

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-203104- -4	FECHA: 2015-07-08 19:06:27
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
TRA: 2 PATENTES DE INVENCION	FOLIOS: 22
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-203104- -4
 Trámite: 2
 Evento: 1
 Actuación: 430
 Oficio: 7795
 Folios: 22

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional	X				
Vía PCT (Fase Nacional)		Capítulo I		Capítulo II	
No. Solicitud Internacional					
Fecha de Presentación Internacional					

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Rad. No. 13-203104-00000-0000	27/Agosto/2013
Reivindicaciones:	Rad. No. 13-203104-00000-0000	27/Agosto/2013
Dibujos:	Rad. No. 13-203104-00000-0000	27/Agosto/2013

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Título de la solicitud: “Gelación iónica sobre sólidos”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un método para la gelación iónica de sólidos donde el gel formador de la matriz de la microcápsula no sea poroso, de tal manera que no permita la rápida difusión de los compuestos encapsulados. En otras palabras, se plantea la necesidad de obtener una matriz gelada para la micropartícula de baja porosidad, a partir de proteínas o mezclas de proteínas con polisacáridos, bajo condiciones que no impliquen calentamiento

excesivo o acidificación del medio para su obtención.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso para encapsular un sólido insoluble en agua mediante gelación iónica que comprende: a) elaborar una solución de macromoléculas con cargas negativas en su estructura; b) elaborar una suspensión acuosa del sólido insoluble en agua; c) adicionar la solución de macromoléculas cargadas negativamente de la etapa a) a la suspensión acuosa aplicando agitación y tratamiento térmico; d) adicionar una fuente de cationes polivalentes a la suspensión acuosa hasta formar una coraza que recubre el sólido insoluble; e) elevar la temperatura del sistema hasta temperatura ambiente o superior.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C08K9/10; C08L89/00; A61K9/50//47/02//47/42.

3. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 7, 8, 10, 13, 14, 16, 19, 21, 23, 31, 35-37 y 38 no son claras cuando emplean los términos “sólido insoluble en agua”, “macromoléculas con cargas negativas en su estructura”, “fuente de cationes polivalentes”, “sales insolubles de calcio”, “óxidos metálicos”, “proteínas”, “polisacáridos”, “polímeros sintéticos”, “minerales metálicos y no metálicos”, “filosilicatos”, “partículas poliméricas” y “sólidos insolubles obtenidos vía síntesis, extracción o por bioprocesos”, “sal de calcio soluble en agua”, “coraza de macromoléculas”, “sólido insoluble en agua estable”, “sólido insoluble en agua susceptible a degradación o disolución por cambio en las condiciones ambientales del sistema”, “agente de modificación”, “compuesto hidrosoluble”, “vitaminas”, “colorantes”, “saborizantes”, “aromatizantes”, “moléculas con actividad biocida”, “fertilizantes”, “fármacos”, entre otros, porque denominan los reactivos del método y los componentes del producto por sus propiedades o su grupo químico y no por compuestos específicos, lo que hace que se obtengan un número indefinido de procesos y productos que no encuentran soporte en la descripción. Se sugiere al solicitante restringir el alcance de la invención a componentes específicos.

