

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 839**

51 Int. Cl.:

**B01J 2/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2005 PCT/FR2005/002236**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2006 WO06030112**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2005 E 05805587 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 1807187**

54 Título: **Procedimiento de recubrimiento de polvos**

30 Prioridad:

**09.09.2004 FR 0409563**

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

**16.01.2020**

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MEDICAMENT (100.0%)  
45, Place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**CALDERONE, MARILYN y  
RODIER, ELISABETH**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

ES 2 737 839 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de recubrimiento de polvos.

5 El campo de la invención se refiere al recubrimiento de partículas de sustancias activas sólidas, en particular de tamaño inferior a 100  $\mu\text{m}$  y ventajosamente inferior a 50  $\mu\text{m}$  mediante un procedimiento que utiliza un fluido supercrítico o subcrítico y, por lo tanto, la fabricación de microcápsulas.

10 El estado de la técnica sobre la técnica de recubrimiento a nivel industrial comprende unos procedimientos químicos o mecánicos, es decir, que comprende solo unos fenómenos físicos (J. Richard *et al*, Techniques de l'ingénieur, Microencapsulation, J 2 210, 1-20, 2002) y unos procedimientos fisicoquímicos.

15 Los procedimientos químicos se basan en la formación *in situ* del material de recubrimiento por policondensación, polimerización, etc. Los procedimientos mecánicos utilizan unas técnicas de pulverización (*spray drying*, *spray coating*), de formación de gotas o gotitas (*prilling*) y de extrusión (*extrusion*, *sphéronisation*). Por último, los procedimientos fisicoquímicos se basan en el dominio de la variación de la solubilidad y de las condiciones de precipitación de los agentes de recubrimiento: pH, temperatura, etc.

20 Entre los procedimientos fisicoquímicos, se conocen los procedimientos de coacervación que están limitados solamente a los principios activos lipófilos. También se conocen los procedimientos de evaporación o de extracción de disolvente, fáciles de realizar. Los principales límites de estos procedimientos son que solo se aplican a la encapsulación de material activo lipófilo, y sobre todo que utilizan unos disolventes orgánicos. Por un lado, los productos obtenidos tienen un contenido de disolvente residual no despreciable y, por otro lado, es necesaria una etapa de secado para finalizar el recubrimiento de las partículas.

25 Por último, entre los procedimientos físico-químicos, también se encuentra la microencapsulación por coacervación simple y por gelificación térmica. El primer método también utiliza unos disolventes orgánicos y el segundo tiene por su parte, como principal inconveniente estar limitado a los principios activos que no son termosensibles.

30 También se conocen para el recubrimiento, los procedimientos químicos, como la policondensación interfacial, la polimerización en emulsión, en suspensión, en dispersión, etc., que permiten fabricar *in situ* una membrana de polímero sobre la superficie de las gotitas de emulsión, gracias a una reacción química entre dos monómeros. La reacción química se desarrolla en la interfaz entre la fase dispersada y la fase dispersante. Este método de recubrimiento solo se aplica a unas soluciones de materias activas. Por lo tanto, no es aplicable al recubrimiento de las formas sólidas.

35 El recubrimiento de formas sólidas se realiza según unos procedimientos que pueden ser clasificados en dos subgrupos, los procedimientos mecánicos y los procedimientos que utilizan la técnica de los fluidos supercríticos.

40 Los procedimientos mecánicos se basan en una pulverización (*spray-drying ou spray-coating, fluidisation*), una formación de gotas (*prilling*) o en un principio de extrusión. Los procedimientos que utilizan una pulverización o la formación de gotas pasan por el empleo de una formulación líquida constituida por un agente de recubrimiento disuelto en un disolvente. El recubrimiento puede estar en forma líquida o sólida. El principio de extrusión utiliza un medio fundido constituido por el agente de recubrimiento fundido mezclado con un recubrimiento sólido o fundido que debe ser térmicamente estable a la temperatura de extrusión comprendida generalmente entre 70°C y 150°C. El tamaño de las microcápsulas obtenidas mediante estos procedimientos es generalmente superior o igual a 100  $\mu\text{m}$ . Por lo tanto, estos procedimientos no resultan adecuados para el recubrimiento de los recubrimientos en formas sólidas cuyo tamaño es inferior a 100 micrones y sobre todo a los recubrimientos termosensibles.

50 Los procedimientos que utilizan un gas comprimido se basan frecuentemente en el empleo de CO<sub>2</sub> Supercrítico. En efecto, presenta numerosas ventajas: unas coordenadas críticas relativamente bajas (31°C, 7,47 MPa), una gran variación de su poder disolvente para pequeñas variaciones de presiones, su no toxicidad, su coste económico. Las tres principales formas de realización con vistas a un recubrimiento de polvos son la técnica RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution), la técnica PGSS (Particles from Gas Saturated Solution), y la técnica SAS (Supercritical Anti solvent).

60 La técnica RESS (Türk *et al*, Journal of Supercritical Fluids, 15, 1999, 79-89) permite recubrir unas partículas cuyo tamaño granulométrico puede descender actualmente hasta 50 micrones utilizando la tecnología de los lechos fluidizados mediante un fluido supercrítico. Este procedimiento dominado por el equipo alemán de Brunner (Journal of Supercritical Fluids, 24, 2002, 137-151), consiste en fluidificar las partículas que se quiere recubrir, por un fluido en condiciones supercríticas, y después en expandir en este lecho mediante una boquilla de pulverización, sobre las partículas fluidizadas, una fase supercrítica saturada en recubrimiento. La extracción del agente de recubrimiento por el fluido supercrítico tiene lugar en un recinto distinto del lecho fluidizado. La diferencia de presión entre el recinto de extracción y el lecho fluidizado provoca una caída brutal de la sobresaturación y, por lo mismo, la cristalización del agente de recubrimiento. Esta técnica prometedora sigue estando limitada sin embargo

solamente a los agentes de recubrimiento solubles en CO<sub>2</sub> supercrítico. La gama de agentes de recubrimiento previsibles sigue siendo por lo tanto muy restringida.

5 Por el contrario, la solubilidad del CO<sub>2</sub> comprimido en los líquidos y sólidos es generalmente muy elevada. Este principio ha dado origen al procedimiento de PGSS. El fluido supercrítico o subcrítico no es por lo tanto en este caso el disolvente como para el procedimiento RESS, sino el soluto. La principal ventaja del procedimiento PGSS es, por lo tanto, ampliar considerablemente el panel de agentes de recubrimiento que se pueden trabajar con un gas comprimido. La técnica PGSS utilizada en el documento WO 02/05944 y US nº 6.056.791, se basa en la solubilización de CO<sub>2</sub> comprimido en el agente de recubrimiento del cual se rebaja así el punto de fusión o la temperatura de transición vítrea. La disolución del gas comprimido en el agente de recubrimiento, provoca su ablandamiento, y después la expansión de esta fase ablandada genera la solidificación de este material en forma de sólido pulverulento. Para el recubrimiento de partículas, se mezcla el aglomerado con este medio fundido. Se expande a continuación el conjunto aglomerado/agente de recubrimiento, lo cual provoca la solidificación del agente de recubrimiento sobre el aglomerado. Una desventaja principal de este procedimiento de recubrimiento reside en el hecho de que no está adaptado para los principios activos termosensibles, puesto que el agente de recubrimiento y el aglomerado están en unas condiciones de presión y temperatura similares durante todo el tiempo, generalmente largo, de la disolución del gas comprimido en el agente de recubrimiento. Por otro lado, el dominio preciso de la relación aglomerado/agente de recubrimiento con frecuencia resulta difícil.

20 Por otra parte, también se conoce el procedimiento CPF (Concentrated Powder Form) que se basa en el principio PGSS (WO 99/17868). Consiste en co-pulverizar un principio activo líquido, puesto a presión previamente con un auxiliar pulverulento para obtener unas formulaciones sólidas/líquidas. Se disuelve un gas a presión en una solución de principio activo hasta la saturación. Esta solución saturada se expande rápidamente a través de una boquilla, formando así gotitas muy finas. Durante la expansión, se añade un polvo estabilizante a contracorriente del spray líquido. La expansión del gas a la salida de la boquilla provoca un mezclado intensivo entre las gotas de líquido procedentes del aerosol y el sólido pulverulento añadido. El líquido del spray es adsorbido entonces en la superficie del sólido, y se forman unas partículas sólidas/líquidas. El procedimiento CPF permite convertir así una forma líquida en sólido por adsorción sobre un soporte sólido. Una de las principales aplicaciones se refiere a la mejora del transporte y del almacenamiento de las partículas compuestas sólidas/líquidas con respecto a la forma líquida de partida. Esta tecnología también permite obtener unas partículas compuestas sólidas/líquidas originales según las propiedades de adsorción del sólido de soporte. El objetivo buscado en la presente invención es estabilizar un principio activo en forma líquida mediante un producto pulverulento.

35 La técnica SAS aplicada al recubrimiento de principios activos (patentes US nº 5.043.280 y FR 2 753 639) exige la solubilización previa del agente de recubrimiento en un disolvente orgánico.

40 El aglomerado se dispersa en esta solución. Esta dispersión es coinyectada a continuación con CO<sub>2</sub> supercrítico. El último actúa como un antidisolvente y permite solidificar así el agente de recubrimiento sobre el aglomerado. Una de las limitaciones principales del procedimiento reside en el uso de un disolvente orgánico, que es preciso separar a continuación del antidisolvente, pero también y sobre todo en el hecho de que el principio activo permanece durante todo el tiempo del procedimiento en unas condiciones de presión y temperatura muy frecuentemente elevadas (y como mínimo por encima de 31°C si se utiliza CO<sub>2</sub> como fluido supercrítico).

45 Foster *et al.* (Powder Technology, 126, 2002, 134-149), presentan una utilización específica del procedimiento antidisolvente mediante el procedimiento ASES (Aérosol Solvant Extraction System). Una boquilla de pulverización para el recubrimiento de principios activos permite depositar agente de recubrimiento sobre las partículas formadas simultáneamente por efecto antidisolvente. En efecto, la boquilla desarrollada comprende tres secciones anulares concéntricas que permiten introducir los diversos fluidos en un recinto en condiciones supercríticas. La solución del principio activo disuelto en un disolvente orgánico es dirigida al centro. La parte central de la boquilla permite el encaminamiento de la solución orgánica con el polímero disuelto y la parte externa de la boquilla permite el direccionamiento del fluido supercrítico que produce el efecto antidisolvente. Así, el agente de recubrimiento se deposita de manera preferida sobre el principio activo para recubrirlo. El agente de recubrimiento y el aglomerado cristalizan simultáneamente. Se deberá observar que este tipo de puesta en contacto aglomerado/agente de recubrimiento se realiza en corrientes de fluidos y la boquilla no dirige en ningún momento el principio activo en forma sólida.

50 Se puede citar asimismo la solicitud internacional WO 98/15348, que se refiere a un procedimiento de micro-encapsulación de material de núcleo que comprende las etapas que consisten en a) mezclar un material de núcleo con un polímero de encapsulación, b) proporcionar a la mezcla un fluido supercrítico capaz de hinchar el polímero a una temperatura y una presión suficientes para mantener el fluido en un estado supercrítico, c) permitir que el fluido supercrítico penetre y licue el polímero manteniendo al mismo tiempo la temperatura y la presión suficientes para mantener el fluido en un estado supercrítico, y d) liberar rápidamente la presión para solidificar el polímero alrededor del material de núcleo para formar una micro-cápsula. En este procedimiento, la etapa de puesta en contacto de partículas con la mezcla se realiza simultáneamente con la etapa de expansión y de recubrimiento.

