	0,17 %
SureSpheres 20/25	Colorcon	ST502051	14,0 %	69,35 %	12,37 %	2,69 %
MCell 400 T	Pharmatrans Sanaq AG	5100824001	2,5 %	8,57 %	16,72 %	18,65 %
Pharm-a-Spheres	Hanns Werner GmbH	08010002	0 %	2,96 %	16,71 %	24,39 %
NP-108	Freund Industrial Co,	109C-26	56,5 %	30,43 %	5,80 %	2,36 %

Convexidad

Convexidad

Área de la partícula frente al Área de la partícula más área conectada que falta



Las microesferas de la presente invención y las microesferas/perlas comerciales actuales son también examinadas para determinar su convexidad. La convexidad es similar a solidez pero se enfoca más a la lisura de la superficie. Aquí la medición más exacta es la periferia de la partícula. La aproximación en este índice es la longitud de cuerda que se estira alrededor de la partícula, que es la misma longitud de cuerda que en la medición de la solidez. Si la superficie es perfectamente lisa y sin grietas o elevaciones, la convexidad será igual a uno. La convexidad se calcula de acuerdo con la Organización Internacional de Normalización (ISO) 9276-6 (2008). La Tabla 12 muestra la convexidad de las microesferas probadas y la Figura 25 es una gráfica de la convexidad de las diversas microesferas probadas. Obsérvese que la superficie prevista a ser recubierta es consistente con una superficie lisa sin elevaciones o grietas para el 81 % de las partículas con una convexidad de 0,99. Es evidente en la tabla que el área superficial efectiva para recubrimiento se pierde en la diferencia de área entre el área de una forma perfectamente esférica y en grietas o imperfecciones de elevación. La diferencia en una escala de comparación con 0,99 es sustancial.

Tabla 12: Convexidad de las microesferas probadas

Material	Fabricante	Lote	Convexidad % > 0,99	Convexidad % <0,99 >0,98	Convexidad % <0,98 >0,97	Convexidad % <0,97 >0,96
Manoesferas	SPI Pharma	10/7/11-4	81,2 %	6,82 %	4,73 %	3,73 %
SureSpheres 20/25	Colorcon	ST502051	9,0 %	75,99 %	13,26 %	0,90 %
MCell 400 T	Pharmatrans Sanaq AG	5100824001	12,6 %	14,68 %	16,08 %	13,18 %

(continuación)

Material	Fabricante	Lote	Convexidad % > 0,99	Convexidad % <0,99 >0,98	Convexidad % <0,98 >0,97	Convexidad % <0,97 >0,96
Pharm-a-Spheres	Hanns Werner GmbH	08010002	2,3 %	2,11 %	11,64 %	19,19 %
NP-108	Freund Industrial Co,	109C-26	52,4 %	29,35 %	8,70 %	6,16 %

Área Superficial/Porosidad

- 5 Las microesferas de la presente invención y microesferas/perlas comerciales actuales son también examinadas para la determinación de área superficial y la porosidad. Las mediciones del área superficial de las muestras se realizaron usando un analizador del área superficial Tristar II 3020 fabricado por Micromeritics (Malvern, PA). El gas de análisis es nitrógeno; la temperatura de análisis es 77,4 K, el espacio libre de frío medido es 40,1922 a 41,4298 cm³ medido y el espacio libre de calor medido es 13,1291 a 13,4346 cm³. El intervalo de equilibrio es 20 segundos y se asume que la densidad de muestra es 1.000 g/cm³. La masa de las muestras se pesa con exactitud a aproximadamente 2,5
- 10 gramos. Se analiza BET de un solo punto a una presión relativa de 0,15 a 0,20 y se extrapola a cero. El análisis multipunto se realizó en al menos dos puntos de presión relativos adicionales por debajo de la presión relativa de medición de punto simple y el área superficial adsorbida y desorbida BJH multipunto.
- 15 Las mediciones del volumen de los poros se realizaron en el mismo instrumento utilizado para la medición del área superficial a una presión relativa de hasta 1,0. Se utilizó una muestra pesada con exactitud de aproximadamente 0,5 g. Se usaron diez o más presiones relativas de 0,01 a 1,0. Se utilizó el software Tristar II 3020 VI.04 para calcular el volumen de poro. La Tabla 13 muestra el área superficial y la porosidad de las diversas microesferas examinadas. Los datos que comparan el área superficial y el volumen de los poros muestran claramente que las microesferas
- 20 Mano esfera de la presente invención tienen menos área superficial que las perlas Sure-Sphere y Pharm-a-Sphere en los métodos de adsorción y desorción multipunto BJH. Esta falta de volumen de poros y menor área superficial por gramo se debe a que la forma de las microesferas Mano esfera es más esférica, y la falta de superficie interna en comparación con las perlas Sure-Sphere o Pharm-a-Sphere se debe al tamaño de las perlas.

25 Tabla 13: Área superficial y porosidad

Muestra	Área de superficie BET de un solo punto (m ² /g)	BJH Superficie de adsorción (m ² /g)	BJH Área de la superficie de desorción (m ² /g)	BJH Volumen de poro de adsorción (cm ³ /g)	BJH Volumen de poro de desorción (cm ³ /g)
Granos de la mano esfera	0,04	0,005	0,0498	0,000274	0,000005
Perlas SureSphere	0,26	0,167	0,1844	0,001051	0,000209
Perlas Pharm-a-Sphere	0,22	0,132	0,1433	0,00697	0,000152

- El tamaño de partícula para cada una de las muestras de microesferas se midió mediante análisis del tamaño de las partículas con láser utilizando un Microtrac S350 fabricado por Microtrac Corporation (Montgomeryville, PA). Se usó una muestra de aproximadamente un gramo para la prueba utilizando el alimentador seco TurboTrac con ajuste de energía de 10 y un intervalo de 0,687 a 995,6 µm y un tiempo de análisis de 10 segundos. El tamaño de las partículas de las muestras y el área superficial proyectada de las muestras como área perfecta se calcularon mediante el programa Microtrac Flex versión 10,4 suministrado con el analizador. Los datos sobre el tamaño de las partículas se enumeran en la Tabla 1., A todas las muestras se les asignó una densidad de 1,0 g/ml para convertir los valores de volumen en gramos.

35 Tabla 14: Tamaño de las partículas y área superficial calculada para varias microesferas

Muestra	Superficie calculada a partir de los datos de tamaño m ² /g	d(0,1) µm	d(0,5) µm	d(0,9) µm
Microesfera de manitol EP	0,0273	133	259	373
Perlas Suresphere	0,0145	329	413	608
Perlas Pharmsphere	0,035	135	175	233

La Tabla 15 compara el tamaño estimado del área superficial en la muestra multiparticulada respecto al área superficial real medida por adsorción de gas nitrógeno. Las microesferas manoesfera muestran una predicción mucho más cercana del tamaño de las perlas al área superficial de la perla, lo cual suele ser típico de perlas esféricas verdaderas que carecen de porosidad interna. Las microesferas manoesfera tienen un tamaño de partícula más pequeño (259 μm) que las perlas Sure-Spheres (413 μm). Por lo tanto, a partir de los datos de tamaño de la microesfera, se espera que las perlas Sure-Sphere tengan un área superficial menor. El área superficial real de las perlas Sure-Sphere es $(0,26/0,04)=6,5$ veces más que las microesferas manoesfera. De modo similar las perlas Pharma-a-Sphere son más pequeñas (175 μm), tienen incluso 5,5 veces más área superficial de la predicha. El área superficial real frente a la predicha muestra hasta qué punto las microesferas manoesfera tienen un tamaño de área superficial predicha para recubrir.

Estos datos junto con las mediciones de volumen de poro muestran la ausencia sustancial de superficie interna, así como también la coincidencia más estrecha con la esfericidad perfecta de las microesferas de esta invención comparado con microesferas o perlas comercializadas de masa estándar. Este control más estrecho entre el tamaño y la superficie permite un uso mucho más exacto del tamaño para controlar tanto la cantidad de recubrimiento superficial por lote como la ubicación superficial en la superficie externa de la perla frente al interior a la microesfera.

Tabla 15: Áreas superficiales reales respecto a las predichas de varias microesferas.