El capítulo reivindicatorio no está soportado en la descripción; sólo se encuentra soporte para un método en el que se emplea como macromolécula cargada negativamente el caseinato de sodio, como fuente de cationes polivalentes cloruro de calcio, como sólidos insolubles en agua el carbonato de calcio, sólido insoluble en agua susceptible a degradación o disolución por cambio en las condiciones ambientales del sistema el fosfato de calcio y como compuesto hidrosoluble violeta de cresilo. Asimismo, el tratamiento térmico consiste en enfriamiento y la modificación de las condiciones ambientales corresponde a ajustar un pH ácido. Se solicita restringir la solicitud una una razonable generalización de las condiciones, los compuestos y los productos que han sido empleados en el procedimiento y han sido obtenidos, respectivamente, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 19, 25, 26, 28 y 33 no son claras cuando emplea expresiones como “tratamiento térmico”, “se modifica la temperatura”, “se modifica el pH”, “temperatura ambiente o superior”, “igual(es) o superior(es) a”, “enfriamiento”, “modificar las condiciones ambientales”, “modificación del pH”, “procesos de complejación”, “fotodegradación”, “hidrólisis”, “hasta formar una coraza que recubre el sólido insoluble” o “hasta generar la degradación o disolución del sólido insoluble”, entre otros, porque son imprecisos, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 1 y 19 no son claras cuando emplean expresiones como “hasta formar una coraza que recubre el sólido insoluble” o “hasta generar la degradación o disolución del sólido insoluble” porque son resultados a alcanzar, no definen al procedimiento puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 2, 3, 5, 19, 27 y 29 no son claras cuando emplean la expresión “para promover la disociación de los grupos cargados de la macromolécula”, “para controlar el espesor de la coraza que recubre el sólido”, “para modificar la morfología de la coraza”, “permitiendo la difusión del compuesto hidrosoluble hacia el interior de las microcápsulas”, “para deshidratar la microcápsula”, porque se refieren indican un uso, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminar dichas expresiones.

La reivindicación 18 no es clara cuando señala dependencia a sí misma, según la expresión “de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18”. Se solicita hacer las correcciones correspondientes.

Las reivindicaciones 18 y 41 referidas a una composición que comprende el producto de acuerdo a las reivindicaciones 14 a 17 y 36 a 40, respectivamente, así como la reivindicación 37, referida a un producto que comprende un compuesto hidrosoluble encapsulado en una microcápsula de sólidos insolubles, donde el compuesto hidrosoluble es seleccionado de vitaminas, colorantes, entre otros, no tienen soporte en la descripción. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente nacional, 27 de agosto de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5427935	Hybrid membrane bead and process for encapsulating materials in semi-permeable hybrid membranes	27/Junio/1995
D2	Artículo	Spherical agglomerates of water-insoluble drugs	Noviembre/1989
D3	Artículo	Structure and stability of nanogel particles prepared by internal cross-linking of casein micelles	2008

D1¹ un proceso para la encapsulación de magnetita que comprende los pasos de elaborar una suspensión de magnetita al 8%, elaborar una solución de alginato de sodio, mezclar el mismo volumen de la suspensión y solución anteriores y agregar una fuente de cationes polivalentes como cloruro de bario para formar los gránulos, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente (Ejemplo 6).

D2 enseña un proceso para la encapsulación de fármacos insolubles como griseofulvina, ibuprofeno, indometacina, sulfadiazina, o tolbutamida en alginato o chitosán que comprende los pasos de elaborar la solución de la macromolécula, suspender el fármaco, agregar el fármaco en la solución de polímero, agregar una fuente de iones calcio y mantener a temperatura ambiente. Asimismo enseña el producto obtenido el anterior proceso y composiciones farmacéuticas que comprenden el aglomerado (resumen, pág. 964 y 965)

D3 da a conocer un producto que consiste en fosfato de calcio encapsulado en una coraza de caseína (resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un proceso para encapsular un sólido insoluble en agua mediante gelación iónica que comprende: a) elaborar una solución de macromoléculas