65 Se puede mencionar asimismo la patente alemana DE 102 33 864 que describe un procedimiento de recubrimiento

de partículas en el que las partículas se mezclan en la mezcla de recubrimiento que está sometida a la expansión en presencia de CO<sub>2</sub> supercrítico.

5 El documento US nº 5.509.959 describe una composición de precursores de recubrimiento adaptada para ser mezclada con un fluido supercrítico utilizado como diluyente y que reduce su viscosidad, siendo el conjunto líquido resultante pulverizado a continuación sobre un sustrato, que no es una sustancia activa. Sin embargo, en este documento, no se precisa el estado del sustrato a recubrir (partículas individualizadas o no).

10 La solicitud US 2004/079459 se refiere a un procedimiento de recauchutado de un neumático que comprende la etapa que consiste en utilizar un fluido supercrítico como soporte para pulverizar una capa de asiento de goma sobre la superficie exterior (radialmente al exterior) de la carcasa de un neumático.

15 La solicitud de patente FR 2 838 356 se refiere a un procedimiento de obtención de una suspensión de partículas sólidas de por lo menos un producto. Este procedimiento está caracterizado por que comprende las etapas que consisten en poner en solución el producto en el seno de un fluido comprimido, expandir esta solución por un medio de descompresión a través del cual se pulveriza simultáneamente un líquido en cuyo interior el producto es insoluble o muy poco soluble, y recoger las partículas así formadas en suspensión en el líquido.

20 La solicitud de patente US 2001/0000143 describe un procedimiento de obtención de un principio activo, preferentemente un carotenoide, en forma de polvo. Este procedimiento comprende la puesta a presión a alta temperatura (40°C-150°C) de este principio activo en presencia de dimetiléter que conduce a la solubilización del principio activo en el gas. La presión se relaja a continuación, provocando la pulverización del principio activo en forma de polvo. Este procedimiento no es aplicable por lo tanto a unos principios activos termosensibles. Este procedimiento conduce a la formación de partículas de principio activo incluidas en una matriz, y no a unas partículas individualizadas recubiertas que comprenden un núcleo de principio activo y una corteza de agente de recubrimiento. Además, el material sólido así obtenido contiene una cantidad residual de disolvente orgánico (dimetiléter), aunque reducida con respecto a los procedimientos conocidos hasta entonces.

30 Finalmente, el inventario de las patentes de recubrimiento por vía supercrítica no estaría completo si se omite mencionar la solicitud de patente FR 2 809 309. Se refiere a la formación de microesferas del tipo matriciales destinadas a ser inyectadas, que comprenden un principio activo proteico y un agente de recubrimiento de este principio activo. El recubrimiento prevé prolongar la liberación. Dicho agente de recubrimiento debe ser soluble en el fluido supercrítico. Las partículas recubiertas obtenidas están caracterizadas por que están desprovistas de disolvente orgánico. El principio de este procedimiento consiste en colocar en una autoclave equipada con un agitador el principio activo y el agente de recubrimiento, y después en introducir bajo agitación, un fluido en condiciones supercríticas, de manera que éste disuelva el agente de recubrimiento. El principio activo permanece sólido a lo largo del procedimiento. Una vez disuelto el agente de recubrimiento, la temperatura y la presión de la suspensión se reducen de manera lenta y controlada para que caiga la sobresaturación del agente de recubrimiento en la fase supercrítica. El agente de recubrimiento se deposita entonces de manera preferida sobre el principio activo y forma una capa protectora de recubrimiento. Sin embargo, este procedimiento sigue estando limitado a los agentes de recubrimiento que presentan una solubilidad suficiente en presencia de un fluido supercrítico.

45 A la vista de las diferentes técnicas mencionadas, parece necesario disponer de un procedimiento de recubrimiento de partículas sólidas de sustancias activas de tamaño más reducido y termosensibles mediante una gama de agentes de recubrimiento más amplia y en particular mediante unos agentes de recubrimiento que no son solubles en los fluidos supercríticos o subcríticos.

50 Con este fin, la presente invención se refiere a un procedimiento de recubrimiento de sustancias activas sólidas pulverulentas, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:

- 55 a) proporcionar una mezcla que comprende por lo menos un agente de recubrimiento en el que se disuelve hasta saturación un fluido supercrítico o subcrítico en unas condiciones de temperatura y de presión que permiten el mantenimiento de dicho fluido en unas condiciones supercríticas o subcríticas;
- 60 b) proporcionar unas partículas individualizadas en movimiento de por lo menos una sustancia activa sólida pulverulenta;
- c) poner en contacto la mezcla y las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa en unas condiciones de temperatura y de presión que aseguran simultáneamente:
- la expansión del fluido supercrítico o subcrítico y su regreso al estado gaseoso,
  - la pulverización del agente de recubrimiento y
  - su solidificación alrededor de las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa;
- 65 d) separar y recuperar las partículas recubiertas.

- Una de las ventajas del procedimiento según la presente invención reside en el hecho de que gracias a la utilización de temperaturas de aproximadamente 25°C y por lo tanto, cercanas a la temperatura ambiente, el procedimiento según la presente invención está particularmente adaptado para el recubrimiento de sustancias activas termosensibles: en efecto, por un lado, la sustancia activa y el agente de recubrimiento son tratados de manera separada, y por otro lado, la duración de la puesta en contacto entre la sustancia activa y el agente de recubrimiento es muy breve, pudiendo además las características del agente de recubrimiento ser modificadas cuando tiene lugar la etapa (a) (descenso de la temperatura de fusión, por ejemplo).
- El procedimiento tal como está descrito en la presente invención permite también un buen dominio de la relación másica sustancia activa/agente de recubrimiento en el intervalo que puede estar comprendido entre 10/1 y 1/10, ventajosamente entre 5/1 y 1/5, y por lo tanto, de las cantidades de sustancias activas y del agente de recubrimiento involucradas.
- Finalmente, puesto que el principio del procedimiento según la presente invención se basa en la solubilización de un fluido supercrítico o subcrítico en el agente de recubrimiento y no en la disolución del agente de recubrimiento por dicho fluido, se puede aplicar a un amplio panel de agentes de recubrimiento y en particular a unos agentes de recubrimiento no solubles en dicho fluido.
- Mediante el término de “recubrimiento” se entiende en el sentido de la presente invención, el depósito de una capa continua de un agente de recubrimiento sobre una partícula de una sustancia activa sólida. Se obtiene así una estructura del tipo núcleo sólido/corteza sólida continua. La corteza puede ser porosa o no. Las partículas obtenidas son por lo tanto unas microcápsulas.
- Mediante el término “sustancia activa” se entiende en el sentido de la presente invención, cualquier principio activo farmacéutico (antálgicos, antipiréticos, aspirina y derivados, antibióticos, antiinflamatorios, antiulcerosos, antihipertensivos, neurolépticos, antidepresivos, oligonucleótidos, péptidos, proteínas, por ejemplo), cosmético (anti-UV o autobronceador, por ejemplo), nutracéutico (vitaminas, por ejemplo), alimentario, agroquímico o veterinario. Ventajosamente, se trata de la pseudoefedrina. Ventajosamente, la sustancia activa es termosensible.
- Mediante el término “sustancia activa termosensible” se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier sustancia activa que bajo la acción de la temperatura, ve su estructura fisicoquímica modificada. Ventajosamente, estas sustancias son sensibles a unas temperaturas superiores a aproximadamente 28°C, ventajosamente superiores a aproximadamente 25°C. Ventajosamente, se trata de proteínas o de péptidos, ventajosamente de la BSA (Bovin Serum Albumin).
- Mediante el término “agente de recubrimiento” se entiende en el sentido de la presente invención, uno o varios materiales de revestimiento depositados en la superficie de la sustancia activa y capaz de formar una capa continua sólida alrededor de la partícula sólida de sustancia activa. Ventajosamente, el agente de recubrimiento no es soluble en el fluido supercrítico o subcrítico. Ventajosamente, se utilizarán unos cuerpos grasos tales como unos fosfolípidos, en particular la fosfatidilcolina, el fosfatidilglicerol, el difosfatidilglicerol, la dipalmitoilfosfatidilcolina, la dioleoilfosfatidiletanolamina, unos triglicéridos de ácidos cápricos y caprílicos, unos ésteres de ácidos grasos sólidos, en particular sus ésteres de ácidos grasos de C<sub>8</sub> a C<sub>18</sub>, tales como el palmitato de etilo, el miristato de etilo, el miristato de octildodecilo, ventajosamente los ésteres de ácidos grasos de C<sub>8</sub> a C<sub>18</sub> y sus mezclas. También puede tratarse de los polisacáridos y de sus derivados, tales como el almidón o el almidón modificado como los carboximetilalmidones; la celulosa o la etilcelulosa modificada como las carboximetilcelulosas, la etilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilhidroxietilcelulosa o la metilhidroxipropilcelulosa; los polisacáridos procedentes de alginato, de carragenanos, de pectina, de pectatos, de guares, de xantanas y de quitosán; unos polímeros sintéticos de tipo acrílicos o metacrílicos, tales como los homopolímeros o los copolímeros del ácido acrílico o metacrílico, la poli(acrilamida), los policianoacrilatos y generalmente cualquier polímero sintético bien conocido por el experto en la materia, derivados del ácido acrílico o metacrílico; unos polímeros y copolímeros vinílicos derivados de los ésteres vinílicos (poliacetato de vinilo), los copolímeros del etileno y del acetato de vinilo; unos polímeros y copolímeros biodegradables de los ácidos α-hidroxicarboxílicos, en particular, los homopolímeros y copolímeros de los ácidos lácticos y glicólicos, más particularmente el PLA y el PLGA; poli(ε-caprolactona) y sus derivados, los poli(β-hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato) y β-hidroxibutirato-hidroxivalerato, el poliácido málico; unos polímeros de bloque anfífilos del tipo poliácido láctico, polióxido de etileno, los polímeros biocompatibles de tipo polietilenglicol, polióxidos de etileno, los copolímeros bloque de tipo de polióxido de etileno, polióxido de propileno; los polianhídridos, los poliortoésteres, los polifosfacenos y sus mezclas. Ventajosamente, se selecciona el agente de recubrimiento de entre el grupo que comprende los polisacáridos y sus derivados, los polímeros sintéticos de tipo acrílicos o metacrílicos, los lípidos, los fosfolípidos o una mezcla de éstos.
- El agente de recubrimiento se selecciona ventajosamente de entre una mezcla de mono, di y triglicéridos, ventajosamente un dipalmitoestearato de glicerol, tal como el Precirol® comercializado por Gattefossé, la parafina y el monoestearato de glicerol.
- El agente de recubrimiento permite ventajosamente enmascarar el sabor y/o el color de la sustancia activa.

El agente de recubrimiento permite ventajosamente la liberación controlada de la sustancia activa y un aumento de su biodisponibilidad.

- 5 De manera aún más ventajosa, el agente de recubrimiento protege la sustancia activa frente a los agentes externos de degradación.

Ventajosamente en este caso, la sustancia activa es termosensible y/o quimiosensible y/o fotosensible.

- 10 Mediante el término "fluido supercrítico o subcrítico" se entiende en el sentido de la presente invención, cualquier fluido utilizado a una temperatura o una presión superior a su valor crítico o a una temperatura o una presión inferior pero cercana a su valor crítico. En la presente invención, se trata del CO<sub>2</sub>, gas susceptible de saturar el agente de recubrimiento.