Muestra	A_{sz} , Superficie calculada a partir de los datos de tamaño m^2/g	A_{act} , Área superficial BET de un solo punto (m^2/g)	Área superficial real frente a predicha (A_{act}/A_{sz})
Microesferas de manitol EP	0,0273	0,04	1,5
Perlas Sure-Sphere (Colorcon)	0,0145	0,26	18
Perlas Pharm-a-Sphere (Hanns G Werner)	0,035	0,22	6,3

Disolución

Las microesferas de la presente invención y las microesferas/perlas comerciales actuales también se examinaron para la determinación de la disolución. La disolución de las muestras de microesferas se realiza en un vial de vidrio de 20 ml con tapa (Fisher Scientific, Hampton, NH). Se agregaron 10 ml de agua desionizada a un peso exacto de aproximadamente 500 mg de microesferas. Los viales se colocaron en el soporte del agitador Rotatest Ping-Pong modelo 51500-10 (Cole Parmer, Vernon Hills, IL) y se hizo girar la plataforma a 300 rpm. Después de agitar durante el tiempo de prueba, las muestras se filtran a través de papel de filtro de 0,45 micrómetros prepesados (Filtros de membrana de nylon, 0,45 micrómetros, 47 mm diámetro, N.º Cat 7404004, Whatman (Fisher Scientific, Hampton, NH)). El papel filtro se seca en un horno convencional a 60 °C y a continuación se coloca en un desecador de vidrio de tamaño adecuado (Fisher Scientific, Hampton, NH) usando drierita fresca (Sigma Aldridge, St. Louis, Mo). Una vez enfriado, se vuelve a pesar el papel filtro para calcular el cambio de peso en mg. La Tabla 16 muestra la disolución de varias microesferas. Los datos muestran la cantidad limitada de <0,5 % no disuelto tanto a los 5 como a los 10 minutos de prueba en comparación con las microesferas NP-108, 2,0 % a los 5 minutos y 0,92 % a los 15 minutos, y con las perlas Sure-Sphere y Pharm-a-Sphere, >10 % no disuelto incluso tras 15 minutos de agitación. El 100 % de la disolución o solubilidad es con frecuencia deseable en situaciones en las cuales se usan principios activos en dosis muy bajas en recubrimientos para obtener la recuperación completa de los principios activos.

Tabla 16: Disolución de varias microesferas

Disolución (0,5 g de muestra en 10 ml de agua en agitador a 300 rpm)		
Muestra	Peso de residuo en papel filtro a los	
	5 min	15 min
Microesferas de manitol EP	1,9 mg o 0,38 %	1,9 mg o 0,38 %
NP-108 (Freund Industrial Co.)	10,2 mg o 2,04 %	4,9 mg o 0,92 %
Pharma-a-Sphere (Hanns G Werner)	61,1 mg o 12,2 %	60,7 o 12,1 %
Sure-Spheres (Colorcon)	100 mg o 20 %	98,1 o 19,6 %

Adsorción de aceite

Las microesferas de la presente invención y las microesferas/perlas comerciales actuales también se examinaron para determinar la adsorción de aceite. Se pesa con exactitud 1,00 g de cada muestra de microesfera. Se agrega la muestra a un mortero con almirez y se agrega gota a gota (pipeta de transferencia, desechable, estándar,

5 polietileno, una pieza, una presión extrae hasta 3,2 ml, longitud 14,92 cm, capacidad 7,7 ml, Fisher Scientific, Hampton, NH). El aceite se incorpora totalmente a la muestra mezclando ligeramente, pero no triturando en el mortero con el almirez (Mortar and Pestle: Coors, EE.UU., N.º Cat 60319, Fisher Scientific, Hampton, NH) durante 3 minutos. Las muestras son observadas visualmente para determinar si la muestra es fluida o es pegajoso/aglomerada. La Tabla 17 muestra la adsorción de aceite para diferentes microesferas. Ninguna de las muestras probadas es capaz de adsorber 2 % de aceite y permanece como perlas fluidas. Todas estas perlas son fabricadas para tener capacidad de adsorción de aceite mínima.

Tabla 17: Adsorción de aceite de varias microesferas

Capacidad de adsorción de aceite		
	Observación a	
Muestra (1,00 g)	Aceite mineral 0,1 g	Aceite mineral 0,02 g
Microesferas de manitol EP	Polvo pegajoso	Polvo pegajoso
NP-108 (Freund Industrial Co.)	Polvo pegajoso	Polvo pegajoso
Pharma-a-Sphere (Hanns G Werner)	Polvo pegajoso	Polvo pegajoso
Sure-Spheres (Colorcon)	Polvo pegajoso	Polvo pegajoso

10 Ejemplo 3

15 Se agrega eritritol EP (Baolingbao Biology Co., LTD, China) a un disco giratorio Tornado (Gold Metal Cincinnati Ohio). El cabezal de giro de las unidades se calienta a ~160 °C mientras que gira a 3400 RPM, fabricando microesferas con una PSD de $d(0,1)=131\text{ }\mu\text{m}$, una $d(0,5)=262\text{ }\mu\text{m}$ y una $d(0,9)=371\text{ }\mu\text{m}$. La relación de distribución de tamaño es 2,8 a 1 para este análisis. La DSC de estas perlas muestra un pico de fusión simple y agudo a 121,6 °C con un cabezal de fusión de 273,1 J/g. Se espera un intervalo de fusión de eritritol cristalino puro de 199 °C a 121 °C y, por lo tanto, la estructura cristalina de la microesfera formada es un polimorfo de eritritol de energía estándar y más alta.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende microesferas, en la que las microesferas comprenden uno o más polioles, en la que las microesferas tienen un contenido de humedad del 0,5 % o menos, en la que las microesferas tienen una circularidad mayor de 0,98, una relación de aspecto mayor de 0,98 y crestas superficiales de menos de 1 μm de altura.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas tienen un tamaño medio de las partículas de 10 μm a 500 μm .
3. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas tienen una distribución del tamaño de las partículas de 2,8 o menos.
- 15 4. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas tienen una densidad real de 1,4595 g/cm^3 a 1,4651 g/cm^3 .
5. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas tienen un contenido de humedad del 0,1 % o menos.
- 20 6. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas son solubles en agua.
7. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas comprenden un solo material.
- 25 8. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas comprenden un núcleo 100 % cristalino.
9. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas comprenden además un ingrediente farmacéutico activo.
- 30 10. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas carecen de porosidad.
11. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas carecen de huecos internos.
12. La composición de la reivindicación 1, en la que el uno o más polioles comprenden manitol.
- 35 13. La composición de la reivindicación 1, en la que las microesferas comprenden manitol.
14. La composición de la reivindicación 1, en la que el uno o más polioles son manitol y sorbitol.
- 40 15. Una formulación farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1 y un ingrediente farmacéutico activo.