1 <https://www.google.com.co/patents/US5427935>

con cargas negativas en su estructura; b) elaborar una suspensión acuosa del sólido insoluble en agua; c) adicionar la solución de macromoléculas cargadas negativamente de la etapa a) a la suspensión acuosa aplicando agitación y tratamiento térmico; d) adicionar una fuente de cationes polivalentes a la suspensión acuosa hasta formar una coraza que recubre el sólido insoluble; e) elevar la temperatura del sistema hasta temperatura ambiente o superior.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Proceso para encapsular un sólido insoluble en agua mediante gelación iónica que comprende:	Proceso para encapsular magnetita (un sólido insoluble en agua) que comprende (Ejemplo 6):	Proceso para encapsular fármacos poco solubles en agua que comprende (resumen):
a) elaborar una solución de macromoléculas con cargas negativas en su estructura;	Elaboración de un solución que comprende alginato de sodio en agua	Elaboración de un solución que comprende alginato de sodio o chitosán en agua
b) elaborar una suspensión acuosa del sólido insoluble en agua;	Suspender la magnetita en agua	Suspender el fármaco insoluble en agua
c) adicionar la solución de macromoléculas cargadas negativamente de la etapa a) a la suspensión acuosa aplicando agitación y tratamiento térmico;	Mezclar la suspensión de magnetita con la solución de alginato	Mezclar la suspensión de fármaco insoluble con la solución de alginato
d) adicionar una fuente de cationes polivalentes a la suspensión acuosa hasta formar una coraza que recubre el sólido insoluble;	Añadir cloruro de bario para generar los gránulos de gel	Añadir cloruro de calcio para generar los gránulos de gel
e) elevar la temperatura del sistema hasta temperatura ambiente o superior.	Mantener a temperatura ambiente	Mantener a temperatura ambiente

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un proceso para la encapsulación de magnetita que comprende los pasos de elaborar una suspensión de magnetita al 8%, elaborar una solución de alginato de sodio, mezclar el mismo volumen de la suspensión y solución anteriores y agregar una fuente de cationes polivalentes como cloruro de bario para formar los gránulos, manteniendo la mezcla a temperatura ambiente, teniendo en cuenta el control del pH (Ejemplo 6). Asimismo, el documento D2 enseña un proceso para la encapsulación de fármacos insolubles como griseofulvina, ibuprofeno, indometacina, sulfadiazina, o tolbutamida en alginato o chitosán que comprende los pasos de elaborar la solución de la macromolécula, suspender el fármaco, agregar el fármaco en la solución de polímero, agregar una fuente de iones calcio y mantener a temperatura ambiente (pág. 964, Col. derecha).

Asimismo, el documento D2 enseña un paso adicional consistente en el secado de los microgránulos para modificar la morfología de la coraza (pág. 964 y 965).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva según lo divulgado en los documentos D1 y D2.

Las reivindicaciones dependientes 2, 4, 5, 7, 9, 10, 13 no mencionan alguna característica que haga nuevo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 14 consiste en un producto que comprende un sólido insoluble en agua encapsulado en una coraza de macromoléculas.

Características esenciales	D1	D2	D3
Un producto que comprende:	Un producto que comprende (Ejemplo 6):	Un producto que comprende (resumen):	Un producto que comprende (resumen):
un sólido insoluble en agua encapsulado en una coraza de	magnetita encapsulado en	Griseofulvina, ibuprofeno,	Fosfato de calcio encapsulado en una

macromoléculas	una coraza de alginato	indometacina, sulfadiazina, o tolbutamida encapsulados en una coraza de alginato o chitosán	coraza de caseína
----------------	------------------------	---	-------------------

Las características esenciales del producto de la reivindicación 14 habían sido divulgadas previamente en los documentos D1, D2 y D3, donde el primero enseña un producto que comprende magnetita encapsulada en una coraza de alginato (Ejemplo 6); el segundo da a conocer un producto que comprende griseofulvina, ibuprofeno, indometacina, sulfadiazina, o tolbutamida encapsulados en una coraza de alginato o chitosán (resumen); y el tercero, fosfato de calcio encapsulado en una coraza de caseína (resumen).

En consecuencia, la reivindicación 14 no es nueva según lo divulgado en los documentos D1, D2 y D3.

Las reivindicaciones dependientes 15-17 no mencionan alguna característica que haga nuevo al producto de la reivindicación 14, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 18 consiste en una composición que comprende el producto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, donde el sólido insoluble encapsulado se encuentra en forma de aglomerados.

