



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 285 931**

② Número de solicitud: 200600757

⑤ Int. Cl.:
A61K 9/30 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **14.03.2006**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2007**

Fecha de la concesión: **24.09.2008**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **01.11.2008**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

⑦ Titular/es:
Universidade de Santiago de Compostela
Edificio CACTUS - Campus Sur
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES

⑦ Inventor/es: **Álvarez Lorenzo, Carmen;**
Concheiro Nine, Ángel;
Mayo Pedrosa, Marcos;
Barreiro Iglesias, Rafael y
Martínez Pacheco, Ramón

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos por fotopolimerización *in situ* de monómeros.**

⑦ Resumen:

Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos por fotopolimerización *in situ* de monómeros para controlar la cesión de fármacos o sustancias activas de partículas, granúlos, pelets, o comprimidos, para dotarlos de capacidad de control de la cesión, que consta de las siguientes etapas: a) preparación de una disolución acuosa o hidroalcohólica de (i) monómeros y agentes iniciadores de fotopolimerización; o (ii) monómeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización; o (iii) monómeros, polímeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización; b) aplicación de la disolución por pulverización o atomización sobre los núcleos sólidos en movimiento; c) formación de la cubierta por irradiación de los núcleos sólidos durante o tras la aplicación de la disolución, utilizando una fuente de luz ultravioleta o visible; d) desecación de los núcleos recubiertos; y el uso como formas farmacéuticas, medicamentos, productos cosméticos, productos fitosanitarios y fertilizantes.

ES 2 285 931 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos por fotopolimerización *in situ* de monómeros.

5 **Sector de la técnica**

Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, tales como partículas, gránulos, pelets o comprimidos que contienen fármacos o sustancias activas, que comprende la preparación de una disolución de monómeros, de monómeros y agentes reticulantes, o de monómeros, polímeros y agentes reticulantes, junto con un agente iniciador de la fotopolimerización; la aplicación de la disolución sobre los núcleos sólidos; la formación de la cubierta por irradiación de los núcleos utilizando una fuente de radiación ultravioleta-visible; y la desecación de los núcleos recubiertos. También describe los núcleos sólidos recubiertos y el uso como formas farmacéuticas, medicamentos, productos fitosanitarios y productos cosméticos.

15 **Estado de la técnica**

El control de la cesión o la liberación de fármacos o sustancias activas a partir de sistemas sólidos tiene gran interés en los sectores farmacéutico, cosmético, fitosanitario o la industria de fertilizantes (*Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Volume 1 and 2 - Mathiowitz (ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999).

En la industria farmacéutica, el desarrollo de formas orales de liberación controlada está recibiendo especial atención en los últimos años; entendiéndose por liberación controlada, la liberación sostenida, prolongada, diferida, retardada, pulsátil o en lugares específicos de un organismo vivo (Chien y Lin, *Optimisation of treatment by applying programmable rate-controlled drug delivery technology*, *Clin. Pharmacokin.* 41: 1267-1299, 2002). Un procedimiento al que se acude con frecuencia para controlar la liberación de fármacos o de sustancias activas consiste en recubrir núcleos sólidos, principalmente partículas, gránulos, pelets o comprimidos, con materiales poliméricos (Chambliss, *Enteric Coatings*, en Swarbrick y Boylan (eds.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 5, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 189-200, 1992; Wouessidjewe, *STP Pharma Sci.* 7: 469-475, 1997; Leopold, *Pharm. Sci. Technol. Today* 2: 197-204, 1999). Los núcleos sólidos pueden estar constituidos sólo por fármaco o por mezclas de fármacos y sustancias auxiliares o excipientes, y obtenerse por cristalización, modificación del tamaño de partícula, granulación, peletización o compresión directa o previa granulación. Como materiales formadores de la cubierta se suelen utilizar polímeros tales como los éteres y ésteres de celulosa y los derivados acrílicos (Nesbitt, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20: 3207-3236, 1994) (Tabla 1). Con estos polímeros, la formación de las cubiertas se puede conseguir aplicando, en etapas sucesivas, el polímero disuelto, para formar un número elevado de capas. Para conseguir cubiertas uniformes, se requiere que los núcleos tengan una superficie regular, dado que las irregularidades y los poros superficiales dificultan el recubrimiento homogéneo (Dono y col., *Powder Technol.* 113: 269-277, 2000).

TABLA 1

Algunos polímeros utilizados para formar cubiertas sobre núcleos sólidos

SOLUBLES EN AGUA	INSOLUBLES E IMPERMEABLES
Eteres de celulosa (<i>Methocel</i> [®])	Etilcelulosa
Poli(vinilpirrolidona) (<i>Povidone</i> [®])	(<i>Pseudolatex</i> , <i>Aquocoat</i> [®] , <i>Surelease</i> [®])
Polietilenglicol (PEG)	
INSOLUBLES Y PERMEABLES	SOLUBLES EN MEDIO ALCALINO
Copolímeros del éster metacrílico	Acetofalato de celulosa (<i>Aquateric</i> [®])
(<i>Eudragit</i> [®] NE30D, <i>Eudragit</i> [®] RS/RL30D)	Acetofalato de polivinilo (<i>Coateric</i> [®])
Acetato de celulosa (<i>Pseudolatex</i> , FMC)	Copolímeros de ác. metacrílico (<i>Eudragit</i> [®] L30D)

Con el fin de modular la capacidad de la cubierta para controlar la liberación se pueden utilizar combinaciones de polímeros hidrofílicos, como la hidroxipropilmetilcelulosa, la polivinilpirrolidona o el polietilenglicol; polímeros hidrofóbicos, como la etilcelulosa o los copolímeros del éster metacrílico; o polímeros anfílicos como la poli-N-isopropilacrilamida. La poli-N-isopropilacrilamida es un polímero de baja toxicidad (Malonne y col., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 61: 188-194, 2005) con solubilidad en agua fuertemente dependiente de la temperatura. A temperatura inferior a 33°C, la poli-N-isopropilacrilamida presenta una elevada afinidad por el agua; mientras que a temperatura más alta se comporta como un material hidrofóbico. En consecuencia, la poli-N-isopropilacrilamida forma cubiertas que presentan, a la temperatura fisiológica, una notable capacidad de retención de los fármacos o de las sustancias activas incorporadas a los núcleos. Los polímeros hidrofílicos que contienen grupos ácido carboxílico y que son in-

solubles a pH ácido y solubles a pH neutro o alcalino, ofrecen interesantes posibilidades para obtener formulaciones orales capaces de iniciar el proceso de liberación una vez que el medicamento llega al intestino, es decir, entéricas (Ward y Peppas, *J. Control. Rel.* 71: 183-192, 2001). Los polímeros que sufren procesos de degradación enzimática en ciertas zonas del aparato digestivo, se utilizan para desarrollar formulaciones capaces de liberar fármacos en lugares específicos. Ciertos polisacáridos (pectina, amilosa, inulina...) y polímeros con grupos azo (que se obtienen por polimerización de derivados acrílicos y vinílicos) susceptibles de ser degradados por la acción de glucosidasas y azorreductasas, respectivamente, se pueden utilizar para elaborar formas de liberación colónica (Bourgeois y col., *Am. J. Drug Del.* 3: 171-204, 2005).