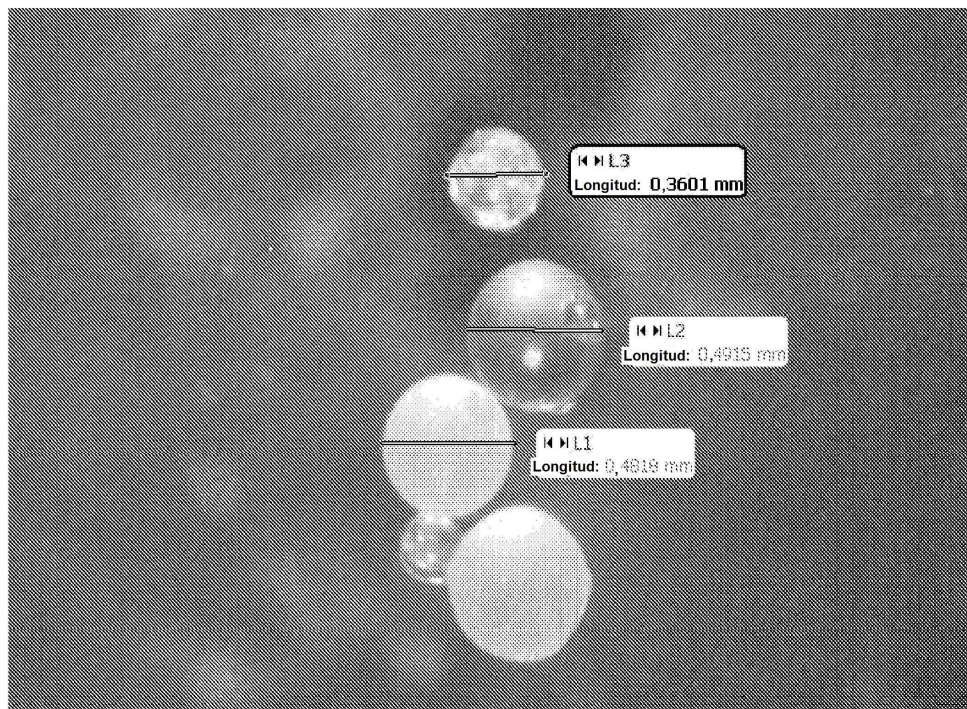


Figura 1

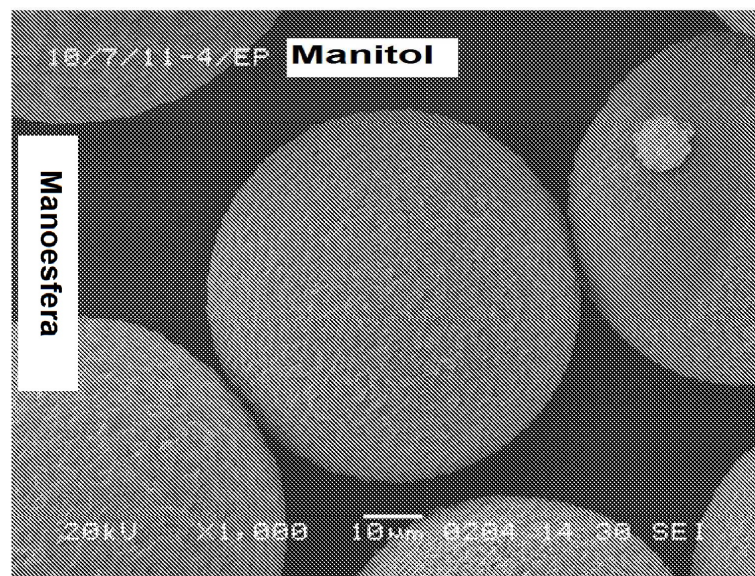


Figura 2

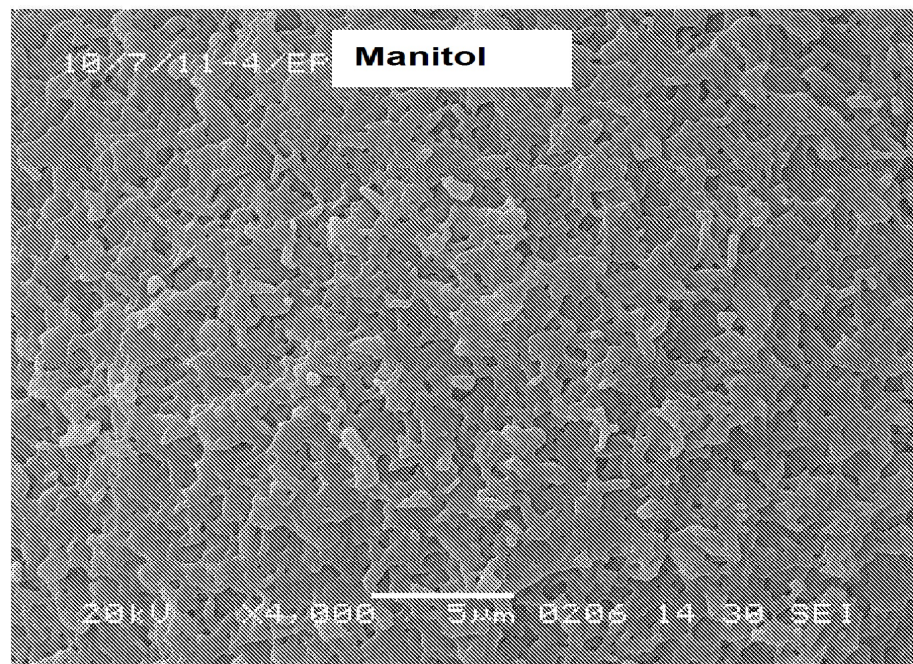


Figura 3

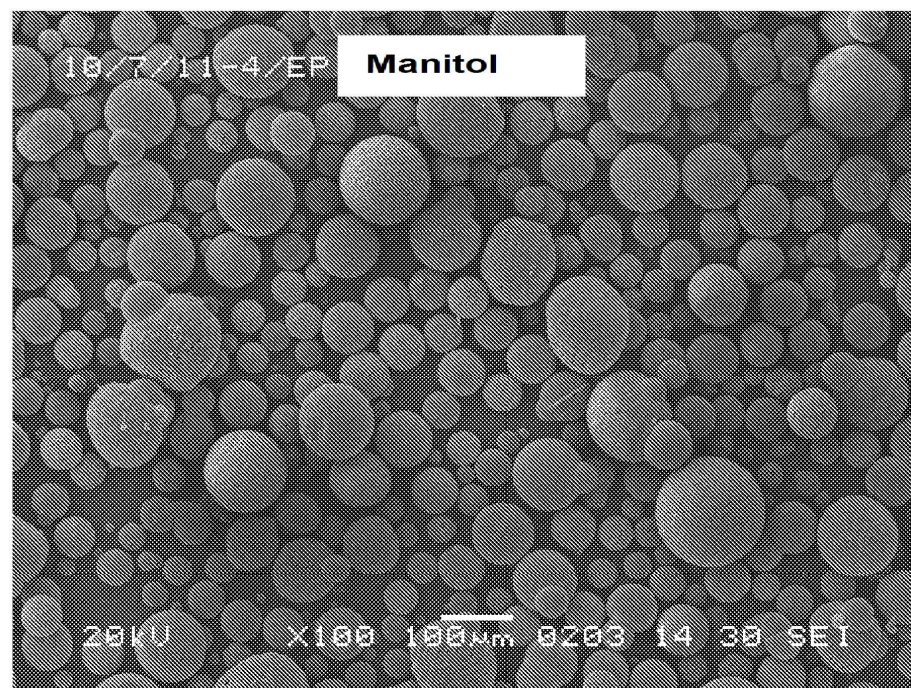


Figura 4

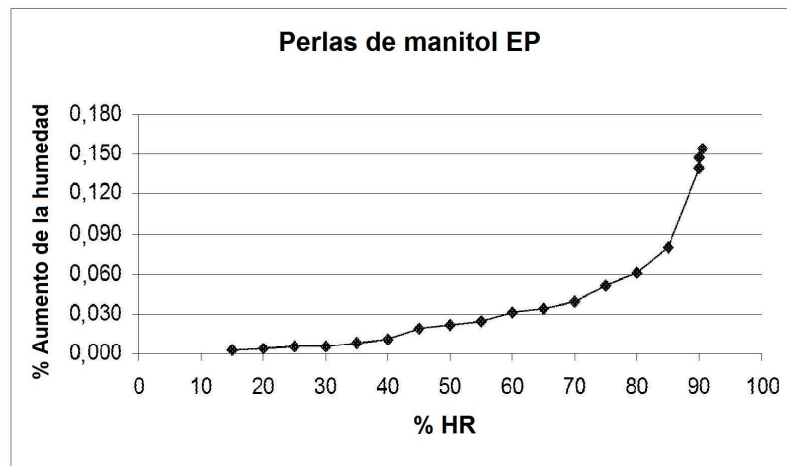


Figura 5

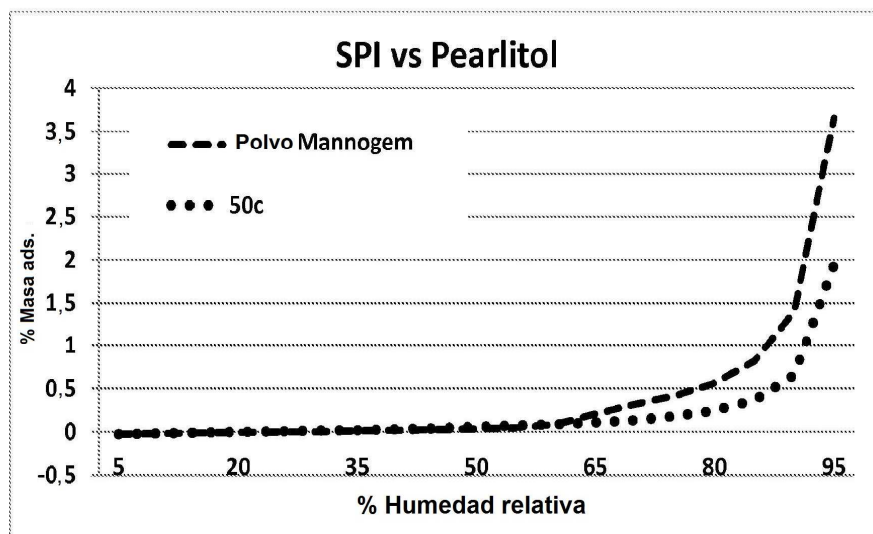


Figura 6A

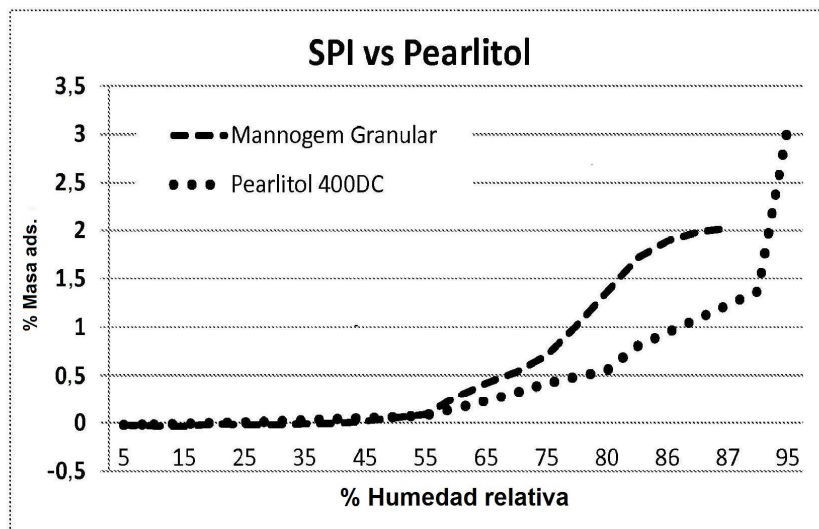


Figura 6B

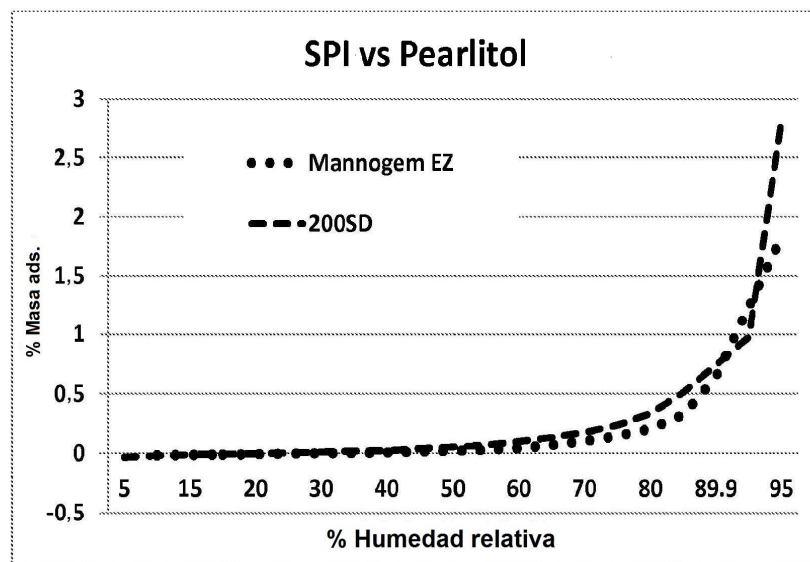