Características esenciales	D2	D3
Una composición que comprende:	Cápsulas o tabletas que comprenden (pág. 966, Col. derecha):	Producto farmacéutico que comprende (conclusiones):
el producto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, donde el sólido insoluble encapsulado se encuentra en forma de aglomerados	griseofulvina, ibuprofeno, indometacina, sulfadiazina, o tolbutamida encapsulados en una coraza de alginato o chitosán en forma de aglomerados	Minerales, vitaminas encapsulados en caseinato

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 18 habían sido divulgadas previamente en los documentos D2 y D3, los cuales enseñan cápsulas o tabletas que comprenden griseofulvina, ibuprofeno, indometacina, sulfadiazina, o tolbutamida encapsulados en una coraza de alginato o chitosán en forma de aglomerados (resumen, pág. 966, Col. derecha); y, un producto farmacéutico que comprende minerales o vitaminas encapsulados en caseinato (resumen), respectivamente.

En consecuencia, la reivindicación 18 no es nueva según lo divulgado en los documento D2 y D3.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5427935	1, 2, 7, 9, 10, 13	Novedad
D2	Artículo	1, 2, 4, 5, 7, 10, 13-18	Novedad
D3	Artículo	14-18	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-07-14

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas

Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer

Spherical Agglomerates of Water-Insoluble Drugs

ROLAND BODMEIER^x AND ORNLAKSANA PAERATAKUL

Received December 27, 1988, from the College of Pharmacy, The University of Texas at Austin, Austin, TX 78712-1074.

Accepted for publication March 31, 1989.

Abstract □ Spherical pellets of poorly soluble drugs (micronized griseofulvin, ibuprofen, indomethacin, sulfadiazine, or tolbutamide) were prepared by dispersing each drug in solutions of the ionic polysaccharides chitosan or sodium alginate, and then dropping these dispersions into solutions of the respective counterions tripolyphosphate or calcium chloride (CaCl_2). The droplets instantaneously formed gelled spheres by ionotropic gelation. Strong spherical beads with a narrow particle size distribution and low friability could be prepared with high yield and a drug content approaching 98%. The flow properties of micronized or needle-like drug crystals were significantly improved by this agglomeration technique when compared with nonagglomerated drug crystals. The ionic character of the polymers resulted in pH-dependent disintegration of the beads. Chitosan beads disintegrated in 0.1M HCl, while calcium alginate beads stayed intact in 0.1M HCl but rapidly disintegrated in simulated intestinal fluids. In addition to scanning electron microscopy, dissolution and disintegration tests were used to characterize the drug pellets.

The dosage level and physicochemical properties of drugs affect the selection of proper excipients and the processing of the drug:excipient mixture during product development. In tableting, larger agglomerates are generally prepared by wet granulating the drug with other excipients prior to compression to improve flow properties, drug content uniformity, or compressibility.¹ Only minimal amounts of excipients, however, can be added to overcome potential formulation problems with drugs requiring high dosage strength. It would be more efficient to agglomerate the drug itself into granules without the use of excipients. Several papers by Kawashima et al. described a novel approach to prepare spherical agglomerates of drug crystals.²⁻⁴ In this "spherical crystallization method", drugs including salicylic acid, aminophylline, or indomethacin were agglomerated during crystallization in a mixture of three partially miscible solvents.

In the present study, we propose a simple technique which transforms drug crystals into free-flowing beads in a completely aqueous environment. Entrapment of cells within calcium alginate beads has been widely used to immobilize living cells.⁵ Using a similar technique, spherical agglomerates of water-insoluble drugs were prepared by dropping drug dispersions in either chitosan or sodium alginate solutions into aqueous solutions of the respective counterions tripolyphosphate or CaCl_2 .