10 El recubrimiento de núcleos sólidos encierra también gran interés en el desarrollo de productos fitosanitarios (Qiu y col., *Plant Growth Regul.* 47: 75-81, 2005). Su utilización en la elaboración de fertilizantes de suelos permite ajustar la cinética de liberación de las sustancias fertilizantes a las condiciones ambientales (Husby y col., *Hortsci.* 38: 387-389, 2003; Jacobs y col., *West J. Appl. For.* 20: 58-63, 2005).

15 Para aplicar las cubiertas sobre los núcleos sólidos, se suelen utilizar dispersiones de polímeros en disolventes orgánicos de bajo punto de ebullición, que se evaporan rápidamente a temperaturas inferiores a las que se requieren si se usan dispersiones acuosas. La formación de la cubierta requiere el contacto de las gotas de la dispersión polimérica con la superficie del núcleo y su coalescencia para que, al eliminarse gradualmente el disolvente, se forme una cubierta continua (Yang y Ghebre-Sellassie, *Int. J. Pharm.* 60:109-124, 1990). El empleo de disolventes orgánicos facilita el llenado de los poros de los núcleos sólidos y estabiliza la cubierta en las primeras fases del recubrimiento (Lehmann, *Coating of multiparticulates using polymeric solutions*, en: Ghebre-Sellassie (ed.) *Multiparticulate oral drug delivery*. Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1994, pp. 51-78). Para soslayar los problemas de toxicidad y el impacto ambiental asociados al uso de los disolventes orgánicos, se han desarrollado técnicas que permiten utilizar disoluciones/dispersiones acuosas de los polímeros (Arimoto y col., *Powder Technol.* 141: 177-186, 2004).

25 Una variable crítica para la formación de la cubierta es la viscosidad de la disolución polimérica, que depende del peso molecular del polímero y de su afinidad por el disolvente. Si la afinidad de las cadenas poliméricas por el disolvente es alta, se obtienen dispersiones de viscosidad elevada, mientras que si es baja las cadenas poliméricas se contraen, lo que se manifiesta en una baja viscosidad. Para conseguir concentraciones elevadas de polímeros sin que las dispersiones presenten una viscosidad excesivamente elevada, se utilizan mezclas de disolventes. La evaporación efectiva del disolvente se consigue aplicando la disolución de polímeros lentamente y completando el secado de cada capa antes de proceder a la aplicación de la siguiente. A nivel industrial, este proceso se puede llevar a cabo en paila o en lecho fluido (Radebaugh, *Film coatings and film-forming materials: evaluation*, en: Swarbrick y Boylan (eds.) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 6, Marcel Dekker Inc., New York, pp. 1-28, 1992).

35 La formación de cubiertas utilizando dispersiones poliméricas puede plantear los siguientes problemas: i) si la viscosidad de las dispersiones es relativamente elevada, pueden obturarse las boquillas de atomización; ii) puesto que se utilizan polímeros preformados, las posibilidades de modular las características de la cubiertas están limitadas por la reducida gama de polímeros disponibles en el mercado; iii) el proceso de formación y secado de las cubiertas es relativamente lento. Estos inconvenientes se podrían evitar promoviendo la formación *in situ*, es decir sobre la propia superficie de los núcleos sólidos, de los polímeros que van a constituir la cubierta, a partir de sus monómeros constituyentes. Para ello se podría acudir a procedimientos de polimerización rápida como la fotopolimerización.

45 Por fotopolimerización se entiende la iniciación de un proceso de polimerización de monómeros mediante la aplicación de luz ultravioleta, visible o láser, y en un sentido más amplio el incremento de peso molecular causado por la luz, incluyendo también los procesos de reticulación de macromoléculas inducidos por la luz, es decir, la fotorreticulación (Kaur y Srivastava, *J. Macromol. Sci. Part C Polym. Rev.* C42: 481-512, 2002). La fotopolimerización se lleva a cabo por irradiación de la disolución de monómeros o de polímeros fotorreticulables, en presencia de agentes iniciadores de fotopolimerización o fotoiniciadores, utilizando una fuente luminosa que emite a una longitud de onda coincidente con la longitud de onda de activación del agente iniciador de fotopolimerización. Por fotorreticulación de polímeros se entiende el proceso mediante el cual una radiación luminosa (ultravioleta, visible o láser) induce la unión de cadenas de polímeros preformados o formados en el propio proceso a partir de los monómeros, para dar lugar a la formación de un entramado tridimensional. Los polímeros que presentan en su estructura grupos $-(CH_2-CHR)_n-$, es decir, los polímeros vinílicos tales como polietileno, polipropileno, poliestireno, poliacrilatos y cloruro de polivinilo, pueden experimentar procesos de reticulación por exposición a la radiación UV, visible o láser, por sí mismos o en presencia de un fotosensibilizador o un agente iniciador de la fotopolimerización. En cambio, los polímeros con estructura $-(CH_2-CR'R'')_n-$ en los que ni R' ni R'' son hidrógeno, es decir, polímeros vinilideno tales como poli-isobutileno, poli-2-metilestireno, polimetacrilatos, y cloruro de poli(vinilideno), se degradan cuando se someten a irradiación. Además, los polímeros formados por monómeros dieno o por condensación lineal se fotorreticulan fácilmente, o mientras que los polímeros y sus derivados se degradan con rapidez cuando se someten a irradiación (Ranby y col., *Photocrosslinking*; en Salamone (ed.), *Polymeric Materials Enciclopedia*, vol. 7, CRC Press, Boca Raton FL, 1996, pp. 5155-5168).

65 El agente iniciador de fotopolimerización se añade específicamente para convertir la energía luminosa (ultravioleta o visible) en energía química mediante la formación de especies capaces de iniciar una reacción química a través de radicales libres o catiónicos. En función del mecanismo por el que se forman estos radicales iniciadores de reacción, los fotoiniciadores se clasifican en dos grupos: i) Tipo I, que dan lugar a los radicales por rotura de un enlace, al ser sometidos a irradiación; y ii) Tipo II, que sufren una reacción bimolecular, en la que el fotoiniciador en el estado excitado interacciona con una segunda molécula (coiniador), para generar radicales libres. Los iniciadores que se

activan por irradiación UV pueden ser, indistintamente, de tipo I o de tipo II, mientras que los iniciadores sensibles a la radiación visible son mayoritariamente de tipo II (Segurota y col., *Polym. Degrad. Stabil.* 64: 39-48, 1999).

5 Para establecer el tiempo necesario para completar un proceso de fotopolimerización o de fotorreticulación, se pueden realizar análisis de reometría de cizalla oscilatoria sobre muestras de las disoluciones de monómeros y agentes iniciadores de la fotopolimerización. Esta técnica permite, además, estimar el tiempo de gelificación, es decir el momento en el que el valor del módulo de almacenamiento o elástico se iguala al del módulo de pérdida o viscoso (Tours and Winter, en: *Experimental Methods in Polymer Science*, T. Tanaka, Ed., Academic Press, San Diego 2000, pp. 495-546). También se puede utilizar la espectroscopia infrarroja (IR) para monitorizar la conversión de los dobles enlaces reactivos (acrílicos o metacrílicos) en enlaces covalentes a otros monómeros durante el proceso de fotopolimerización. Como índice del grado de conversión se utiliza el cociente entre el área del pico correspondiente a la vibración de los grupos =CH₂ a 1320 cm⁻¹ a tiempo cero, y el área de este mismo pico al final del proceso (Oral y Peppas, *Polymer* 45: 6163-6173, 2004; Scherzer y col., *Polymer* 46: 7072-7081, 2005).