Figura 6C

Muestra: 10/7/2011-3 Manitol EP

Tamaño: 12,3800 mg

Método: Rampa

Comentario: Micron N.º Trabajo N.º 43268 N.º Muestra 2

DSC

Archivo: MicronDB 13190 26976

Operador: LAH

Fecha de análisis: 19-Oct-2011 08:29

Instrumento: DSC Q2000 V23.5 Build 72

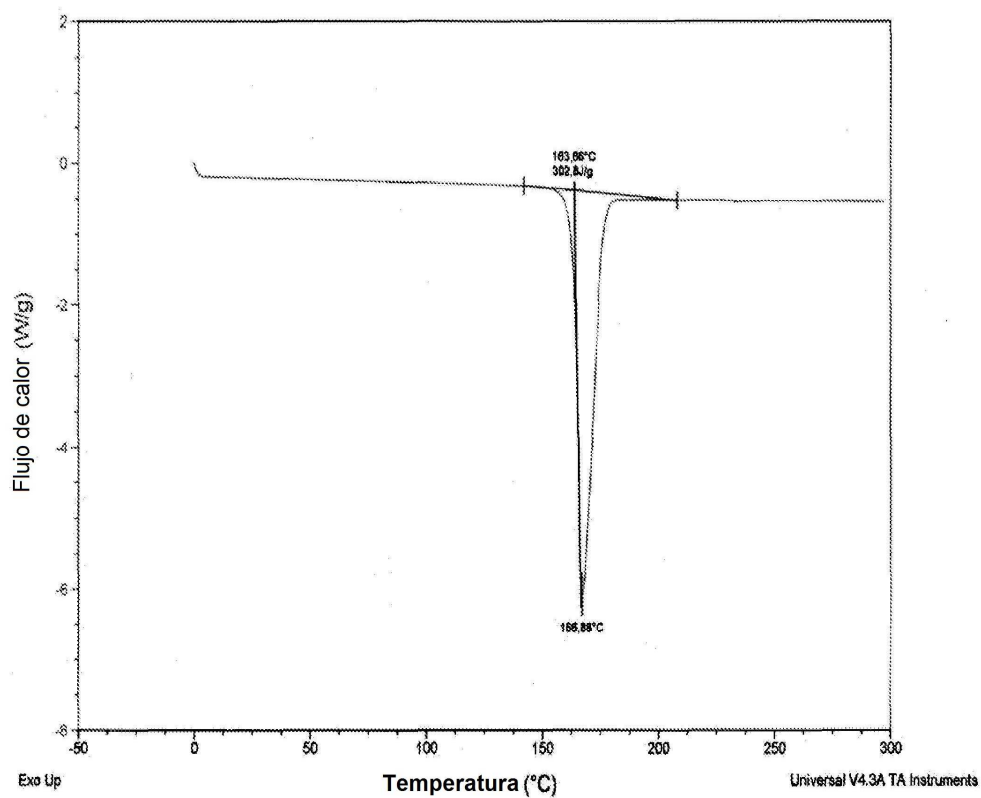
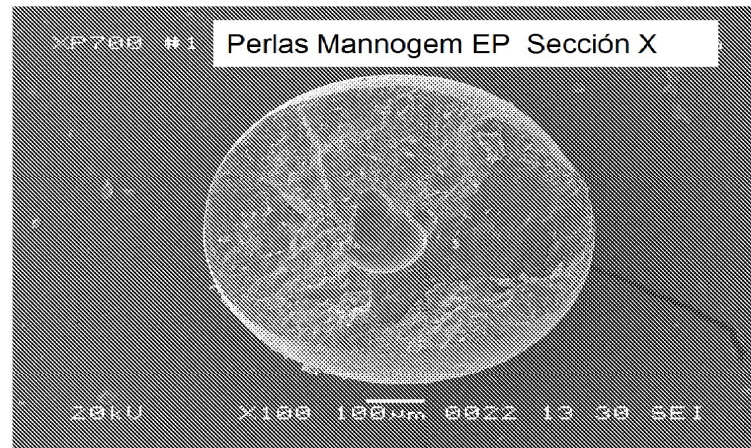
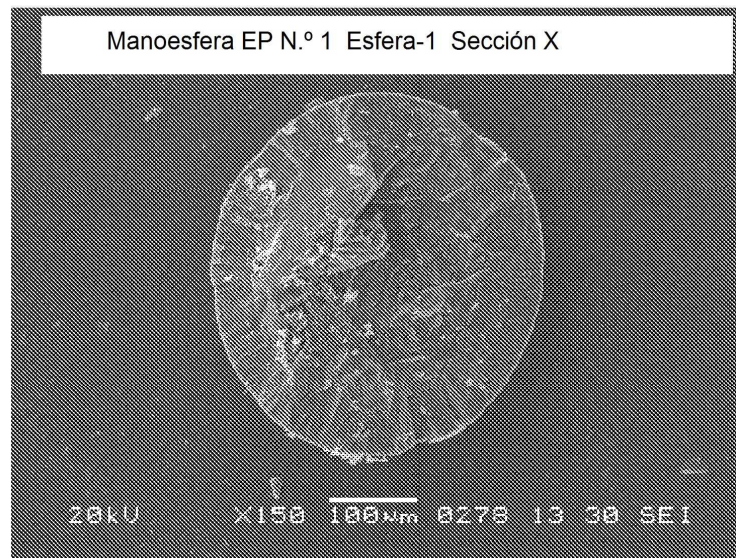