- 15 El procedimiento de recubrimiento de la presente invención es un procedimiento "mecánico", puesto que emplea una técnica de pulverización del agente de recubrimiento sobre las partículas individualizadas en movimiento de la sustancia activa. Dicho procedimiento se refiere al recubrimiento de una sustancia activa en forma sólida pulverulenta mediante un agente de recubrimiento, licuado por un fluido supercrítico o subcrítico en unas condiciones de temperatura y de presión que permiten el mantenimiento del fluido en unas condiciones supercríticas o subcríticas, y solidificado después mediante la expansión. La sustancia activa y el agente de recubrimiento están ambos por lo tanto en forma sólida en las partículas finales obtenidas mediante el procedimiento según la presente invención.

- 25 El procedimiento de la presente invención implica por lo tanto dos etapas principales: la solubilización de un fluido supercrítico o subcrítico en un agente de recubrimiento y después la expansión de la mezcla agente de recubrimiento/fluido supercrítico o subcrítico, cuando tiene lugar la puesta en contacto simultánea con las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa. Se puede prever asimismo una puesta en condiciones supercríticas o subcríticas del fluido después de la mezcla de dicho fluido con el agente de recubrimiento.

- 30 Además, un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo que comprende cetonas, alcoholes, ésteres, alcanos, los alquenos o una mezcla de éstos, puede ser añadido a las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa y/o a la mezcla agente de recubrimiento/fluido supercrítico o subcrítico.

- 35 En efecto, se puede prever recubrir unos nanopulvos fabricados *in situ* por CO<sub>2</sub> supercrítico. En este caso, el procedimiento necesita la adición de un codisolvente. Las partículas a recubrir son puestas entonces en solución en dicho codisolvente, y la solución es puesta en contacto con el agente de recubrimiento y el fluido supercrítico o subcrítico.

- 40 Por otro lado, la adición de una pequeña cantidad de un disolvente permite modificar la solubilidad del CO<sub>2</sub> en el agente de recubrimiento, y es posible por lo tanto modificar los caudales de la mezcla obtenida manteniendo al mismo tiempo las mismas características de recubrimiento (relación sustancia activa/agente de recubrimiento).

- 45 Asimismo, se puede añadir un agente plastificante a la mezcla agente de recubrimiento/fluido supercrítico o subcrítico. El plastificante permite mejorar las calidades de superficie del agente de recubrimiento, según la aplicación deseada.

- 50 La primera etapa permite modificar las características fisicoquímicas del agente de recubrimiento, disminuyendo por ejemplo el punto de fusión, la temperatura de transición vítrea y la viscosidad. La segunda etapa implica la expansión de la mezcla que comprende el agente de recubrimiento fundido o ablandado y el fluido para formar un aerosol: producto en forma micronizada. El descenso de temperatura y de presión así generado permite solidificar el agente de recubrimiento alrededor de las partículas individualizadas de sustancia activa sólida en movimiento, pudiendo estas partículas de sustancia activa estar eventualmente ya presentes en movimiento en el recinto en el que se expande la mezcla agente de recubrimiento/fluido ser transportadas e inyectadas simultáneamente a la expansión en este mismo recinto donde tiene lugar la puesta en contacto.

- 55 Al final del procedimiento, las partículas recubiertas pueden ser recuperadas en un filtro de separación gas/sólido.

- 60 Una característica fundamental del procedimiento de la presente invención reside en la fluidización de las partículas de sustancia activa a recubrir, que permite presentar dicha sustancia en forma de dinas partículas individualizadas, no aglomeradas, en movimiento y recubrir así dichas partículas de sustancia activa individualizadas en movimiento de tamaño inferior a 100 µm y ventajosamente inferior a 50 µm, de manera aún más ventajosa, inferior a 20 µm, y no de los agregados de materia activa. Esta puesta en movimiento de las partículas de sustancia activa puede ser obtenida de diferentes maneras conocidas por el experto en la materia: neumática, mecánica o por lecho fluidizado, por ejemplo.

- 65 En un modo particular de realización de la invención, las partículas individualizadas de sustancia activa son

transportadas por transporte neumático o mecánico (con CO<sub>2</sub> o aire comprimido, por ejemplo). Este tipo de transporte permite en efecto fluidizar las partículas que se recubrirán y evitar su agregación. En el caso de un transporte neumático, el CO<sub>2</sub> se utilizará preferentemente como gas el CO<sub>2</sub>. Ventajosamente, este CO<sub>2</sub> podrá ser reciclado para permitir una reutilización en continuo de los gases, reutilización posible en el caso en el que el fluido supercrítico o subcrítico solubilizado en el agente de recubrimiento sea también CO<sub>2</sub>.

En un modo particular de realización de la invención, la etapa (c) de puesta en contacto de la mezcla con las partículas individualizadas de sustancia activa se realiza en una corriente transportadora obtenida por coinyección. Ventajosamente, esta coinyección consiste en la inyección simultánea a través del tubo coaxial de las partículas individualizadas de sustancia activa a recubrir y de la mezcla agente de recubrimiento/fluido.

Ventajosamente, la corriente transportadora es lineal o helicoidal.

El procedimiento según la presente invención también se puede utilizar en el caso de recubrimiento de varias sustancias activas diferentes destinadas a una misma formulación final.

El procedimiento según la presente invención se aplica a unas partículas de sustancia activa cuya forma geométrica puede ser variada (forma regular: esférica o ciertas formas cristalinas, por ejemplo; o cualquier otra forma irregular).

La presente invención se refiere además a unas micropartículas de sustancia activa recubiertas, comprendiendo cada micropartícula sucesivamente un núcleo que comprende la sustancia activa y una corteza que comprende el agente de recubrimiento, caracterizadas

- por que son susceptibles de ser obtenidas mediante el procedimiento según la presente invención,
- por que la sustancia activa es sólida a temperatura ambiente y termosensible,
- por que el tamaño medio del núcleo de sustancia activa es inferior a 50 µm, ventajosamente, inferior a 20 µm.

ventajosamente el agente de recubrimiento es sólido a temperatura ambiente y no es soluble en el fluido supercrítico o subcrítico. Ventajosamente, las partículas según la presente invención están exentas de disolvente orgánico.

La presente invención se refiere además a unas partículas de sustancia activa recubiertas, comprendiendo cada partícula sucesivamente un núcleo que comprende la sustancia activa y una corteza que comprende el agente de recubrimiento, caracterizadas

- por que son susceptibles de ser obtenidas mediante el procedimiento según la presente invención,
- por que la sustancia activa es sólida a temperatura ambiente y termosensible,
- por que el tamaño medio del núcleo de la sustancia activa es inferior a 50 µm,
- por que el agente de recubrimiento es sólido a temperatura ambiente y no es soluble en el fluido supercrítico o subcrítico, y
- por que las partículas recubiertas están exentas de disolvente orgánico.

Ventajosamente el agente de recubrimiento permite enmascarar el sabor y/o el color de la sustancia activa y/o permite una liberación controlada de la sustancia activa y un aumento de su biodisponibilidad y/o permite proteger la sustancia activa frente a agentes externos de degradación. Ventajosamente, la sustancia activa es quimiosensible y/o fotosensible. Ventajosamente, el agente de recubrimiento permite formular dos o varias sustancias activas de naturaleza incompatible entre ellas, y protegerlas así unas con respecto a las otras.

La presente invención se refiere además a la utilización de las partículas según la presente invención en una formulación oral, tópica, inyectable o rectal y/o en unas formulaciones farmacéuticas, cosméticas, nutracéuticas, alimenticias, agroquímicas o veterinarias.

La invención se entenderá mejor y sus objetivos, ventajas y características aparecerán más claramente de la descripción siguiente y hecha con referencia a los dibujos adjuntos que representan unos ejemplos no limitativos de realización de la invención, en los que:

La figura 1 representa una primera forma de realización del procedimiento según la presente invención, con recirculación de las partículas individualizadas de sustancia activa no recubiertas.

La figura 2 representa una segunda forma de realización del procedimiento según la presente invención, con recirculación del CO<sub>2</sub> que asegura las dos funciones de fluido supercrítico o subcrítico disuelto en el agente de recubrimiento a nivel de la autoclave y de gas vector ante unas partículas individualizadas de sustancia activa a recubrir.

Las figuras 3 y 4 representan un modo de coinyección de las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa y de la mezcla agente de recubrimiento/fluido supercrítico o subcrítico en unos tubos concéntricos.

La figura 5 representa el porcentaje volumétrico diferencial obtenido para unas partículas de vidrio no recubiertas o recubiertas mediante el procedimiento según la presente invención.

Las figuras 6, 11 y 15 representan la distribución acumulada en volumen de las partículas de vidrio de diferentes tamaños recubiertas por diferentes agentes de recubrimiento según la presente invención o no recubiertas.

Las figuras 7 a 10 representan las imágenes obtenidas por MEBE (Microscopio Electrónico de Barrido Ambiental) de bolas de vidrio micrométricas (50-63 μm) no recubiertas (figura 7), recubiertas por Precirol® ATO5 (figuras 8 y 10) y una mezcla física de estas bolas de vidrio micrométricas (50-63 μm) con Precirol® ATO5 (figura 9).

La figura 12 representa las imágenes obtenidas por MEBE de bolas de vidrio micrométricas (30-40 μm) recubiertas por Precirol® ATO5.

Las figuras 13 representan la distribución acumulada en volumen para unas partículas recubiertas de pseudoefedrina, según la presente invención o no recubiertas.

La figura 14 representa una prueba de liberación en agua destilada de partículas de pseudoefedrina no recubiertas o recubiertas según la presente invención.

La figura 16 representa las imágenes obtenidas por MEBE de bolas de vidrio de granulometría inferior a 20 μm recubiertas por parafina.

La figura 17 representa las imágenes obtenidas por MEBE de bolas de vidrio de granulometría inferior a 20 μm recubiertas por monoestearato de glicerol.

La figura 18 representa una prueba de liberación en solución de partículas de pseudoefedrina no recubiertas o recubiertas según la presente invención.

La figura 19 representa una prueba de liberación en solución de partículas de proteínas BSA no recubiertas o recubiertas según la presente invención.

La forma de realización del procedimiento representada en la figura 1 se desarrolla de la siguiente manera:

El fluido (CO<sub>2</sub>) procedente de una reserva líquida (1) es enfriado (2) y después bombeado (3) y calentado por un intercambiador de calor (4). Se vuelve entonces supercrítico o subcrítico. El fluido se introduce bajo condiciones supercríticas o subcríticas en la autoclave (5) que comprende el agente de recubrimiento. La temperatura de la autoclave se regula en función de la temperatura de fusión del agente de recubrimiento a presión atmosférica. Generalmente, la saturación del agente de recubrimiento mediante un gas comprimido provoca una caída de la temperatura de fusión, que puede ir hasta 40°C por debajo de la temperatura de fusión en condiciones estándar. Dicho fluido se solubiliza en el agente de recubrimiento hasta la saturación. Durante este periodo, la presión se mantiene constante. Una vez alcanzado el equilibrio, la mezcla de agente de recubrimiento saturado en fluido supercrítico o subcrítico ablandada se expande (8). La pérdida de carga en la expansión está comprendida preferentemente entre 2,03 y 30,38 MPa. Simultáneamente, la sustancia activa a recubrir en forma de partículas sólidas pulverulentas individualizadas en movimiento es enviada a través del dispositivo neumático (7) y coinyectada de manera preferentemente coaxial con la mezcla agente de recubrimiento/fluido supercrítico o subcrítico expandida (8). En esta inyección coaxial, la mezcla agente de recubrimiento/fluido supercrítico o subcrítico puede, por ejemplo, estar en el exterior (figura 3). Las partículas recubiertas se recuperan en un filtro de separación gas/sólido (9), preferentemente a presión atmosférica. Si el CO<sub>2</sub> es el gas vector (6) en el transporte neumático, se podrá considerar reutilizarlo en bucle cerrado (figura 2).