15 La utilización de la fotopolimerización tiene importantes ventajas, entre las que destacan las siguientes: i) es un proceso rápido que transcurre en una sola etapa y resulta adecuado para sistemas de producción continua; ii) la reticulación se puede efectuar a temperatura ambiente para cubiertas finas; iii) no requiere el uso de disolventes orgánicos; iv) el equipamiento que se requiere es sencillo y barato, las fuentes de luz UV o visible resultan fáciles de conseguir, y su manejo y mantenimiento son simples; v) el consumo de energía es bajo; vi) existen numerosos agentes iniciadores de fotopolimerización biocompatibles como, por ejemplo, los que se utilizan en encapsulación de células e ingeniería de tejidos (Decker, *Polymer Int.* 45: 133-141, 1998; Nguyen y West, *Biomaterials* 23: 4307-4314, 2002; Williams y col., *Biomaterials* 26: 1211-1218, 2005).

25 La fotopolimerización presenta también algunas limitaciones: i) el espesor de las capas que pueden ser fotopolimerizadas es limitado; ii) las capas pigmentadas que dispersan o absorben luz pueden dificultar el proceso; iii) el proceso de polimerización se puede inhibir o ralentizar en presencia de oxígeno (Ranby *et al.*, *Photocrosslinking*, en Salamone (ed.). *Polymeric Materials Encyclopedia*, vol. 7, CRC Press, Boca Raton FL, 1996, pp. 5155-5168).

30 La fotopolimerización se aplica en áreas muy diversas. En una patente se describe un procedimiento para recubrir materiales por polimerización catalizada por radiación infrarroja para ser aplicado en el acabado de objetos domésticos hechos de madera, metal y/o materiales sintéticos (Hansz y col., *Method for photopolymerization of a polymerisable coating, installation therefor and product comprising the coating obtained*, US2005163937). También se ha propuesto a la fotopolimerización y la fijación covalente de monómeros con grupos biocidas, mediante radiación ultravioleta, a superficies sólidas plásticas, fibrosas o cerámicas con el fin de dotarlas de propiedades biocidas y antibacterianas (Perichaud y Arnautu, *Surface treatment method by photopolymerization to obtain biocidal properties*, EP1569989). La irradiación con luz ultravioleta de comprimidos recubiertos con disoluciones poliméricas convencionales permite incrementar su blancura y brillo (Hiroyasu y col., *Production of film-coated pharmaceutical*, JP63185933). También se ha desarrollado un procedimiento de formación de cubiertas por fotorreticulación de polímeros hidrosolubles utilizando como catalizador riboflavina o un derivado, que puede ser aplicado en el recubrimiento de comprimidos (van Savage and Clevenger, *Method for using a radiation cured drug release controlling membrane*, US Patent 5,545,442; *Radiation cured drug release controlling membrane*, US Patent 5,532,287). Un procedimiento de fotorreticulación de polímeros utilizando catalizadores diversos se ha propuesto para la encapsulación de material biológico (Hubbell *et al.*, *Gels for encapsulation of biological materials*, US Patent 2004/0086493A1; *Geles para la encapsulación de materiales biológicos*, ES 20 220 906). Hasta la fecha no se han desarrollado procedimientos para formar cubiertas sobre núcleos sólidos que contengan fármacos o sustancias activos por fotopolimerización de monómeros *in situ*.

Descripción de la invención

50 El procedimiento propuesto en la presente invención consiste en la polimerización de monómeros sobre la superficie de núcleos sólidos que contienen fármacos o sustancias activas, para obtener cubiertas poliméricas mediante a) la preparación de una disolución acuosa o hidroalcohólica de (i) monómeros y agentes iniciadores de fotopolimerización, o (ii) monómeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización, o (iii) monómeros, polímeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización; b) la aplicación de la disolución por pulverización o atomización sobre los núcleos sólidos en movimiento; c) la formación de la cubierta por irradiación de los núcleos sólidos durante o tras la aplicación de la disolución, utilizando una fuente de luz ultravioleta o visible; y d) la desecación de los núcleos recubiertos. Las cubiertas poliméricas obtenidas por este procedimiento combinando monómeros o monómeros y polímeros de distinta naturaleza actúan como barreras que regulan el proceso de cesión del fármaco o la sustancia activa desde los núcleos sólidos hacia el medio exterior, haciendo que transcurra de manera más lenta o que sólo tenga lugar cuando el medio externo presenta unas condiciones específicas. La correcta selección de los monómeros permite obtener cubiertas insolubles (utilizando monómeros hidrofóbicos), con hidrofilia o solubilidad dependiente del pH (utilizando monómeros que cuenten con grupos ionizables en su estructura), de la temperatura o de la presencia de determinados iones en el medio (utilizando monómeros que den lugar a polímeros con solubilidad dependiente de estas variables), o degradables por acción química o enzimática (utilizando monómeros que den lugar a polímeros con enlaces susceptibles de romperse por la acción de estos agentes).

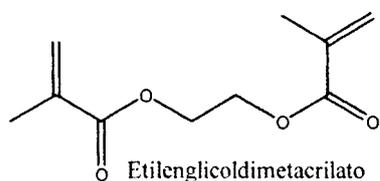
65 Para el procedimiento, los monómeros útiles se disuelven fácilmente en medio acuoso o hidroalcohólico, sin incrementar apenas la viscosidad del agua o del medio hidroalcohólico. A la disolución de monómeros se incorpora también un agente iniciador de la fotopolimerización que induce, una vez activado por una radiación ultravioleta-

ES 2 285 931 B1

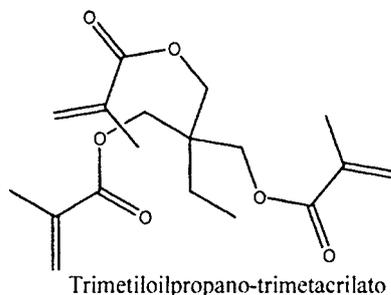
visible, la unión covalente de los monómeros, es decir la fotopolimerización, para formar un entramado polimérico continuo sobre los núcleos. Las cubiertas resultantes regulan el perfil de cesión del fármaco o la sustancia activa contenida en el núcleo. Aplicando intensidades de radiación ultravioleta o visible de 1 a 1000 mW/cm² sobre los núcleos sólidos, una vez aplicada superficialmente la disolución de monómeros, se consigue la formación de cubiertas poliméricas en las que el polímero está constituido por monómeros no iónicos, monómeros con grupos ionizables o grupos biodegradables, o combinaciones de estos. También se pueden incorporar a la disolución de monómeros, agentes reticulantes que dan lugar a cubiertas en las que las cadenas poliméricas están covalentemente entrelazadas, es decir reticuladas. También se puede incorporar junto con los monómeros y agentes reticulantes, un polímero preformado que, una vez activado por el agente iniciador de la fotopolimerización, reacciona con los monómeros y agentes reticulantes para formar la cubierta polimérica. Los núcleos sólidos recubiertos obtenidos se pueden utilizar como formas farmacéuticas, medicamentos, productos cosméticos, productos fitosanitarios y fertilizantes.