Figura 7



A



B

Figura 8

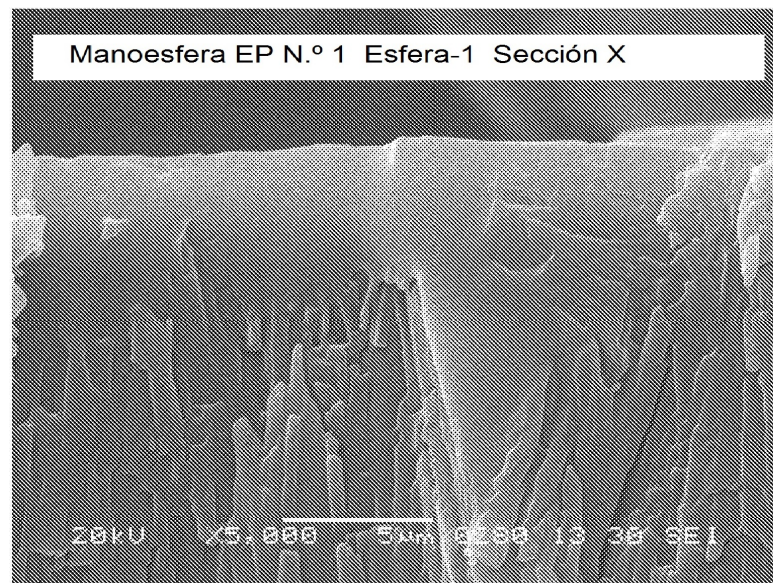


Figura 9

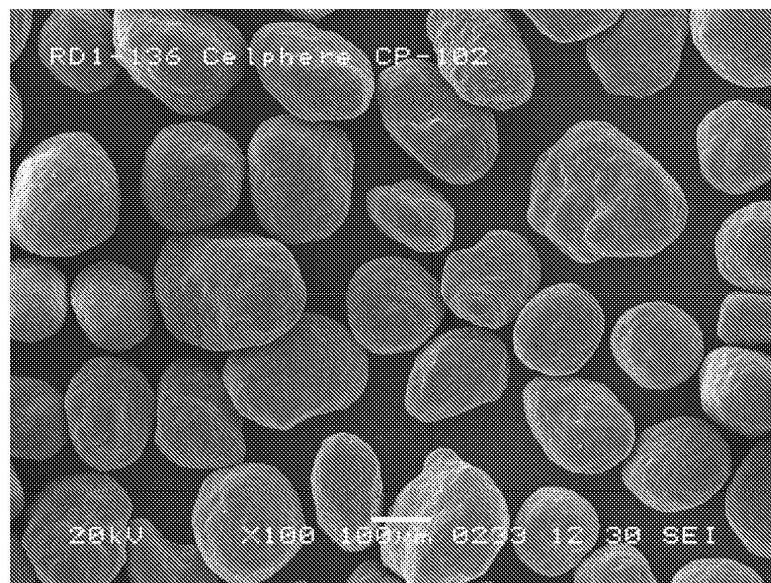


Figura 10

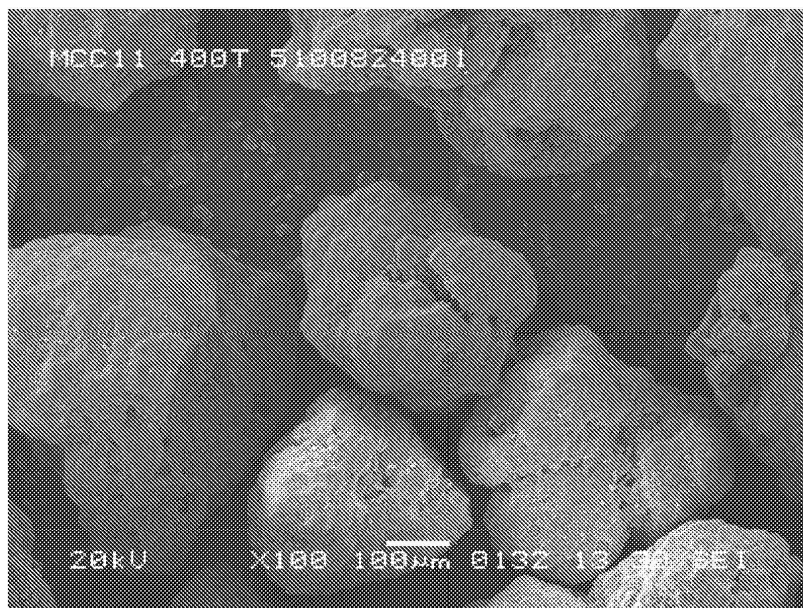


Figura 11

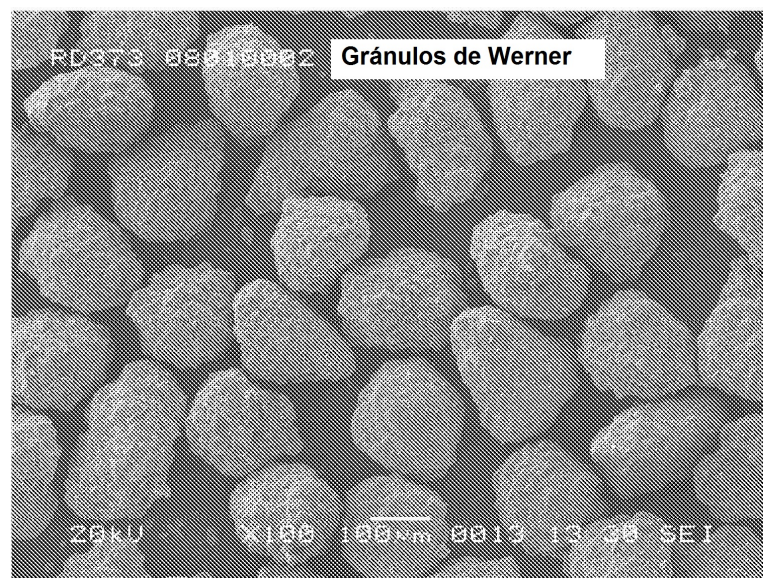


Figura 12



Figura 13