Las figuras 3 y 4 representan el principio de una puesta en contacto mediante una inyección coaxial de las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa (10) y de la mezcla agente de recubrimiento/fluido supercrítico o subcrítico (11). La llegada de la mezcla agente de recubrimiento/fluido supercrítico o subcrítico está esquematizada en (12). Esta mezcla se expande a continuación (13) y forma así un aerosol (14) que se reúne con el tubo exterior como se ejemplifica en (11) (figura 4).



La sustancia activa a recubrir se introduce en la forma de partículas individualizadas en movimiento (15) y se reúne con el tubo interior (10). La puesta en contacto se lleva a cabo en el recinto (16) donde reina una presión suficiente para permitir que el fluido regrese al estado gaseoso y la solidificación del agente de recubrimiento alrededor de las partículas individualizadas de sustancia activa. Las partículas recubiertas se recogen finalmente en un filtro de separación gas/sólido (9).

Este modo de puesta en contacto no es exclusivo y se pueden considerar unas variantes o extensiones. El tiempo de puesta en contacto puede, por ejemplo, ser aumentada modificando el trayecto de la corriente que transporta la mezcla agente de recubrimiento/fluido supercrítico o subcrítico y las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa a recubrir: en lugar de ser lineal, puede ser helicoidal. La puesta en contacto también se puede mejorar por una recirculación de las partículas individualizadas de sustancia activa no recubiertas después de la separación de éstas con las partículas recubiertas (figura 1).

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título indicativo no limitativo.

La caracterización del recubrimiento de las partículas se realiza por granulometría en vía seca (aparellaje utilizado: Aerosizer® PSD 3603, TSI) que permite determinar la distribución granulométrica del tiempo de vuelo de las partículas en una corriente de aire. Una visualización de las partículas recubiertas se realiza con el MEBE, Microscopio Electrónico de Barrido Ambiental (Philips, XL 30 FEG) (figuras 7 a 10, 12, 16 y 17).

Una utilización del procedimiento según la presente invención se puede llevar a cabo según los ejemplos siguientes:

#### **Ejemplo 1**

Se solubiliza CO<sub>2</sub> supercrítico a 50°C y 11,14 MPa en 3 g de Precirol® ATO5 (suministrado por la compañía Gattefossé) en forma sólida (dipalmitatoestearato de glicerol, temperatura de fusión = 56,3°C). La presión en la autoclave se mantiene constante. Después de 30 minutos, la fase saturada de Precirol® se expande hacia el sistema de coinyección axial. Al mismo tiempo, se coinyectan según la configuración de la figura 1, 3 g de bolas de vidrio de granulometría 50-63 µm, mediante un Venturi cuya presión de aire comprimido alcanza 0,51 MPa. Las bolas de vidrio circulan en el interior de dos tubos coaxiales, mientras que el cuerpo graso pulverizado es admitido en el tubo externo. Esta configuración permite un depósito privilegiado del agente de recubrimiento en la superficie de las partículas de vidrio. El conjunto se recoge en un separador gas/sólido a presión atmosférica. La mezcla gaseosa CO<sub>2</sub>/aire comprimido es enviada al respiradero. Las partículas recubiertas recogidas son analizadas por granulometría láser, para controlar el aumento del diámetro medio después del recubrimiento. El experimento se lleva a cabo dos veces (prueba 1 y prueba 2) para verificar la reproducibilidad de los resultados. El seguimiento del recubrimiento se controla por granulometría utilizando un analizador de distribución granulométrica PSD3603 (TSI) (figuras 5 y 6) y por imagen MEBE (figuras 7, 8, 9 y 10) (Microscopio Electrónico de Barrido Ambiental). Un revestimiento representativo del Precirol® en una bola de vidrio obtenido mediante el procedimiento según la presente invención se muestra en la figura 8. El recubrimiento de la figura 8 es homogéneo y difiere completamente de la simple mezcla física de los dos componentes (figura 9) y del aspecto de la superficie de una bola de vidrio en bruto (figura 7). La figura 10 muestra un conjunto de partículas obtenidas por recubrimiento según la presente invención. Este conjunto muestra la homogeneidad de la muestra de las partículas recubiertas.

Esto demuestra que el recubrimiento no es solo un depósito de Precirol® sólido en las bolas de vidrio, sino que implica un fenómeno de solidificación/depósito en la superficie de la bola. Las figuras 5 y 6 permiten constatar un desplazamiento del diámetro geométrico medio hacia los diámetros más grandes de las partículas recubiertas con respecto a las partículas no recubiertas. Este crecimiento del diámetro medio de las partículas se puede atribuir al depósito de una capa de agente de recubrimiento en la superficie de las partículas.

Además, las dos curvas granulométricas sobre las partículas recubiertas de los ensayos 1 y 2 y visibles en las figuras 5 y 6 son similares y permiten deducir una buena reproducibilidad del procedimiento.

#### **Ejemplo 2**

En este ejemplo, se cambian las masas iniciales de recubrimiento y de agente de recubrimiento. Se solubilizan 4 g de cuerpo graso de Precirol® ATO5 en forma sólida pero se limita la granulometría de las bolas de vidrio a un tamaño de 30-40 µm. Se disminuye la cantidad de agente de recubrimiento empleado para el recubrimiento. Además, se utiliza CO<sub>2</sub> gaseoso para transportar los 6 g de bolas de vidrio hacia el sistema de coinyección (según la figura 2). Las partículas se recogen en el colector a presión atmosférica. El experimento se lleva a cabo dos veces (prueba 1 y prueba 2) para verificar la reproducibilidad de los resultados. El seguimiento del recubrimiento se controla granulometría utilizando un analizador de distribución granulométrica PSD3603 (TSI) (figura 11) y por imagen MEBE (Microscopio Electrónico de Barrido Ambiental) (figura 12). La figura 11 permite constatar un desplazamiento del diámetro medio de las partículas hacia unos diámetros más elevados. El aumento del diámetro de las partículas recubiertas con respecto al diámetro de las partículas no recubiertas es una consecuencia del

depósito de agente de recubrimiento en la superficie de las partículas. La figura 12 es una fotografía MEBE, representativa del conjunto obtenido, de una bola de vidrio recubierta con Precirol®.

### Ejemplo 3

Se solubiliza CO<sub>2</sub> supercrítico a 50°C y 11,14 MPa en 3 g de Precirol® ATO5 en forma sólida (dipalmitatoestearato de glicerol, temperatura de fusión = 56,3°C). La presión en la autoclave se mantiene constante. Después de 30 minutos, el Precirol® ATO5 saturado en CO<sub>2</sub> se expande hacia el sistema de coinyección axial. Al mismo tiempo, según la configuración de la figura 2, se coinyectan 3 g de partículas de pseudoefedrina de diámetro medio en volumen igual a 14,9 ± 1,4 µm. La presión en la autoclave a través de la cual se lleva a cabo la inyección de la pseudoefedrina está fijada en 5,06 MPa. Circulan en el interior del tubo central de la inyección coaxial, mientras que el cuerpo graso es admitido en el tubo externo. El conjunto se recoge en un separador gas/sólido a presión atmosférica. El experimento se lleva a cabo dos veces para verificar la reproducibilidad de los resultados (pruebas 1 y 2). Las partículas recubiertas recogidas se analizan por granulometría láser utilizando un analizador de distribución granulométrica PSD3603 (TSI) para controlar el aumento del diámetro medio después del recubrimiento. En la figura 13 se proporcionan las distribuciones acumuladas en volumen de la pseudoefedrina sola y de la pseudoefedrina recubierta. Se observa claramente el desplazamiento de la distribución hacia los tamaños más elevados, fenómeno debido al recubrimiento y a la aglomeración de las partículas.

Las pruebas de disolución realizadas en agua destilada a temperatura ambiente muestran que el revestimiento es eficaz puesto que se observa un retraso marcado en la liberación del compuesto activo (figura 14). Las partículas recubiertas presentan un retraso en la liberación con respecto a la pseudoefedrina no recubierta.

### Ejemplo 4

Se realiza esta vez el recubrimiento de partículas de bolas de vidrio cuya granulometría es inferior a 20 µm. Se disuelve CO<sub>2</sub> supercrítico en las condiciones de presión de 11,14 MPa y de temperatura de 53°C en 4 g de parafina utilizada para el recubrimiento de compuestos farmacéuticos. Se utiliza CO<sub>2</sub> gaseoso a la presión de 8 MPa para transportar los 6 g de bolas de vidrio al sistema de coinyección (según la figura 2). Después de un tiempo de disolución de 30 minutos, las partículas no recubiertas son transportadas por el CO<sub>2</sub> gaseoso y simultáneamente la parafina se cristaliza abriendo la válvula a la salida del recinto de disolución. Las bolas de vidrio circulan en el interior de dos tubos coaxiales, mientras que el cuerpo graso pulverizado se transporta en el tubo externo. Las partículas se recogen en el colector a presión atmosférica. El seguimiento del recubrimiento se controla por granulometría utilizando un analizador de distribución granulométrica PSD3603 (TSI) (figura 15) y por imagen MEBE (Microscopio Electrónico de Barrido Mediambiental) (figura 16). La figura 15 permite constatar un desplazamiento del diámetro medio de las partículas hacia unos diámetros más elevados. El aumento del diámetro de las partículas recubiertas con respecto al diámetro de las partículas no recubiertas es una consecuencia del depósito de agente de recubrimiento en la superficie de las partículas. La figura 16 permite visualizar el recubrimiento de una partícula representativa de bola de vidrio. Se aprecia una capa continua de agente de recubrimiento en la superficie de la bola de vidrio. Este ejemplo muestra que el procedimiento se puede aplicar a unas partículas de una granulometría inferior a 20 µm.

### Ejemplo 5

Se realiza de nuevo el recubrimiento de partículas de bolas de vidrio cuya granulometría es inferior a 20 µm. Esta vez, se disuelve CO<sub>2</sub> supercrítico en las condiciones de presión de 11,14 MPa y de temperatura de 57,3°C en 4 g de monoestearato de glicerol utilizado a título de agente de recubrimiento en la industria farmacéutica. Se utiliza CO<sub>2</sub> gaseoso a la presión de 8 MPa para transportar los 6 g de las bolas de vidrio hacia el sistema de coinyección (según la figura 2). La realización es similar a la del Ejemplo 4. El seguimiento del recubrimiento se controla por granulometría utilizando un analizador de distribución granulométrica PSD3603 (TSI) (figura 15) y por imagen MEBE (Microscopio Electrónico de Barrido Ambiental) (figura 17). La figura 15 permite constatar un desplazamiento del diámetro medio de las partículas recubiertas por el monoestearato hacia unos diámetros más elevados. La figura 17 permite visualizar la capa de depósito de agente de recubrimiento en la superficie de las partículas de las bolas de vidrio.

### Ejemplo 6

El procedimiento reivindicado se llevó a cabo según la figura 2 para recubrir pseudoefedrina con monoestearato de glicerol, cuya temperatura de fusión a presión atmosférica es de 60,3°C. Se solubiliza el CO<sub>2</sub> supercrítico a la temperatura de 57°C y a la presión de 110 bar en 4 g del cuerpo graso dedicado al recubrimiento. Después de un tiempo de equilibrio de 30 minutos, se expande la fase pesada de cuerpo graso licuado y de CO<sub>2</sub> disuelto. Simultáneamente, se inyectan 4 g de pseudoefedrina por CO<sub>2</sub> a la presión de 80 bar. Las partículas se recogen en el separador sólido/gas para su análisis. La figura 18 presenta la dosificación por espectrofotometría UV de la pseudoefedrina recubierta liberada en agua destilada a temperatura ambiente. La pseudoefedrina en bruto se disuelve completamente en la solución en 10 minutos. La pseudoefedrina presente en las partículas recubiertas tarda 60 minutos en disolverse en medio acuoso, es decir, un retraso de casi 50 minutos en la disolución.