Son ejemplos de monómeros útiles para llevar a cabo el procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, las moléculas que tienen en su estructura grupos epóxido o dobles enlaces susceptibles de experimentar reacciones de polimerización, tales como los derivados acrílicos, metacrílicos, vinílicos, acrilamida y metacrilamida. Como agentes reticulantes se usan moléculas que cuentan con dos o más grupos epóxido, acrílico, metacrílico, vinílico, acrilamida o metacrilamida. Son ejemplos de agentes reticulantes útiles los siguientes:

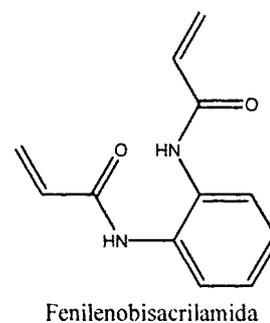
20



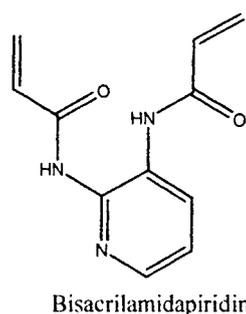
25



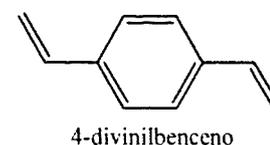
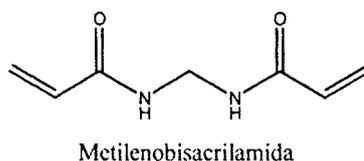
30



35



40



Son ejemplos de polímeros útiles, los que contienen en su estructura grupos acrílicos, metacrílicos, vinílicos, acrilamida o metacrilamida, y los polímeros que contienen grupos funcionales tales como $-(CH_2-CHR)_n-$, es decir los polímeros vinílicos como polietileno, polipropileno, poliestireno, poliacrilatos o cloruro de polivinilo.

Son ejemplos de agentes iniciadores de la fotopolimerización, la acetofenona, anisoina, antraquinona, benceno-tricarbonilcromo, benzoina, benzofenona, benzofenonatetracarboxílico dianhidrido, bifenilbenzoilo, 2-bencilo-2-(dimetilamino)-4'-morfolinobutirofenona, bis(etilamina)benzofenona, bis(dimetilamino)benzofenona, camforquinona, 2-clorotioxantonona, (cumeno)ciclopentadienil-hierro (III) hexafluorofosfato, dibenzosuberona, dietoxiacetofenona, dihidroxibenzofenona, 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona, (dimetilamino)benzofenona, dimetilbenzilo, dimetilbenzofenona, etoxiacetofenona, etilanttraquinona, ferroceno, hidroxiacetofenona, hidroxietilciclohexilfenilcetona, 2-hidroxi-2-metilpropiofenona, metilbenzofenona, metilbenzoilformiato, 2-metil-4'-metiltio-2-morfolinopropiofenona, fenantrenoquinona, fenoxiacetona, tioxantenona, 2-hidroxi-1-[4-(hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona, 1-hidroxiciclohexil-1-fenilcetona.

Para preparar la disolución de monómeros, o de monómeros y agentes reticulantes, o de monómeros, polímeros y agentes reticulantes en medio acuoso o hidroalcohólico, se añaden los componentes al medio y, a continuación, el agente iniciador de la fotopolimerización. La preparación de la disolución se lleva a cabo bajo agitación, con refrigeración, a temperatura ambiente, o con calefacción, en un recipiente de un material no transparente a la radiación ultravioleta-visible.

En las disoluciones que contienen monómeros y agentes iniciadores de fotopolimerización, el porcentaje en peso de monómeros puede estar comprendido entre el 1 y el 90%, el porcentaje de agente iniciador de fotopolimerización entre el 0.1 y el 10%, y el porcentaje en peso de agua o medio hidroalcohólico entre el 5% y el 98.9% del total de los componentes.

ES 2 285 931 B1

En las disoluciones que contienen monómeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización, el porcentaje en peso de monómeros puede estar comprendido entre el 1 y el 85%, el porcentaje en peso del agente reticulante entre el 0.1 y el 85%, el porcentaje de agente iniciador de fotopolimerización entre el 0.1 y el 10%, y el porcentaje en peso de agua o medio hidroalcohólico entre el 14.9% y el 98.8% del total de los componentes.

En las disoluciones que contienen monómeros, polímeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización, el porcentaje en peso de monómeros puede estar comprendido entre el 1 y el 50%, el porcentaje en peso de polímero entre el 1 y el 50%, el porcentaje en peso del agente reticulante entre el 0.1 y el 50%, el porcentaje de agente iniciador de fotopolimerización entre el 0.1 y el 10%, y el porcentaje en peso de agua o medio hidroalcohólico entre el 14.9% y el 97.8% del total de los componentes.

La disolución monómeros y agentes iniciadores de fotopolimerización, o monómeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización, o monómeros, polímeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización se transfiere a un dispositivo para su aplicación sobre la superficie de los núcleos sólidos, preferentemente un dispositivo de pulverización o atomización, y se aplica sobre la superficie de los núcleos, manteniéndolos en agitación preferentemente mecánica (sobre un lecho en vibración o en paila) o suspendidos en una corriente de aire o de un gas inerte a temperatura controlada, preferentemente entre 10 y 80°C. Simultáneamente, con la aplicación de la disolución, o en una etapa inmediatamente posterior, los núcleos sólidos se someten a irradiación con luz visible o ultravioleta, de la longitud de onda a la que el agente iniciador de la fotopolimerización se descompone para dar lugar a radicales libres. La aplicación de la disolución se puede llevar a cabo en una sola vez o repitiendo la secuencia varias veces. Una vez completado el proceso de fotopolimerización, los núcleos sólidos recubiertos se someten a una etapa de desecación para eliminar los residuos de agua o medio hidroalcohólico, utilizando una fuente de energía calorífica capaz de transmitir calor por conducción, convección o irradiación, como por ejemplo una estufa o una fuente de radiación infrarroja.

Para establecer el tiempo necesario para conseguir la formación del polímero que constituye la cubierta de los núcleos sólidos, se aplica la reometría de cizalla oscilatoria sobre muestras de las disoluciones de monómeros, monómeros y agentes reticulantes, o monómeros, polímeros y agentes reticulantes, que se irradian durante el ensayo con luz ultravioleta-visible de longitud de onda e intensidad igual a la que se utiliza en el proceso de recubrimiento de los núcleos sólidos. El valor del parámetro tiempo de gelificación puede estar comprendido entre 1 segundo y 1 hora, siendo valores típicos entre 1 y 10 minutos. El tiempo necesario para completar la polimerización/reticulación puede estar comprendido entre 1 segundo y 2 horas, siendo valores típicos entre 1 minuto y 20 minutos. En el caso de utilizar monómeros acrílicos o metacrílicos, la conversión de los dobles enlaces reactivos como consecuencia del proceso de fotopolimerización, estimada por espectrofotometría IR, puede estar comprendida entre el 95% y el 100%, siendo valores típicos los superiores al 99%.

Los núcleos recubiertos obtenidos se pueden usar como formas farmacéuticas, medicamentos, productos cosméticos o productos fitosanitarios para el tratamiento de estados patológicos o fisiológicos en humanos, animales y/o plantas, o como fertilizantes de suelos.