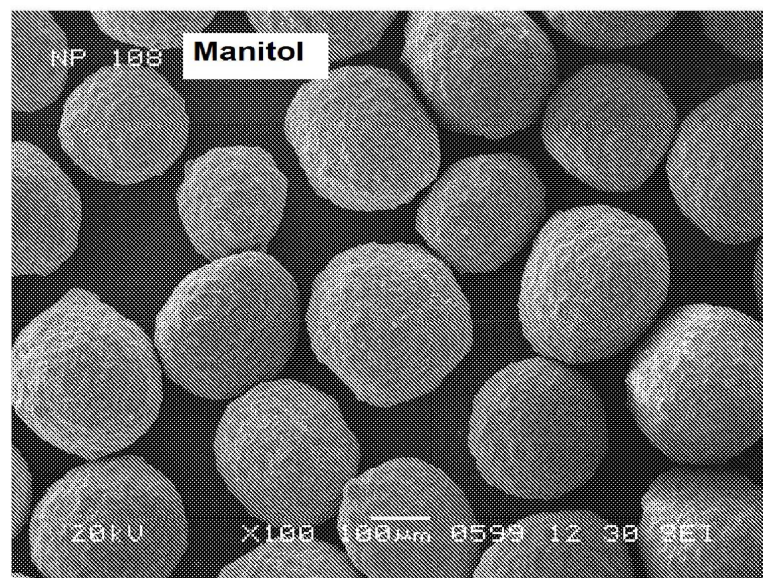


Figura 14

Manoesferas

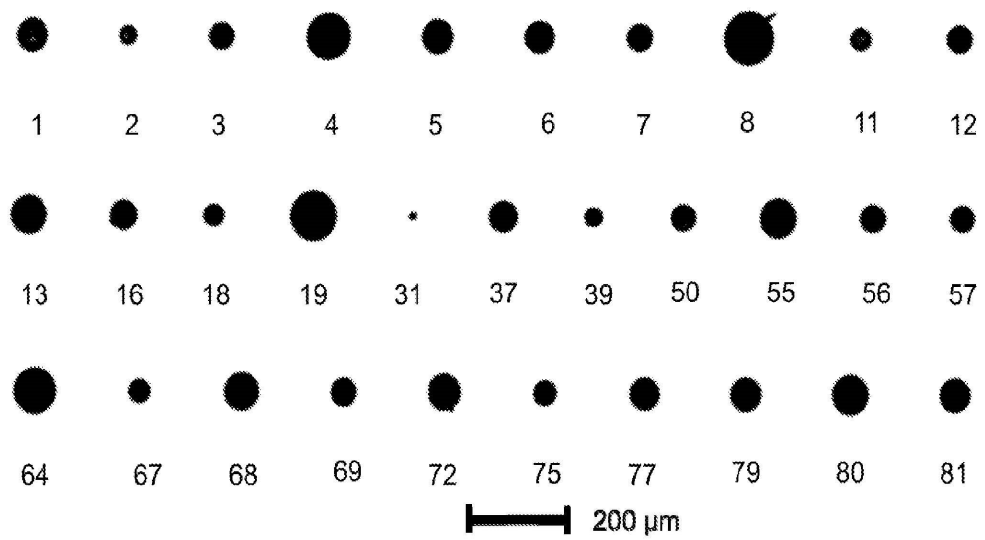


Figura 15

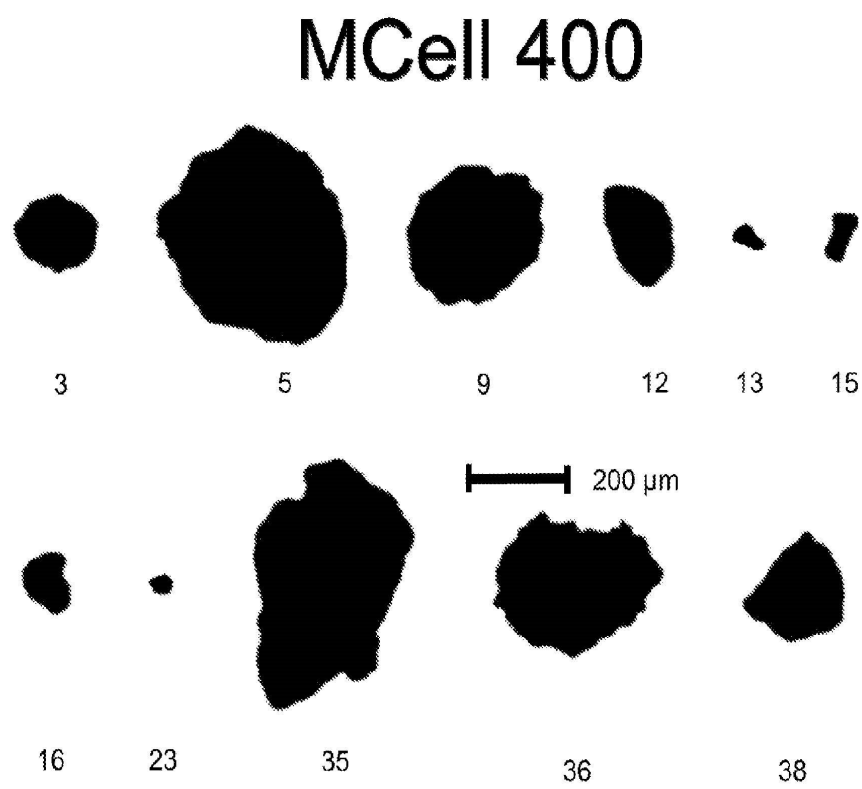


Figura 16

Pharmaspheres

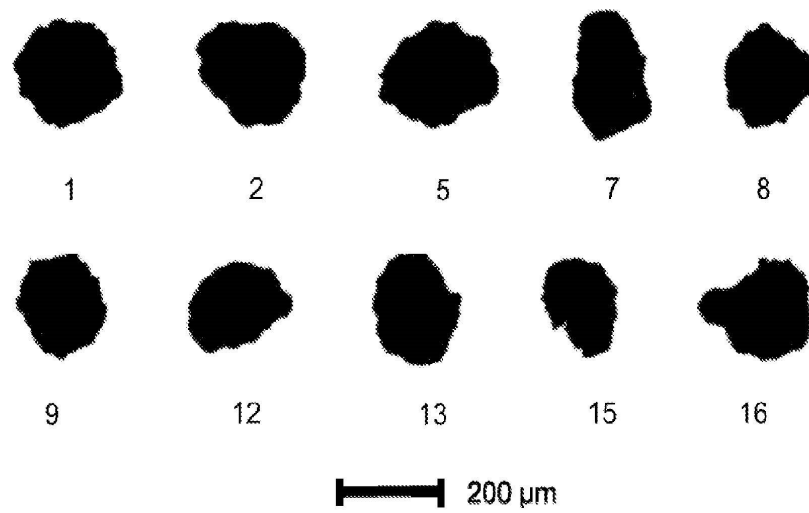


Figura 17

Sure Spheres