**Ejemplo 7**

5 El Ejemplo 7 presenta el recubrimiento de 4 g de pseudoefedrina por 4 g de parafina cuyo punto de fusión a presión atmosférica es de 58,5°C. Las condiciones de solubilización del CO<sub>2</sub> supercrítico en el cuerpo graso son 110 bar y 55°C. El tiempo de disolución es de 30 minutos. Después de la etapa de disolución, se coinyectan las dos corrientes recubierto y agente de recubrimiento, según la figura 2 del procedimiento según la presente invención. Las partículas recubiertas son dosificadas por espectrofotometría UV para localizar el efecto de retraso en la disolución causado por el recubrimiento de las partículas (figura 18). Se observa en la figura 18 que la disolución en agua  
10 destilada a temperatura ambiente del principio activo se retrasa aproximadamente en 50 minutos por el recubrimiento con respecto a la pseudoefedrina en bruto.

**Ejemplo 8**

15 Se recubre esta vez según la figura 2 del procedimiento según la presente invención, una proteína termosensible, la BSA (albúmina de suero bovino *Bovin Serum Albumin*) cuyo diámetro medio medido por granulometría es 85,6 µm. Se colocan 3 g de BSA en el sistema de inyección mediante el CO<sub>2</sub> y 3 g de Precirol® en la autoclave. Las condiciones en medio supercrítico son 110 bar y 50°C para un tiempo de solubilización de 30 minutos. La presión de inyección de las partículas de BSA es de 80 bar. Una vez realizada la coinyección, las partículas recubiertas  
20 son dosificadas por espectrofotometría UV (figura 19). Mientras que la BSA en bruto se disuelve completamente en agua destilada a temperatura ambiente al cabo de 5 minutos, la proteína recubierta por el Precirol® (ensayo BSA 1) tarda por su parte casi 30 minutos para ser solubilizada completamente en agua destilada a temperatura ambiente.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento de recubrimiento de sustancias activas sólidas pulverulentas, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:
- 10 a) proporcionar una mezcla que comprende por lo menos un agente de recubrimiento en la que se disuelve hasta la saturación un fluido supercrítico o subcrítico en unas condiciones de temperatura y de presión que permiten el mantenimiento de dicho fluido en unas condiciones supercríticas o subcríticas;
- 15 b) proporcionar unas partículas individualizadas en movimiento de por lo menos una sustancia activa sólida pulverulenta;
- 15 c) poner en contacto la mezcla y las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa en unas condiciones de temperatura y de presión que aseguran simultáneamente:
- la expansión del fluido supercrítico o subcrítico y su regreso al estado gaseoso,
  - la pulverización del agente de recubrimiento y
  - su solidificación alrededor de las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa;
- 20 d) separar y recuperar las partículas recubiertas,
- siendo dicho fluido supercrítico o subcrítico el CO<sub>2</sub>.
- 25 2. Procedimiento de recubrimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la etapa (b) comprende además la adición a las partículas individualizadas en movimiento de sustancia activa de un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo que comprende las cetonas, alcoholes, ésteres, alcanos, alquenos o una mezcla de éstos.
- 30 3. Procedimiento de recubrimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la etapa (a) comprende además la adición a la mezcla de un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo que comprende las cetonas, alcoholes, ésteres, alcanos, alquenos o una mezcla de éstos.
- 35 4. Procedimiento de recubrimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el agente de recubrimiento se selecciona de entre el grupo que comprende los polisacáridos y sus derivados, los polímeros sintéticos de tipo acrílicos o metacrílicos, los lípidos, los fosfolípidos una mezcla de éstos.
- 40 5. Procedimiento de recubrimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la etapa (a) comprende además la adición a la mezcla de un agente plastificante.
- 45 6. Procedimiento de recubrimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el tamaño medio de las partículas individualizadas de sustancia activa de la etapa (b) es inferior a 100 µm, ventajosamente inferior a 50 µm.
7. Procedimiento de recubrimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la sustancia activa es termosensible.
- 50 8. Procedimiento de recubrimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que la relación másica sustancia activa/agente de recubrimiento está comprendida entre 10/1 y 1/10, preferentemente entre 5/1 y 1/5.
- 55 9. Procedimiento de recubrimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la etapa (c) de puesta en contacto de la mezcla con las partículas individualizadas de sustancia activa se realiza en una corriente transportadora obtenida por coinyección.
10. Procedimiento de recubrimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que la corriente transportadora es lineal o helicoidal.
- 60 11. Procedimiento de recubrimiento según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que la etapa (b) consiste en el transporte de las partículas individualizadas de sustancia activa por transporte neumático o mecánico con CO<sub>2</sub> o aire comprimido.
- 65 12. Procedimiento de recubrimiento según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que la sustancia activa se selecciona de entre el grupo de las sustancias activas farmacéuticas, cosméticas, nutracéuticas, alimenticias, agroquímicas, veterinarias y su mezcla.
13. Micropartículas de sustancia activa recubiertas, comprendiendo cada micropartícula sucesivamente un núcleo que comprende la sustancia activa y una corteza que comprende el agente de recubrimiento, caracterizadas

- por que son susceptibles de ser obtenidas mediante el procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2 y 4 a 12, siendo dicho fluido supercrítico o subcrítico el CO<sub>2</sub>,
- 5
- por que la sustancia activa es sólida a temperatura ambiente y termosensible, preferentemente inestable a una temperatura superior a 28°C, y
  - por que el tamaño medio del núcleo de sustancia activa es inferior a 50 µm.
- 10
14. Micropartículas según la reivindicación 13, caracterizadas
- por que el agente de recubrimiento es sólido a temperatura ambiente y no es soluble en el fluido supercrítico o subcrítico, y
- 15
- por que las partículas recubiertas están exentas de disolvente orgánico.
15. Micropartículas según las reivindicaciones 13 o 14, caracterizadas por que el agente de recubrimiento permite enmascarar el sabor y/o el color de la sustancia activa.
- 20
16. Micropartículas según las reivindicaciones 13 o 14, caracterizadas por que el agente de recubrimiento permite una liberación controlada de la sustancia activa y un aumento de su biodisponibilidad.
17. Micropartículas según las reivindicaciones 13 o 14, caracterizadas por que el agente de recubrimiento permite proteger la sustancia activa frente a agentes externos de degradación.
- 25
18. Micropartículas según la reivindicación 16, caracterizadas por que la sustancia activa es quimiosensible o fotosensible.
- 30
19. Utilización de las micropartículas según las reivindicaciones 13 a 18 en una formulación oral, tópica, inyectable o rectal.
20. Utilización de las micropartículas según las reivindicaciones 13 a 18 en unas formulaciones farmacéuticas, cosméticas, nutracéuticas, alimenticias, agroquímicas o veterinarias.