Ventajas y mejoras sobre procedimientos y materiales ya existentes

Con respecto a los procedimientos convencionales de recubrimiento, el procedimiento objeto de la invención presenta las siguientes ventajas: i) se parte de disoluciones que contienen monómeros que por su reducido peso molecular producen pequeños incrementos de viscosidad respecto a la viscosidad del agua o de medios hidroalcohólicos, lo que las hace fácilmente dispersables o atomizables a través de boquillas; ii) utiliza disolventes atóxicos y biocompatibles, como el agua o las mezclas hidroalcohólicas; iii) el proceso de polimerización y/o reticulación iniciado por radiaciones es rápido y completo, lo que evita la presencia de monómeros residuales en la cubierta formada; iv) no se requieren temperaturas elevadas y la formación de la cubierta se produce en un periodo de tiempo, con lo que el riesgo de degradación de los fármacos o de las sustancias activas que incorporan los núcleos es reducido; v) da lugar a la formación de cubiertas con pequeños incrementos de la masa de los núcleos; y vi) es muy versátil y permite obtener núcleos recubiertos con polímeros resultantes de la combinación de monómeros, agentes reticulantes y polímeros de naturaleza diversa y, por lo tanto, con propiedades adecuadas para proporcionar perfiles de cesión muy variados.

Aplicaciones comerciales

Los núcleos sólidos recubiertos pueden ser utilizados como formas farmacéuticas, medicamentos y/o sistemas de liberación de fármacos y sustancias activas de cesión inmediata, prolongada, diferida, retardada o capaces de ceder el fármaco o la sustancia activa en zonas específicas, preparados cosméticos o productos fitosanitarios, para ser utilizados en humanos, animales y plantas, o como fertilizantes.

Ejemplos de la invención

Se incluyen ejemplos de la monitorización, mediante reometría oscilatoria, del procedimiento de fotopolimerización de monómeros, de monómeros y agentes reticulantes, o de monómeros, polímeros y agentes reticulantes en disolución acuosa o hidroalcohólica. Ejemplos que muestran la consecución del recubrimiento polimérico de comprimidos y pelets. También ejemplos que muestran que el recubrimiento dota a los núcleos sólidos que contienen fármaco de capacidad para cederlo de forma prolongada o para liberarlo en respuesta a un cambio en las condiciones de su entorno.

ES 2 285 931 B1

Ejemplo 1

Monitorización del proceso de fotopolimerización y fotorreticulación de N-isopropilacrilamida en disolución

5 Se preparó una disolución de monómero N-isopropilacrilamida (25%, p/p), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (2.5%, p/p) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure® 2959; 2.5%, p/p) en medio etanol:agua 50:50 v/v. Se transfirió una muestra de la mezcla al plato Peltier de un reómetro de torsión de esfuerzo controlado y se ensayó a 25°C en modo oscilatorio, aplicando una fuerza de cizalla de 0.1 Pa a una frecuencia de 1 rad/s, para registrar la evolución en el tiempo de los módulos de almacenamiento y de pérdida (Figura 1). Para llevar a cabo el ensayo, se utilizó una geometría de cuarzo tipo plato (4 cm de diámetro). Se inició la oscilación y transcurridos 2 minutos, se procedió a irradiar la muestra con luz ultravioleta de longitud de onda 366 nm utilizando una lámpara de 8 W y potencia 1.1 mW/cm². La irradiación se mantuvo hasta que no se observó una modificación apreciable en los valores de los módulos de almacenamiento y de pérdida. El tiempo necesario para completar el proceso de fotopolimerización fue aproximadamente de 5 minutos. Los valores de los módulos de almacenamiento y de pérdida registrados al final del ensayo indican que el material polimérico obtenido combina una elevada consistencia con una buena flexibilidad.

Se registraron los espectros de infrarrojos de muestras del material fotorreticulado con el fin de comprobar si la fotopolimerización había sido completa (Figura 2). La notable disminución de los picos a 1323 cm⁻¹ y a 1380 cm⁻¹ indica que los monómeros se han incorporado en su totalidad al entramado polimérico.

Ejemplo 2

Recubrimiento de comprimidos por fotopolimerización y fotorreticulación de N-isopropilacrilamida con N,N'-metilenobisacrilamida

Se elaboraron, por compresión directa, comprimidos núcleo de teofilina anhidra (50 mg) a partir de una mezcla de la siguiente composición: 33.33% teofilina, 33.33% hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución (L-HPC) y 33.33% hidroxipropilcelulosa (HPC) de grado de sustitución medio-alto y viscosidad 150-400 cps. La mezcla se homogeneizó en un mezclador móvil durante 20 minutos. A continuación se transfirió a una máquina de comprimir excéntrica instrumentalizada y equipada con punzones planos de 9 mm de diámetro, y se elaboraron los comprimidos aplicando una presión de 5000 N.

Sobre cada núcleo se aplicó por pulverización una disolución de monómero N-isopropilacrilamida (17.5%, pip), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (2.0%, pip) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure® 2959; 2.0%, p/p) en medio etanol:agua 75:25 v/v. A continuación, los núcleos se irradiaron con luz de ultravioleta de 366 nm utilizando una lámpara de 8 W (20 minutos) y se desecaron con corriente de aire a 40°C (20 minutos). El incremento en peso de los núcleos al final del proceso fue de un 6.7%.

Una muestra de los comprimidos recubiertos y otra sin recubrir se sometieron a un ensayo de cesión en un aparato de palas (Real Farmacopea Española, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 2005) o tipo II (USP29-NF24, United States Pharmacopeial Convention, Rockville MD, 2005) a 37°C en 900 mL de agua destilada a 50 rpm. La teofilina cedida al medio se determinó a tiempos preestablecidos por espectrofotometría directa a 271 nm. En la figura 3 se muestra la capacidad de control de la cesión que proporciona a los comprimidos la formación de la cubierta.

Ejemplo 3

*Recubrimiento de pelets a base de celulosa microfina, poli(vinilpirrolidona) y teofilina, por polimerización y reticulación *in situ* de N-isopropilacrilamida con N,N'-metilenobisacrilamida*

Se utilizaron como núcleos sólidos pelets de teofilina anhidra obtenidos por extrusión-esferonización con la siguiente composición: teofilina 20%, celulosa microfina 60% y poli(vinilpirrolidona) 20%. Se preparó una disolución de monómero N-isopropilacrilamida (20%, p/p), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (6.25%, p/p) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure® 2959; 3.75%, p/p) en medio etanol:agua 50:50 v/v. Se pulverizaron 0.33 mL de la disolución por gramo de pelets, sobre los pelets sometidos a agitación en una bandeja con vibración mecánica, en una campana extractora. A continuación, se irradiaron con luz de ultravioleta de 366 nm utilizando una lámpara de 8 W (20 minutos). Por último, los pelets se desecaron a 40°C en una estufa con corriente de aire (20 minutos). Esta secuencia se repitió cuatro u ocho veces.

Porciones de los pelets recubiertos y otras de los pelets sin recubrir, conteniendo cada una de ellas 100 mg de teofilina, se sometieron a un ensayo de cesión de principio activo en un aparato de palas (Real Farmacopea Española, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 2005) o tipo II (USP29-NF24, United States Pharmacopeial Convention, Rockville MD, 2005) a 37°C en 900 mL de agua destilada a 50 rpm. La teofilina cedida al medio se determinó a tiempos preestablecidos por espectrofotometría directa a 271 nm. En la figura 4 se muestra la capacidad de control de cesión que proporciona la cubierta a los pelets.