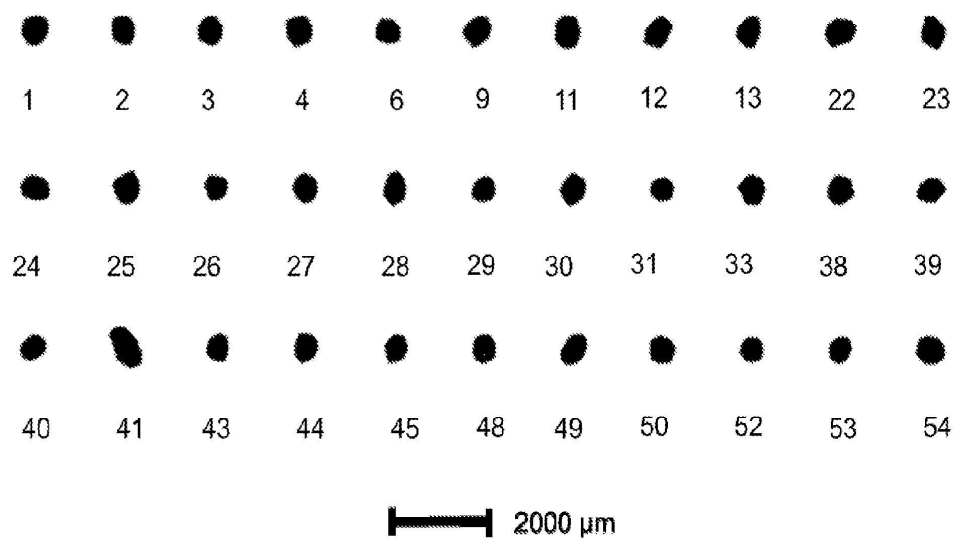


Figura 18

Perlas NP-108

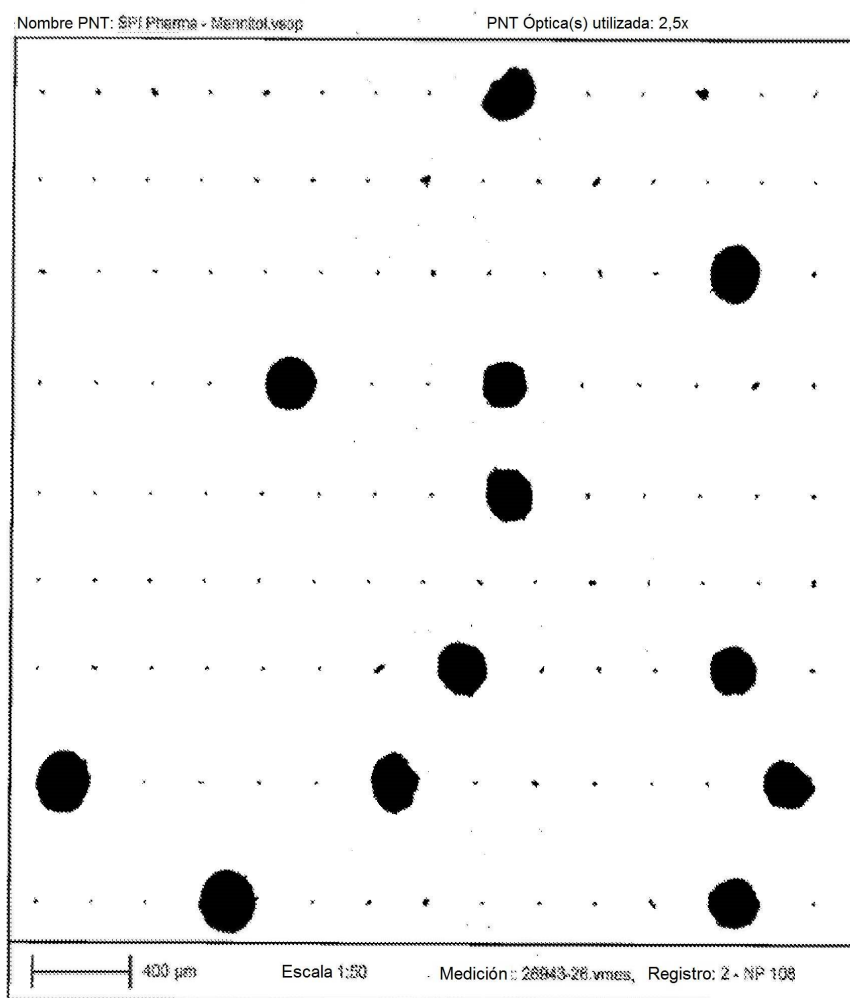


Figura 19

Circularidad a 0,95

% Partículas en el intervalo

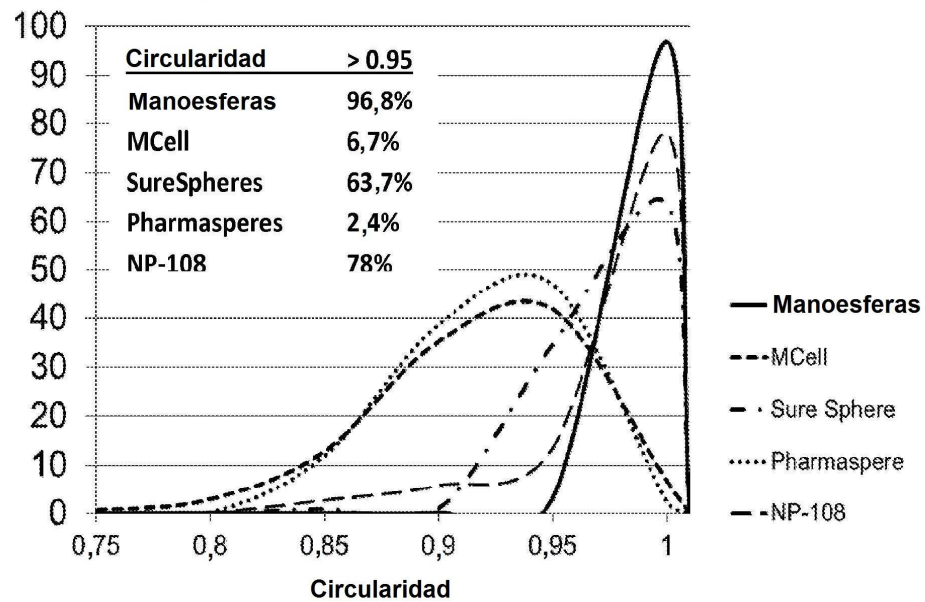


Figura 20

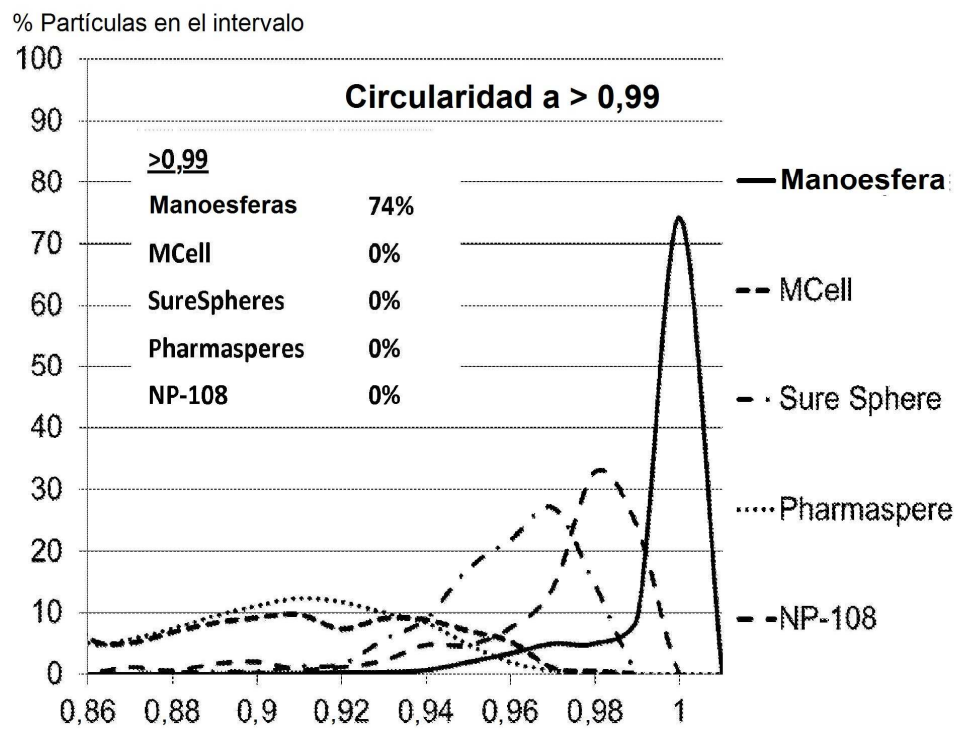