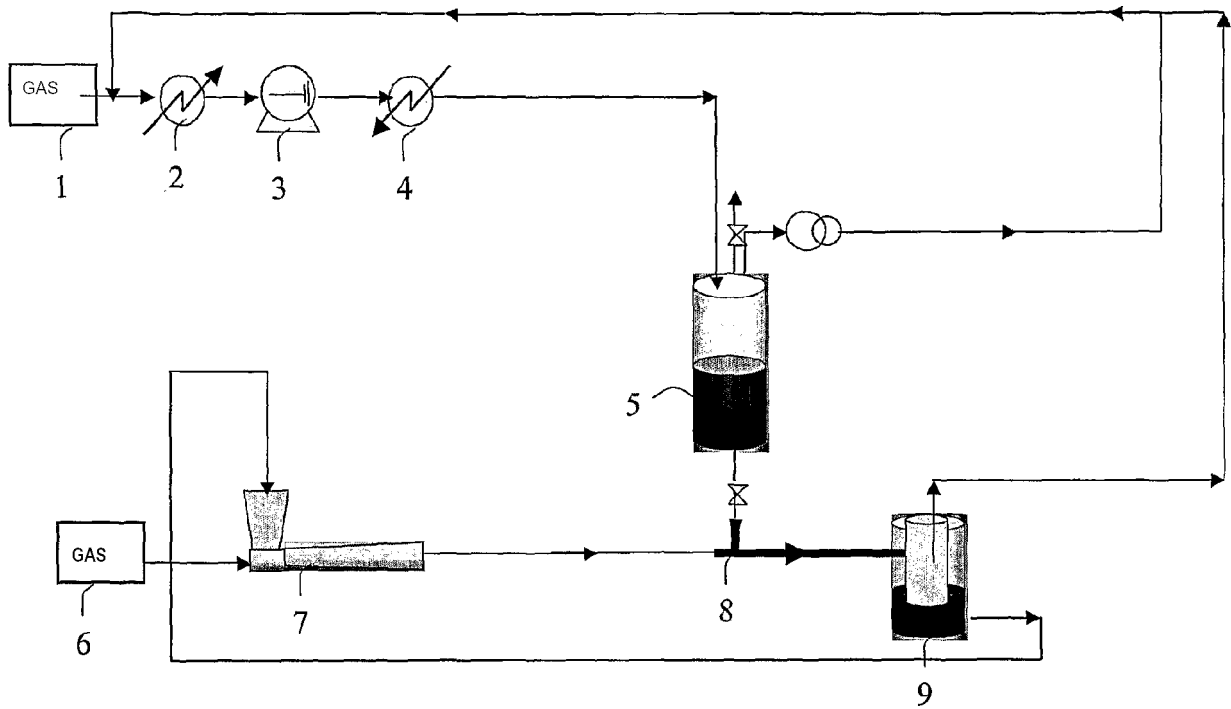


FIGURA 1

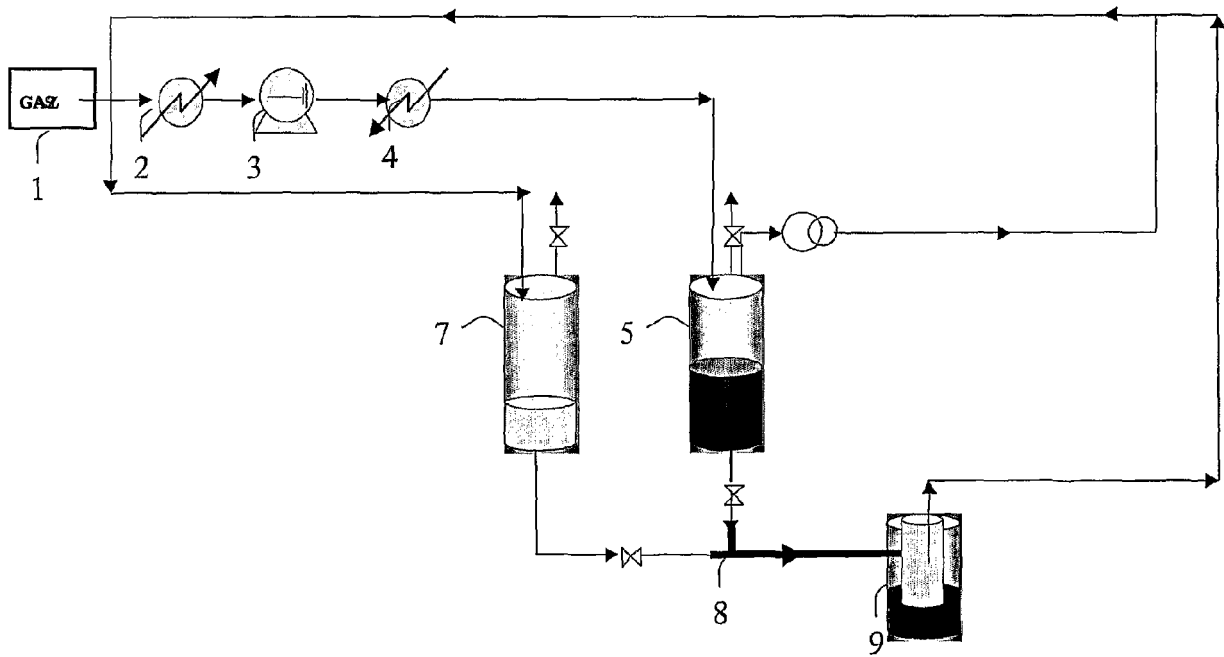


FIGURA 2

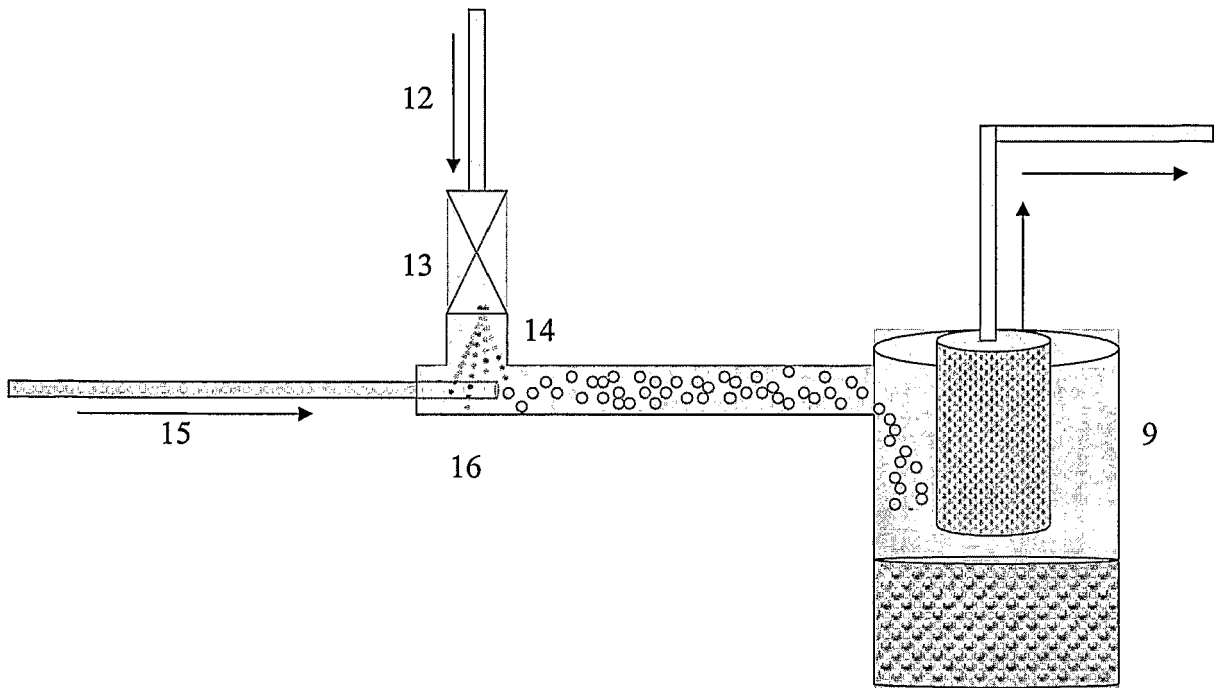


FIGURA 3

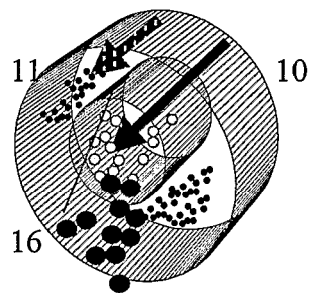


FIGURA 4

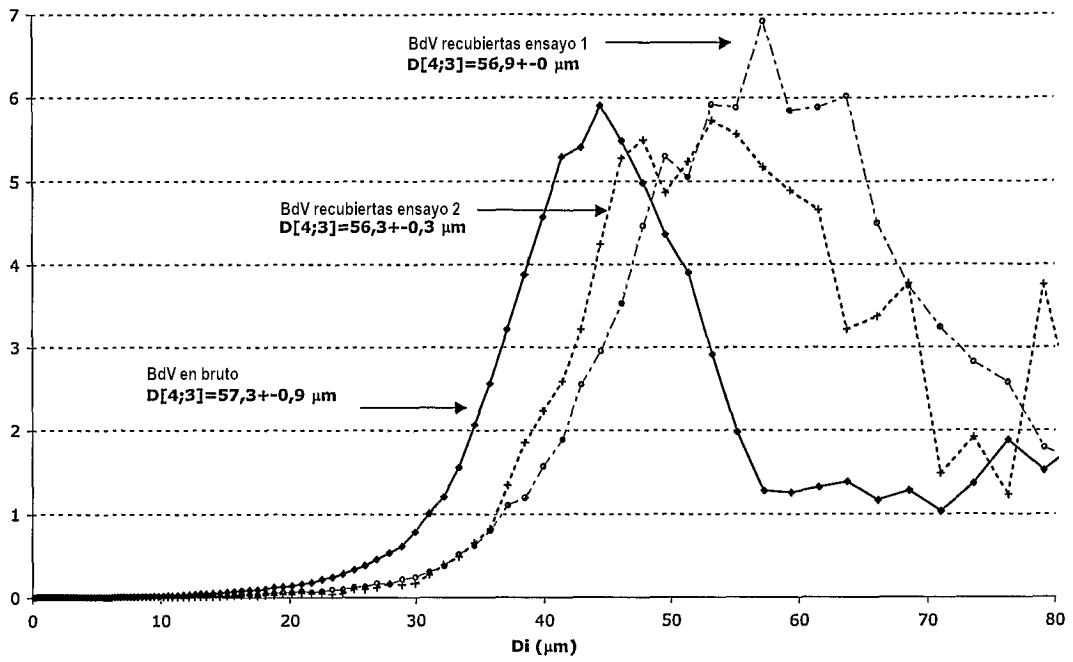


FIGURA 5

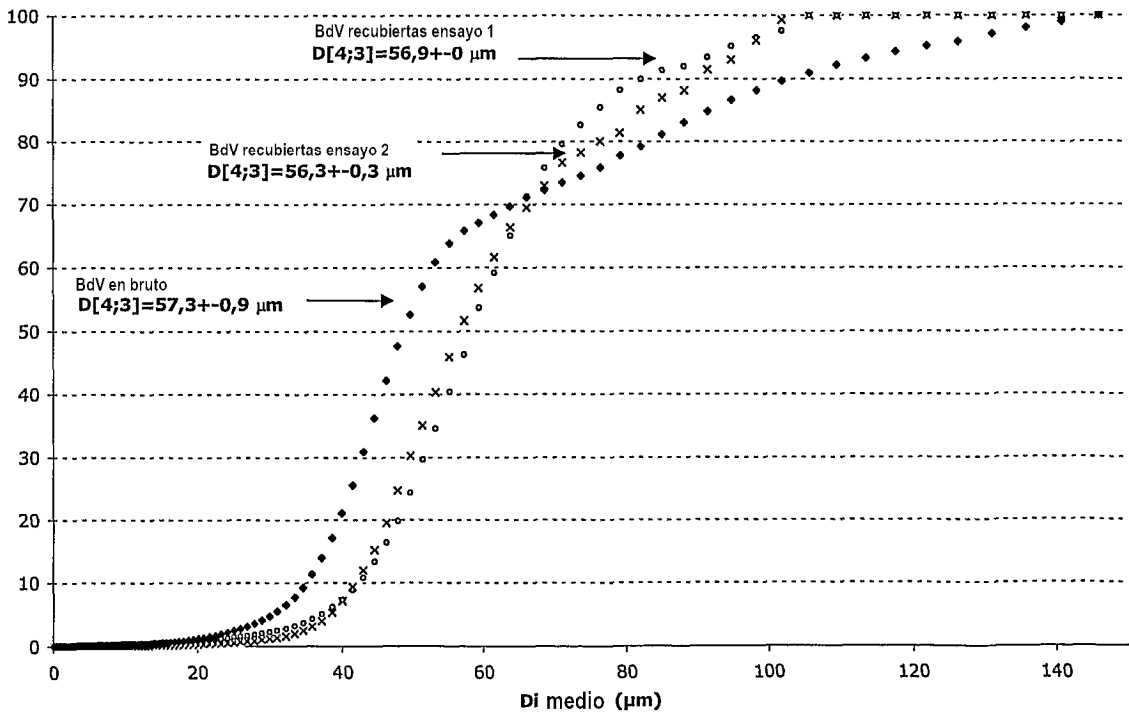


FIGURA 6