Ejemplo 4

Recubrimiento de gránulos a base de celulosa microfina, poli(vinilpirrolidona), poli(N-isopropilacrilamida) y teofilina, por polimerización y reticulación in situ de N,N'-metilenobisacrilamida

Se utilizaron como núcleos sólidos, gránulos obtenidos por vía húmeda de la siguiente composición: teofilina anhidra 20%, celulosa microfina 45%, poli(vinilpirrolidona) 19.5% y poli(N-isopropilacrilamida) 15.5%. Se preparó una disolución de monómero N-isopropilacrilamida (20%, p/p), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (5.0%, p/p) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure® 2959; 3.0%, p/p) en medio etanol:agua 50:50 v/v. Se pulverizaron 0.30 mL de la disolución por gramo de pelets, sobre los pelets sometidos a agitación en una bandeja con vibración mecánica, en una campana extractora. A continuación, se irradiaron con luz de ultravioleta de 366 nm utilizando una lámpara de 8 W (20 minutos). Por último, los gránulos recubiertos se desecaron a 40°C en una estufa con corriente de aire (20 minutos). Esta secuencia se repitió seis veces. El incremento en peso de los gránulos al final del proceso fue de un 10%.

Porciones de los gránulos recubiertos y otras de los gránulos sin recubrir; conteniendo cada una de ellas 100 mg de teofilina, se sometieron a un ensayo de cesión de principio activo en un aparato de palas (Real Farmacopea Española, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 2005) o tipo II (USP29-NF24, United States Pharmacopeial Convention, Rockville MD, 2005) a 37°C en 900 mL de agua destilada a 50 rpm. La teofilina cedida al medio se determinó a tiempos preestablecidos por espectrofotometría directa a 271 nm. En la figura 5 se muestra la capacidad de control de cesión que proporciona la cubierta a los gránulos.

Ejemplo 5

Recubrimiento de pelets a base de celulosa microfina, poli(vinilpirrolidona) y teofilina, por polimerización y reticulación in situ de acrilato sódico con N,N'-metilenobisacrilamida

Se utilizaron como núcleos sólidos pelets de teofilina anhidra obtenidos por extrusión- esferonización con la siguiente composición: teofilina 20%, celulosa microfina 60% y poli(vinilpirrolidona) 20%. Se preparó una disolución de monómero acrilato sódico (18.4%, p/p), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (4.6%, p/p) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure® 2959; 2.8%, p/p) en medio etanol:agua 50:50 v/v. Se pulverizaron 0.33 mL de la disolución por gramo de pelets, sobre los pelets sometidos a agitación en una bandeja con vibración mecánica, en una campana extractora. A continuación, se irradiaron con luz de ultravioleta de 366 nm utilizando una lámpara de 8 W (20 minutos). Por último, los gránulos recubiertos se desecaron a 40°C en una estufa con corriente de aire (20 minutos). Esta secuencia se repitió seis veces.

Porciones de los pelets recubiertos y otras de los pelets sin recubrir, conteniendo cada una de ellas 100 mg de teofilina, se sometieron a un ensayo de cesión de principio activo en un aparato de palas (Real Farmacopea Española, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 2005) o tipo II (USP29-NF24, United States Pharmacopeial Convention, Rockville MD, 2005), a 37°C en 900 mL de HCl 0.1N o tampón fosfato pH 7.4 a 50 rpm. La teofilina cedida en cada medio se determinó a tiempos preestablecidos por espectrofotometría directa a 271 nm. En la figura 6 se muestra la dependencia del perfil de cesión de teofilina a partir de los pelets recubiertos respecto del pH del medio.

Relación de figuras

Figura 1. Evolución en el tiempo de los valores de módulo de almacenamiento (o) y pérdida (●) durante la fotopolimerización de una disolución de monómero N-isopropilacrilamida (25%, p/p), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (2.5% p/p) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (2.5%, p/p), en etanol:agua 50:50 a 25°C. Para llevar a cabo el ensayo, se utilizó una geometría de cuarzo tipo plato (4 cm de diámetro) y se sometió la muestra a una cizalla oscilatoria aplicando una presión de 0.1 Pa. La irradiación de la disolución se inició a los 120 segundos, utilizando una lámpara de 8 W que emite radiación a una longitud de onda 366 nm.

Figura 2. Espectros de IR del monómero N-isopropilacrilamida y del entramado polimérico obtenido con la composición del ejemplo 1. La notable disminución del pico correspondiente a la vibración de los dobles enlaces =CH₂ a 1323 cm⁻¹ y a 1380 cm⁻¹ indica que la polimerización de los monómeros ha sido completa.

Figura 3. Perfiles de cesión de teofilina a partir de comprimidos sin recubrir (núcleos; ●) y de comprimidos recubiertos (o) por fotopolimerización *in situ* de disoluciones de monómero N-isopropilacrilamida (17.5%, p/p), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (2.0%, p/p) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (2.0%, p/p) en medio etanol:agua 75:25 v/v.

Figura 4. Perfiles de cesión de teofilina a partir de las composiciones a base de pelets núcleo (círculos) y pelets recubiertos por fotopolimerización *in situ* de disoluciones de monómero N-isopropilacrilamida (20%, p/p), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (6.25%, p/p) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure® 2959; 3.75%, p/p), con 4 (cuadrados) u 8 (triángulos) capas. La cesión se completó en 24 horas.

ES 2 285 931 B1

Figura 5. Perfiles de cesión de teofilina a partir de las composiciones a base de gránulos núcleo (círculos) y gránulos recubiertos por fotopolimerización *in situ* de disoluciones de monómero N-isopropilacrilamida (20%, p/p), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (5.0%, p/p) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure[®] 2959; 3.0%, p/p), con 6 capas (hexágonos). La cesión se completó en 24 horas.

Figura 6. Perfiles de cesión de teofilina en medios HCl 0.1N y tampón fosfato de pH 7.4 a partir de los pelets recubiertos por fotopolimerización *in situ* de disoluciones de monómero acrilato sódico (18.4%, p/p), agente reticulante N,N'-metilenobisacrilamida (4.6%, p/p) y agente iniciador de fotopolimerización 2-hidroxi-1-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona (Irgacure[®] 2959; 2.8%, p/p), con 6 capas (hexágonos). La cesión se completó en 24 horas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos por fotopolimerización *in situ* de monómeros, para controlar la cesión de fármacos o sustancias activas, que comprende las siguientes etapas:

a) preparación de una disolución acuosa o hidroalcohólica de:

(i) monómeros y agentes iniciadores de fotopolimerización; o

10 (ii) monómeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización; o

(iii) monómeros, polímeros, agentes reticulantes y agentes iniciadores de fotopolimerización;

15 b) aplicación de la disolución, preparada en a), por pulverización o atomización sobre los núcleos sólidos en movimiento;

c) formación de la cubierta por irradiación de los núcleos sólidos, durante o tras la aplicación de la disolución, utilizando una fuente de luz ultravioleta o visible;

20 d) desecación de los núcleos sólidos recubiertos.

25 2. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los núcleos sólidos son partículas, gránulos, pelets o comprimidos que contienen fármacos o sustancias activas y han sido preparados mediante procedimientos tales como cristalización, modificación del tamaño de partícula, granulación, peletización, o compresión directa o previa granulación.

3. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los monómeros utilizados son epóxidos, acrílicos, metacrílicos, vinílicos, acrilamidas o metacrilamidas.