Figura 21

% Partículas en el intervalo

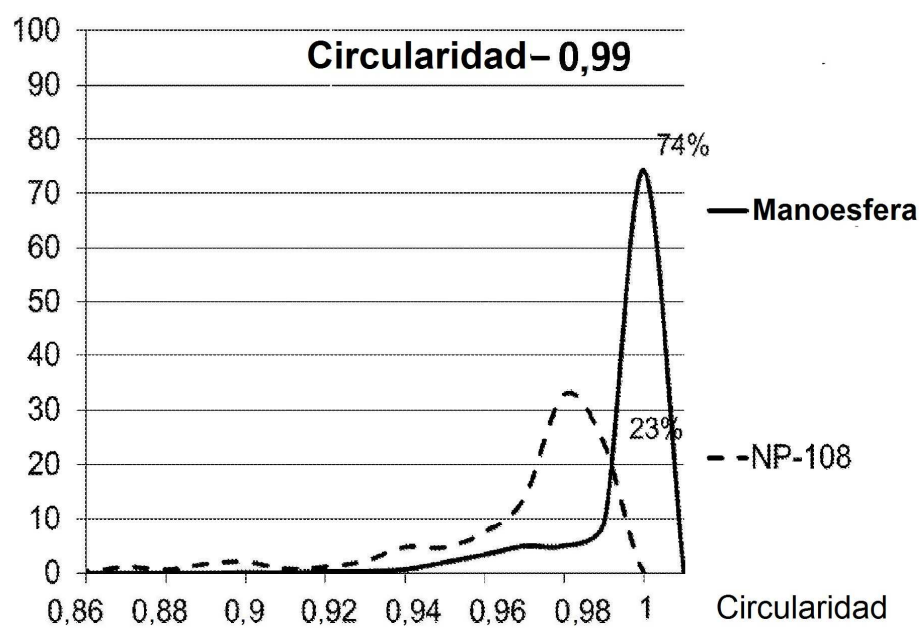


Figura 22

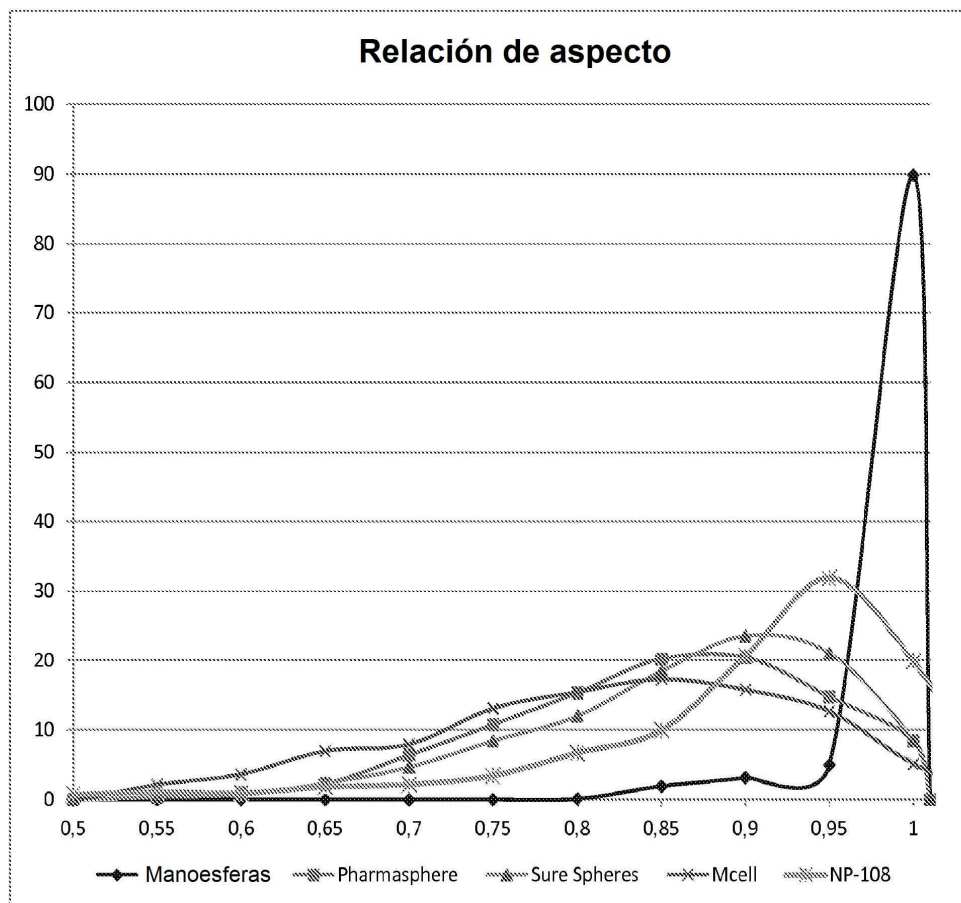


Figura 23

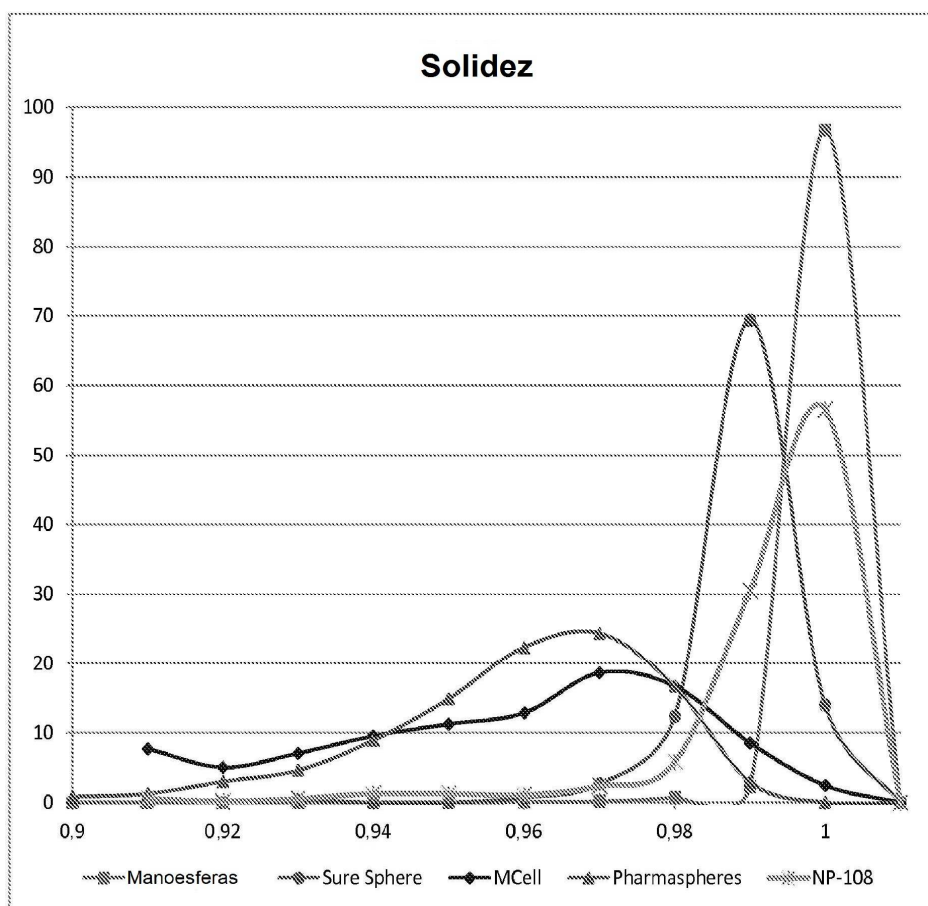


Figura 24

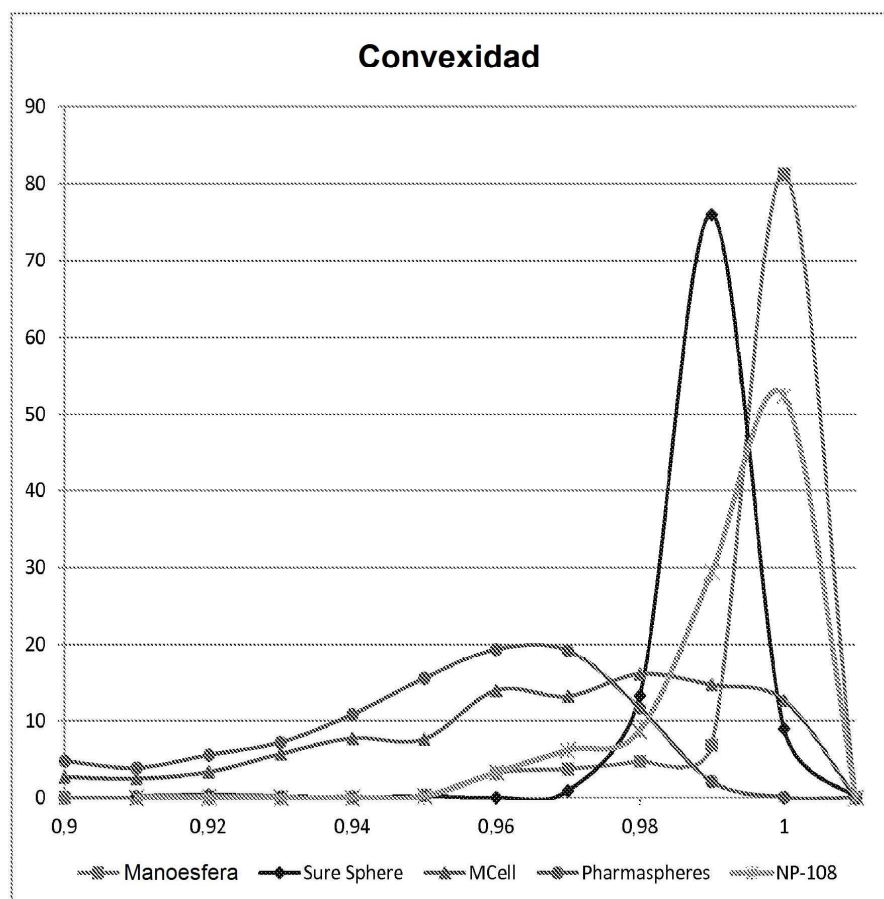


Figura 25