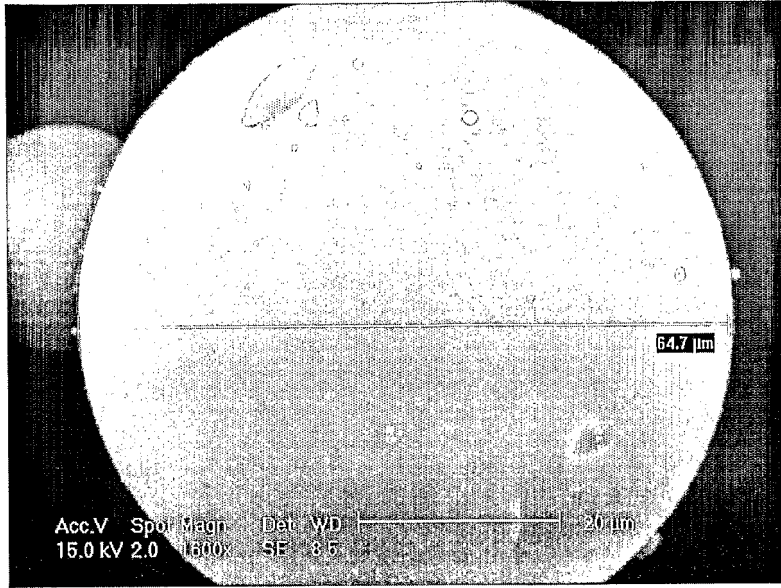


FIGURA 7

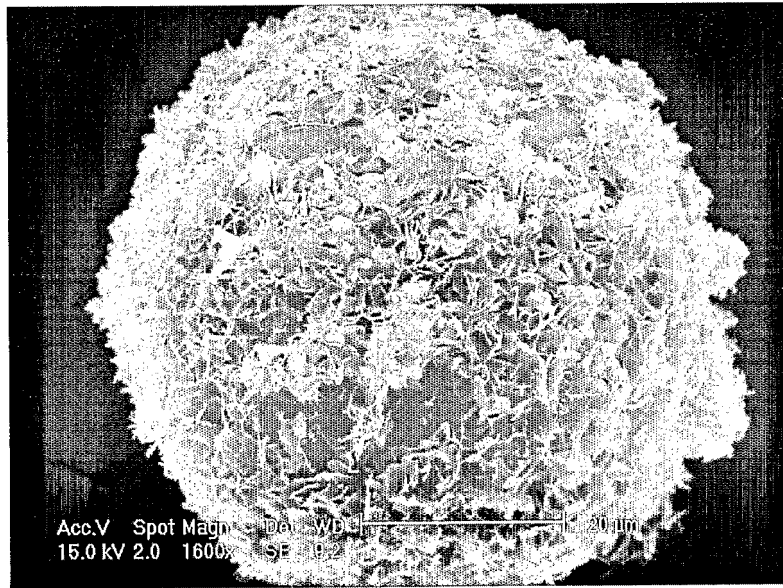


FIGURA 8

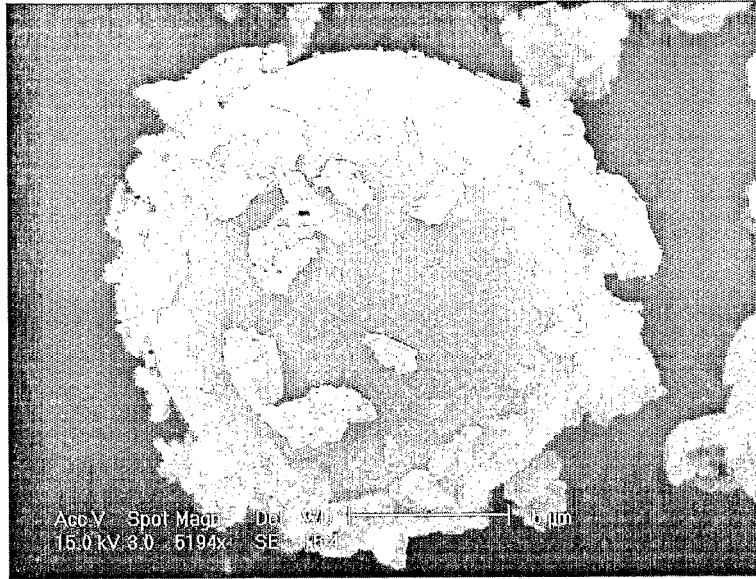


FIGURA 9

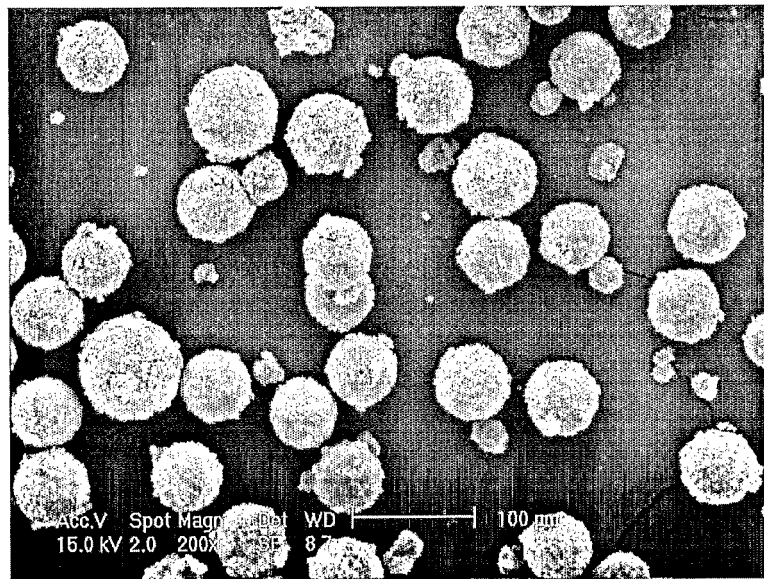


FIGURA 10

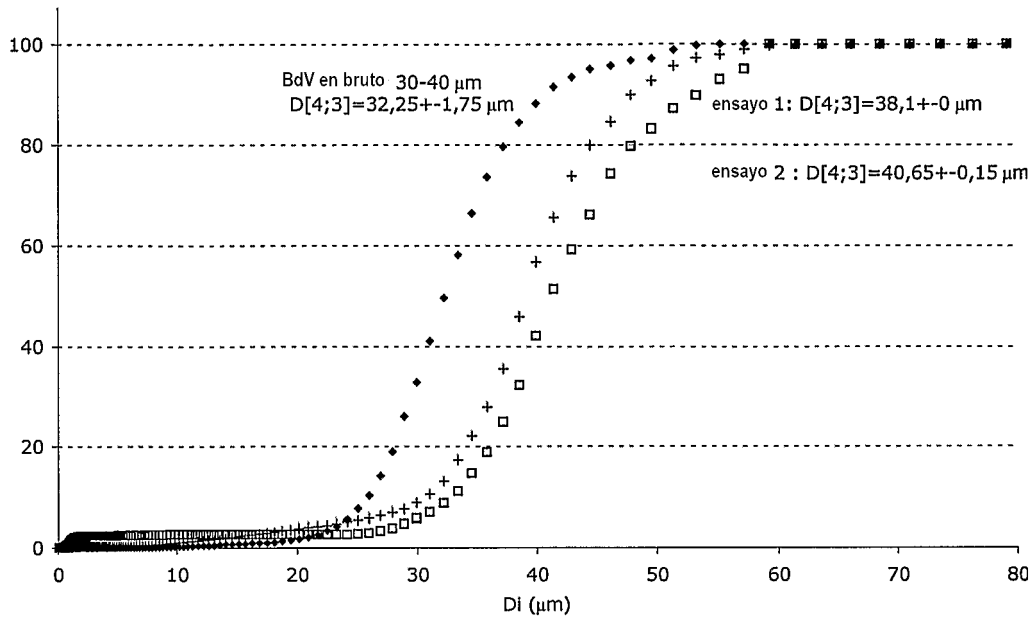


FIGURA 11

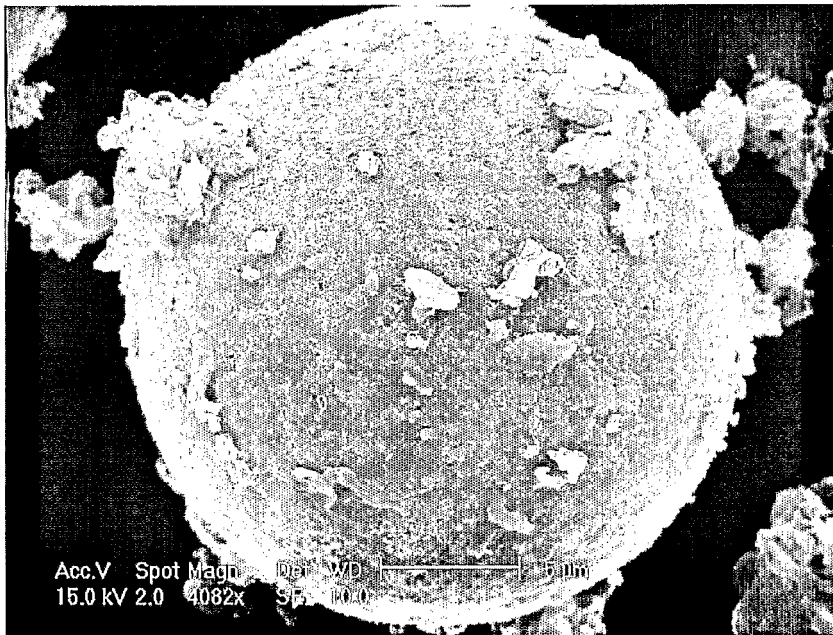


FIGURA 12

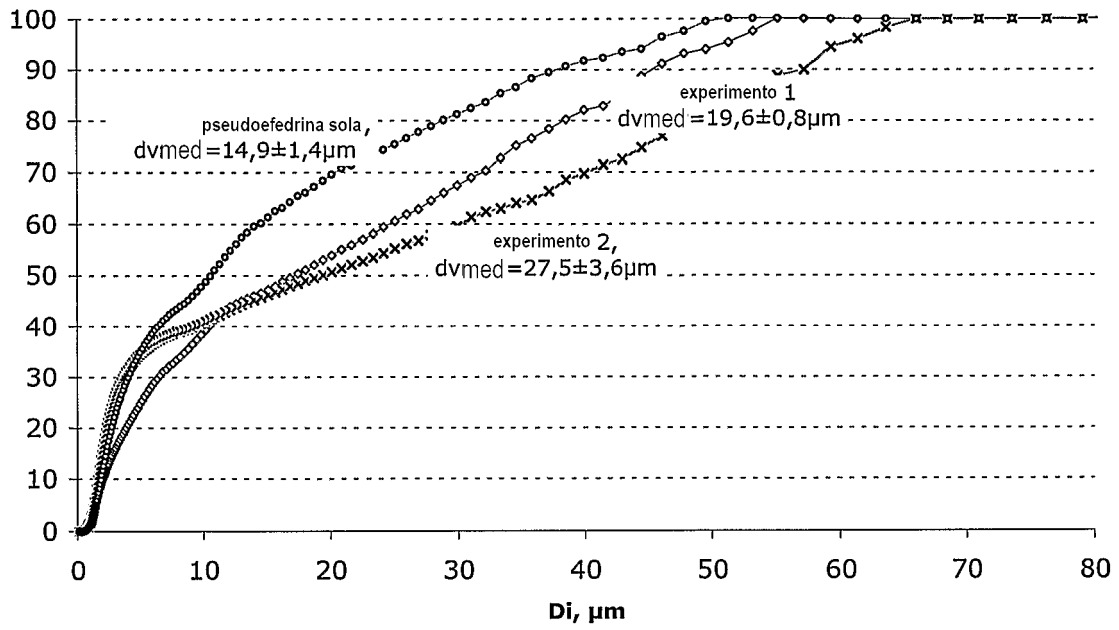