30 4. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los agentes reticulantes utilizados cuentan con dos o más dobles enlaces reactivos en su estructura, tales como dos o más grupos epóxidos, acrílicos, metacrílicos, vinílicos, acrilamida o metacrilamida.

35 5. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los polímeros utilizados son polímeros que contienen en su estructura grupos acrílicos, metacrílicos, vinílicos, acrilamida o metacrilamida, o polímeros que contienen grupos $-(CH_2-CHR)_n$, tales como polietileno, polipropileno, poliestireno, poliacrilatos o cloruro de polivinilo.

40 6. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los agentes iniciadores de fotopolimerización utilizados convierten la energía luminosa ultravioleta o visible en energía química mediante la formación de especies capaces de iniciar una reacción química a través de radicales libres o catiónicos, por un mecanismo de tipo I y/o de tipo II. Son ejemplos de agentes iniciadores de fotopolimerización, la acetofenona, anisoína, antraquinona, benceno-tricarbonilcromo, benzoina, benzofenona, benzofenonatetracarboxílico dianhidrido, bifenilbenzoilo, 2-bencilo-2-(dimetilamino)-4'-morfolinobutirofenona, bis(etilamina)benzofenona, bis(dimetilamino)benzofenona, camforquinona, 2-clorotioxantonona, (cumeno)ciclopentadienil-hierro (III) hexafluorofosfato, dibenzosuberenona, dietoxiacetofenona, dihidroxibenzofenona, 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona, (dimetilamino)benzofenona, dimetilbenzilo, dimetilbenzofenona, etoxiacetofenona, etilanttraquinona, ferroceno, hidroxiacetofenona, hidroxietilciclohexilfenilcetona, 2-hidroxi-2-metilpropiofenona, metilbenzofenona, metilbenzoilformiato, 2-metil-4'-metiltio-2-morfolinopropiofenona, fenantrenoquinona, fenoxiacetona, tioxantonona, 2-hidroxi-1-[4-(hidroxietoxi)fenil]-2-metil-1-propanona, y 1-hidroxiciclohexil-1-fenilcetona.

45 50 7. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la etapa a) (i) la concentración de monómero en la disolución está comprendida entre el 1 y el 90% (p/p), la concentración de agente iniciador de la fotopolimerización entre el 0.1 y el 10%, y el porcentaje en peso de agua o medio hidroalcohólico entre el 5% y el 98.9% del total de los componentes.

55 60 8. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la etapa a) (ii) la concentración de monómero en la disolución está comprendida entre el 1 y el 85% (p/p), la concentración de agente reticulante entre el 0.1 y el 85%, la concentración de agente iniciador de fotopolimerización entre el 0.1 y el 10%, y el porcentaje en peso de agua o medio hidroalcohólico entre el 14.9% y el 98.8% del total de los componentes.

65 9. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la etapa a) (iii) la concentración de monómero en la disolución está comprendida entre el 1 y el 50% (p/p), la concentración de polímero entre el 1 y el 50% (p/p), la concentración de agente reticulante entre el 0.1 y el 50%, y la concentración de agente iniciador de la fotopolimerización entre el 0.1 y el 10%, y el porcentaje en peso de agua o medio hidroalcohólico entre el 14.9% y el 97.8% del total de los componentes.

ES 2 285 931 B1

10. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la etapa b) la puesta en movimiento de los núcleos sólidos se lleva a cabo en bandeja sometida a agitación mecánica, en paila o en lecho fluido utilizando una corriente de aire o de un gas inerte.

5 11. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la etapa c) se utiliza una fuente de luz ultravioleta o visible que emite a una longitud de onda comprendida, generalmente, entre 254 y 500 nm, y con una intensidad de 1 a 1000 mW/cm², preferentemente entre 10 y 400 mW/cm², con un filtro que elimine la radiación infrarroja.

10 12. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en la etapa d) se utiliza una fuente de energía calorífica capaz de transmitir calor por conducción, convección o radiación.

13. Procedimiento de recubrimiento de núcleos sólidos, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las etapas b), c) y d) se pueden llevar a cabo de manera secuencial o de manera simultánea.

15 14. Núcleos sólidos recubiertos, obtenidos por el procedimiento, según las reivindicaciones anteriores.

15 15. Uso de los núcleos sólidos recubiertos, según la reivindicación 14, como formas farmacéuticas, medicamentos y productos fitosanitarios para el tratamiento de estados patológicos o fisiológicos en humanos, animales y plantas, como productos cosméticos y como fertilizantes.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

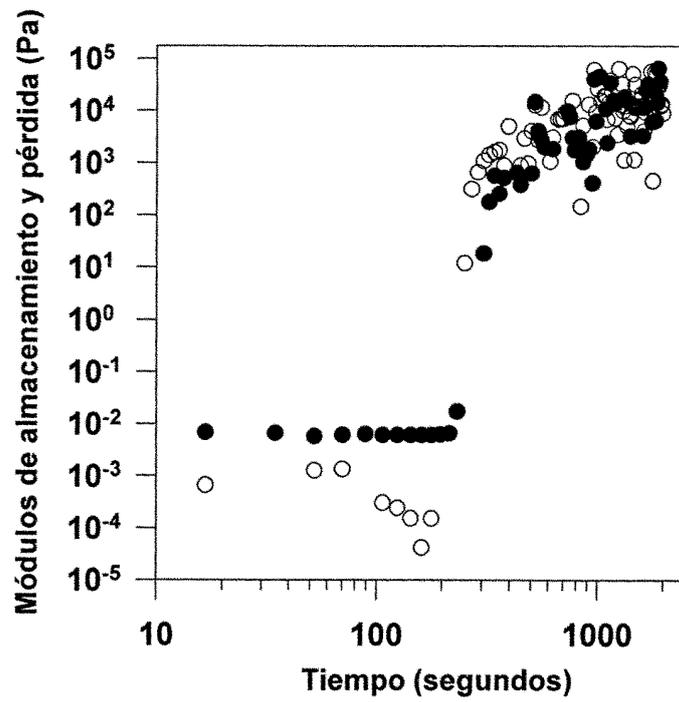


Figura 1

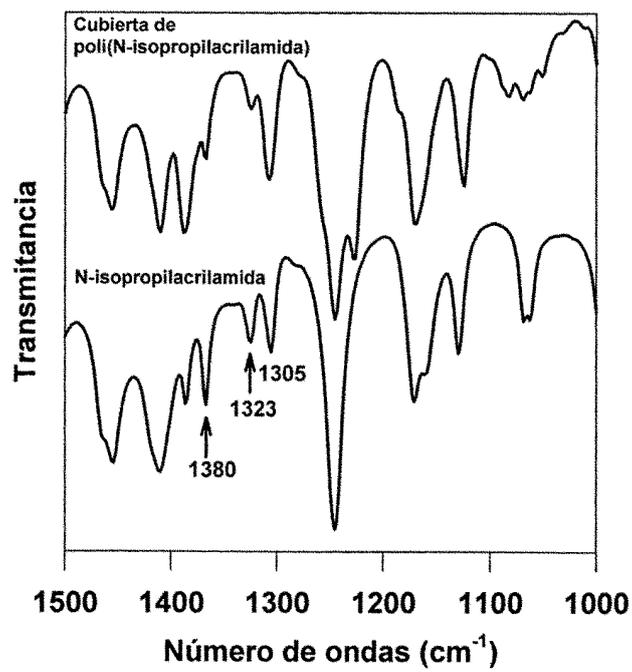


Figura 2

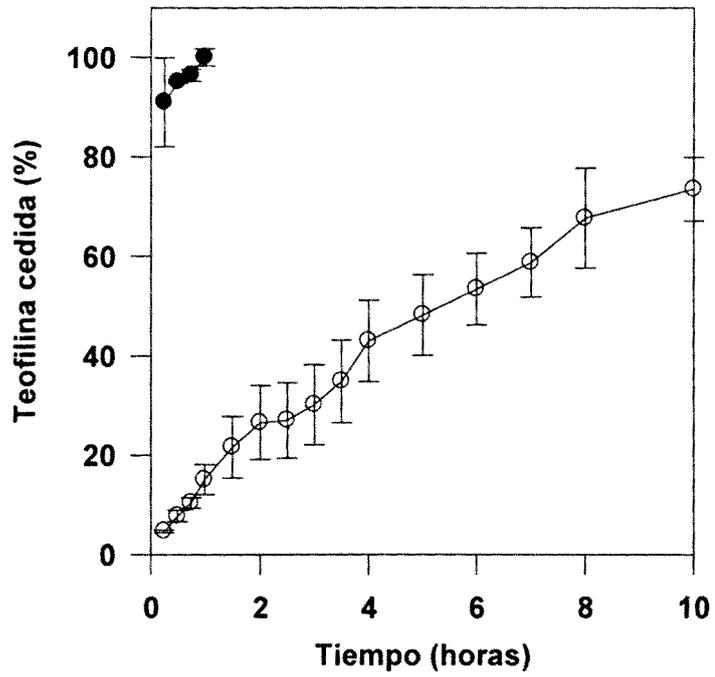


Figura 3

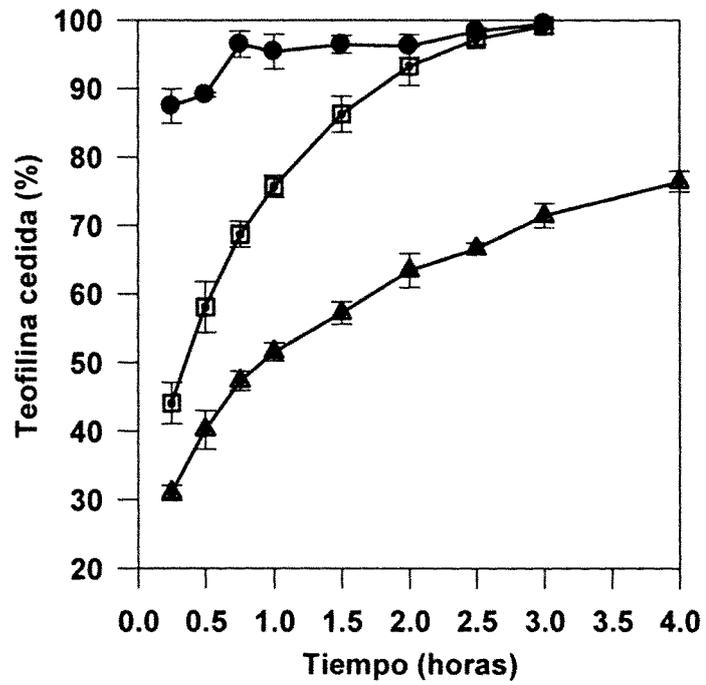


Figura 4

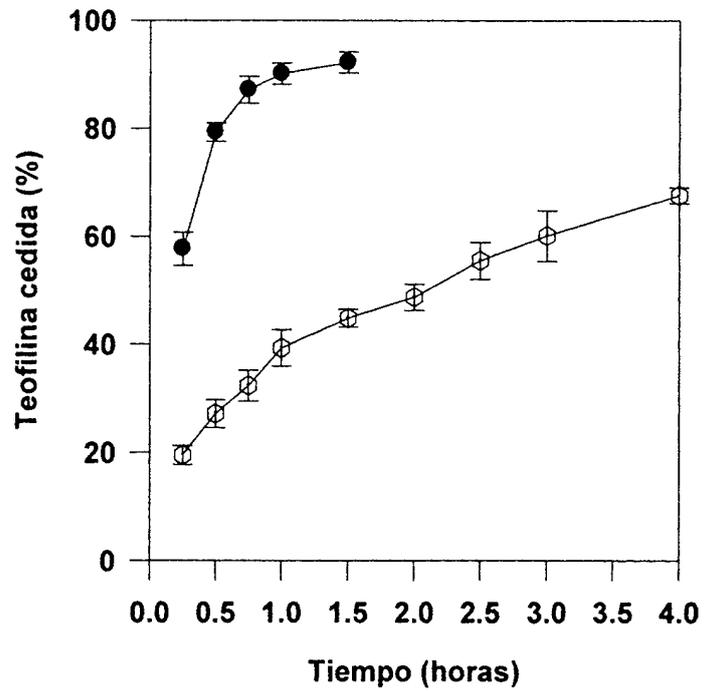


Figura 5

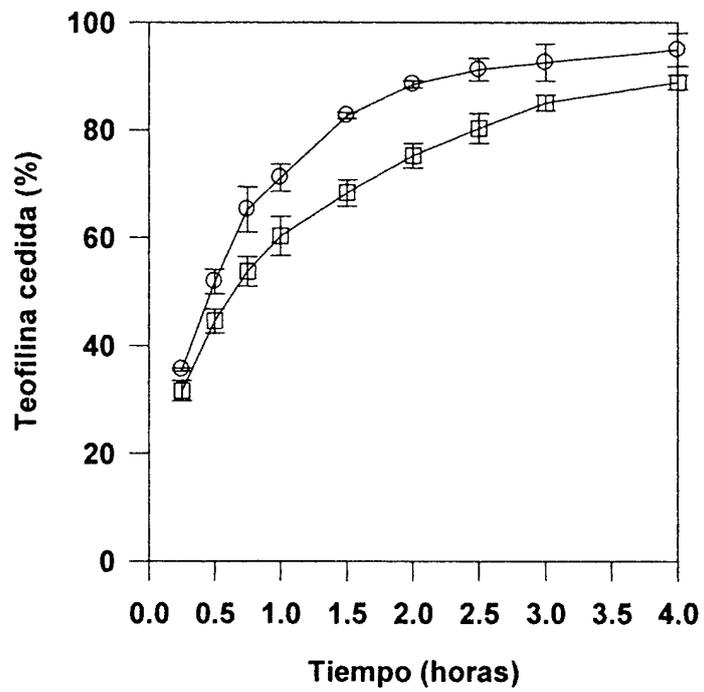


Figura 6



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 285 931

② Nº de solicitud: 200600757

③ Fecha de presentación de la solicitud: **14.03.2006**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61K 9/30** (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 8606837 A1 (TNO) 16.10.1986, páginas 2,4,6,8,9,11-19.	1-15
A	US 2004195710 A1 (HUBBELL et al.) 07.10.2004, páginas 3-6.	1-15
A	US 2003199480 A1 (A1 et al.) 23.10.2003, párrafo [56].	1-15
A	US 4411754 A (KAETSU et al.) 25.10.1983, todo el documento.	1-15
A	US 2005192371 A1 (RANDOLPH et al.) 01.09.2005, todo el documento.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
24.10.2007

Examinador
A. Colomer Nieves

Página
1/1