FIGURA 13

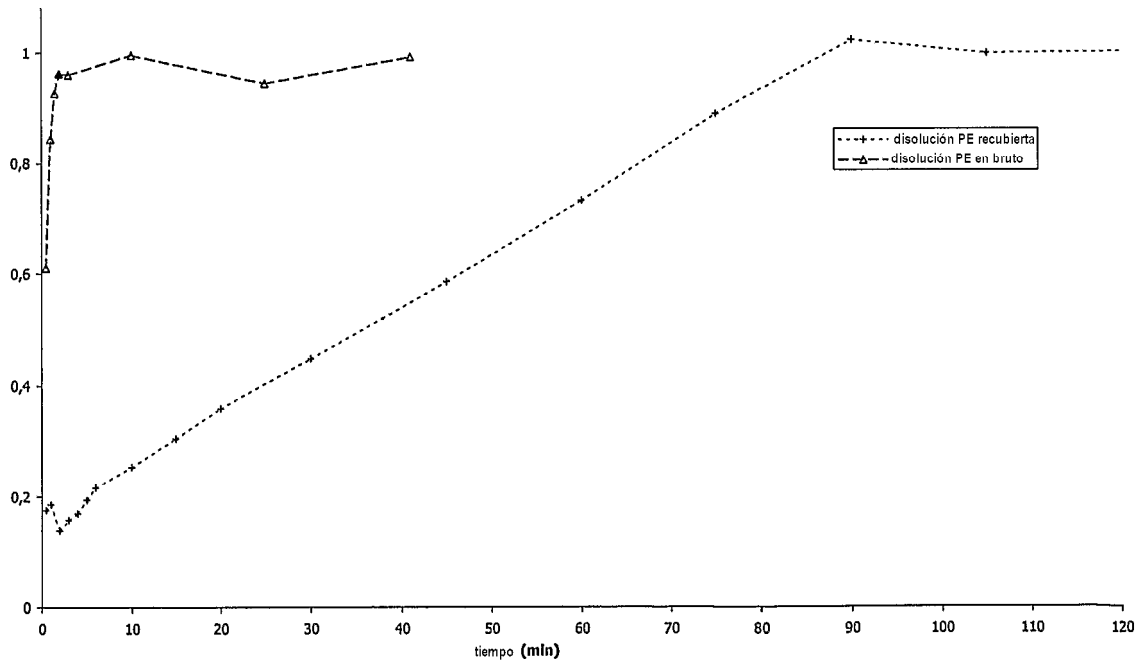


FIGURA 14

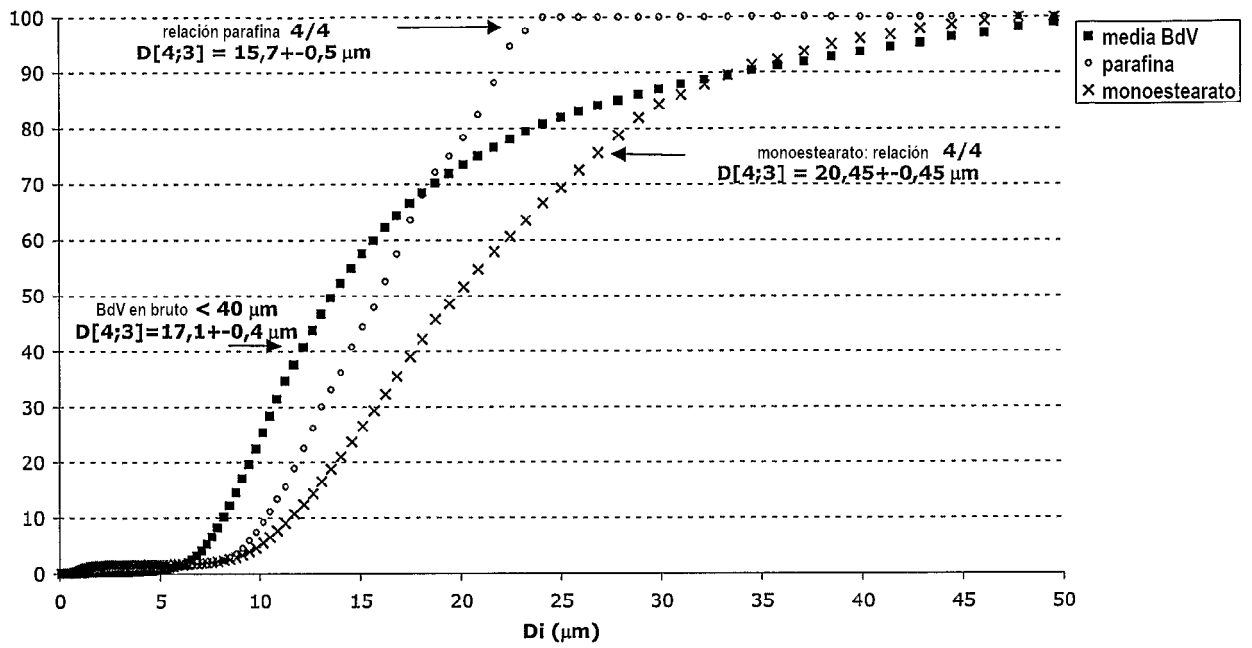


FIGURA 15

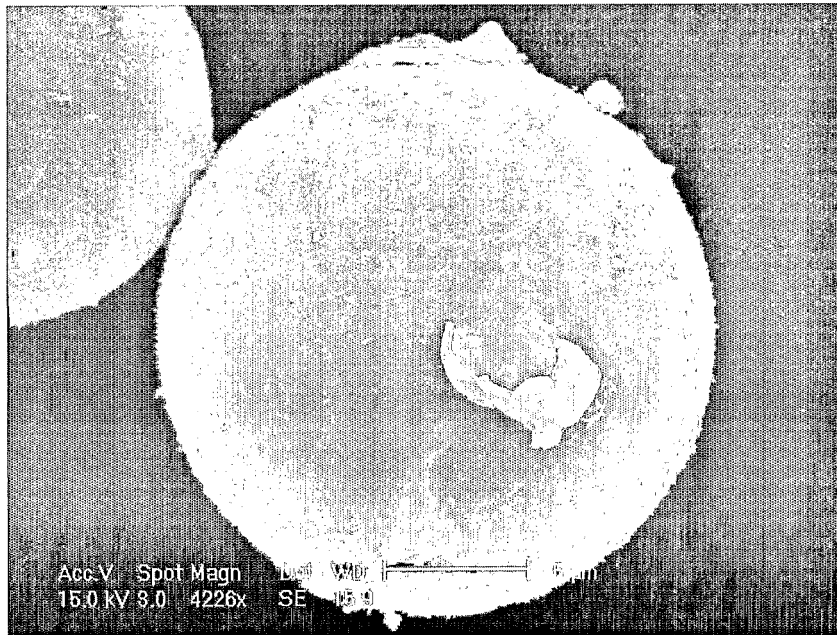


FIGURA 16

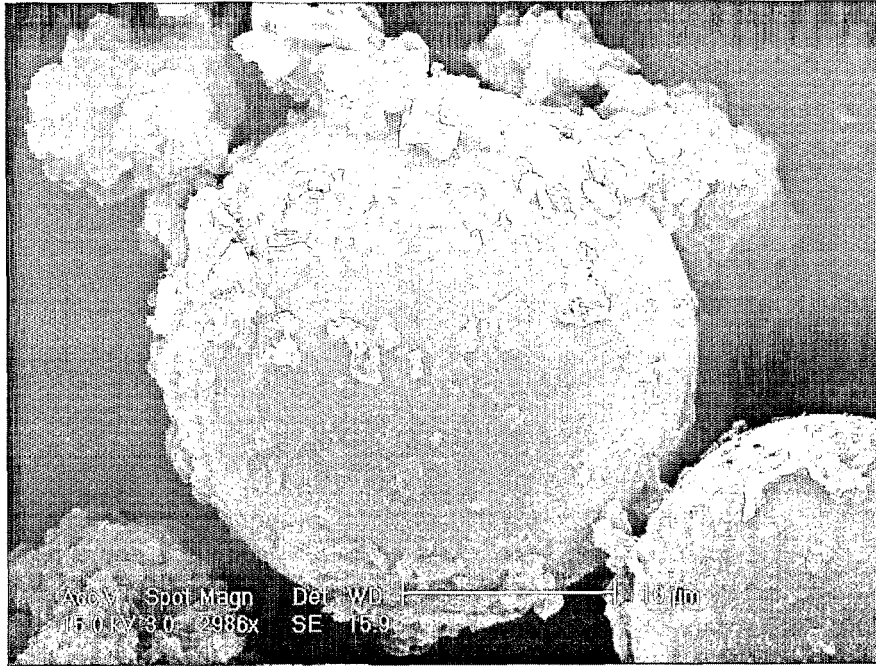


FIGURA 17

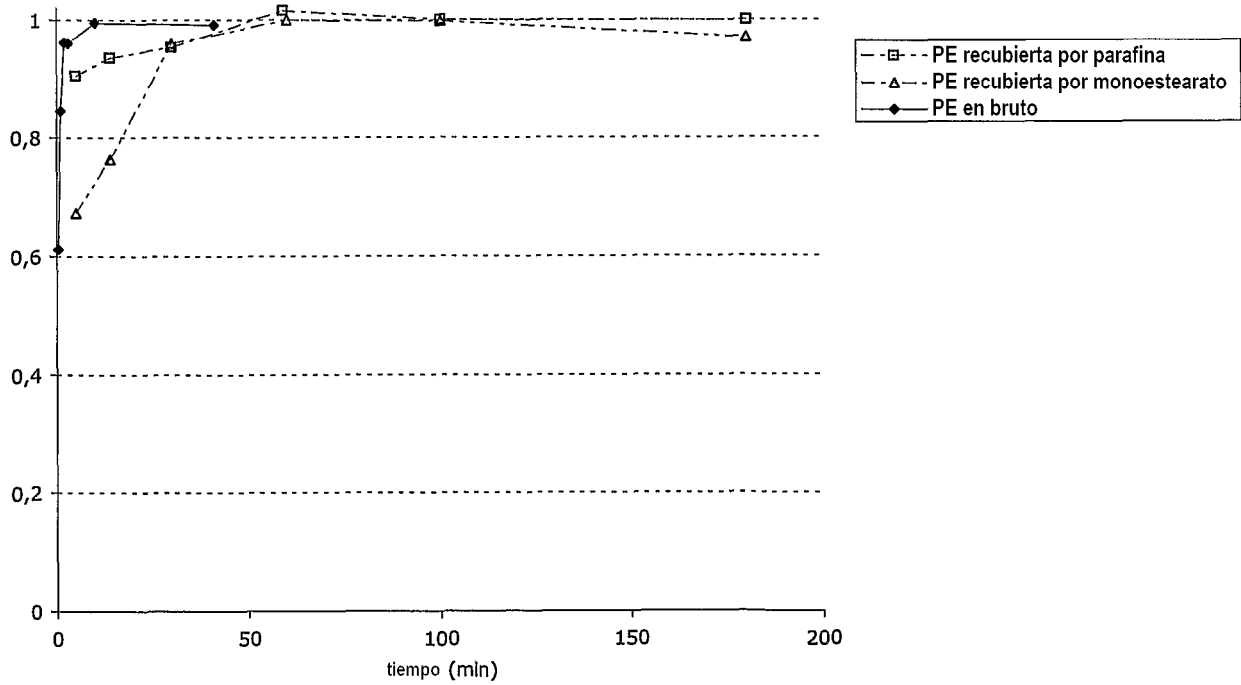


FIGURA 18

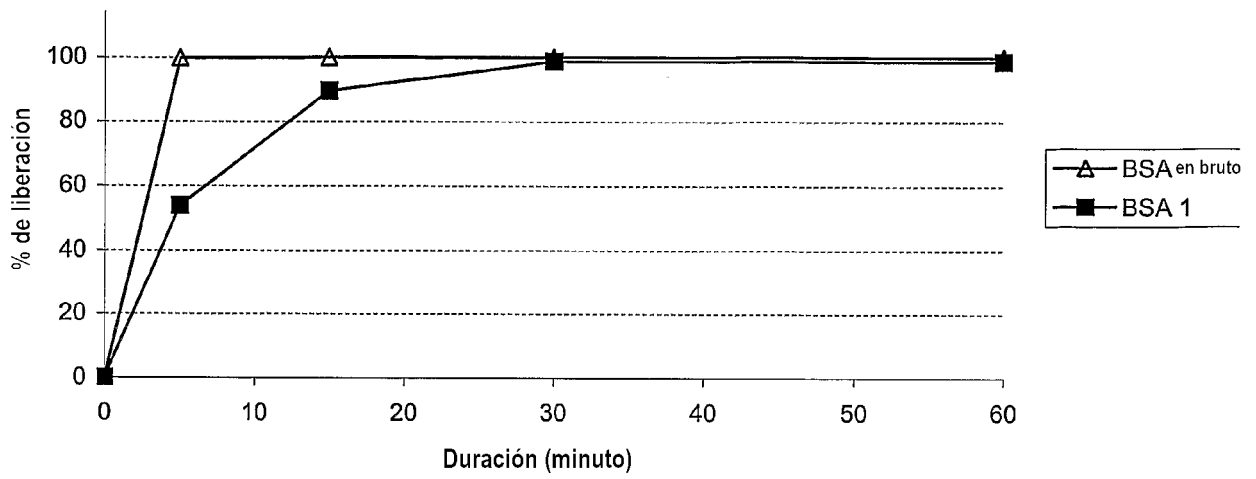


FIGURA 19