The polysaccharides used to agglomerate the drugs have a well-established pharmaceutical and biomedical history. Chitosan [(1- $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxy- β -D-glucan] is a hydrophilic, cationic polyelectrolyte prepared by *N*-deacetylation of chitin. It is soluble in a variety of strong or weak acids and it forms gels with multivalent anions.⁶ Chitin and chitosan have been used as direct-compression diluents,⁷ as vehicles for sustained release of drugs,⁸⁻¹⁰ and for the enhancement of the dissolution rate and bioavailability of water-insoluble drugs.⁷ Alginates (copolymers of D-mannuronic acid and L-guluronic acid), which are obtained from cell walls of certain algae and seaweeds,¹¹ are water soluble and form gels with multivalent

cations.¹² In pharmaceutical formulation technology, alginates have been used as tablet binders, disintegrants, viscosity-enhancing agents,¹³ and sustained-release matrices.^{14,15}

Experimental Section

Materials—The following chemicals were obtained from commercial suppliers and used without further purification: chitosan [Protan Laboratories, Redmond, WA; supplier's specification: viscosity of a 1% (w/w) solution in 1% (v/v) acetic acid at 25 °C was 2790 cps, degree of deacetylation was 80.4%]; calcium chloride and sodium alginate (supplier's specification: viscosity of an aqueous 2% solution at 25 °C was 3500 cps); micronized griseofulvin, ibuprofen, indomethacin, sulfadiazine, tolbutamide, and tripolyphosphate (Sigma Chemical, St. Louis, MO).

Bead Preparation—The drugs [90 to 98% (w/w) of total solids] were dispersed into aqueous solutions of either chitosan [1% (w/v) in dilute acetic acid (1%, v/v)] or sodium alginate [1% (w/v) in deionized water]. The beads were formed by dropping the dispersions (3 mL) through a disposable syringe onto gently agitated aqueous solutions of the counterions (30 mL) tripolyphosphate (3%, v/v) or CaCl_2 (1%, v/v), respectively. The gelled beads were separated after 5 min, rinsed with deionized water, and either freeze or air dried for 24 h, followed by oven drying at 60 °C for 6 h. Smaller beads were prepared by forcing the drug dispersion with compressed air through a nozzle onto the solutions of the counterions. The particle size could be varied by adjusting the air pressure. All batches were prepared in duplicate.

Drug Content—The drug content of the beads was determined spectrophotometrically after extracting the beads with a suitable solvent (sulfadiazine: $\lambda = 242$ nm in 0.1M HCl; griseofulvin: $\lambda = 328$ nm in acetone; ibuprofen: $\lambda = 221.5$ nm in methanol; indomethacin: $\lambda = 232$ nm in methanol, tolbutamide: $\lambda = 229$ nm in methanol). Both air- and freeze-dried beads were dried to constant weight before extraction and had the same drug content.

Disintegration Test—Disintegration studies were performed in 0.1M HCl and simulated intestinal fluid (USP XXI) in a rotating bottle apparatus (5 beads per vial, 50 mL, 37 °C, 26 rpm, $n = 2$). The measured disintegration time was the time necessary for the beads to disintegrate into crystals (polysaccharides soluble, drugs insoluble in the disintegration medium) or until complete dissolution (drugs and polysaccharides soluble in the disintegration medium).

Dissolution Study—The release properties of ibuprofen beads were studied in 0.1M HCl or simulated intestinal fluid (USP XXI) using the USP XXI rotating paddle apparatus (30–100-mg beads, 500 mL, 37 °C, 50 rpm). All samples were run in triplicate and assayed spectrophotometrically either directly or after appropriate dilution with 0.1M HCl or simulated intestinal fluid (ibuprofen: $\lambda = 224$ nm in 0.1M HCl and in intestinal fluid). The polysaccharides did not interfere with the assay.

Friability Test—The friability of the beads was determined in a Vanderkamp friabilator (VanKel Industries; 500-mg beads, 25 rpm, 4 min, $n = 2$).

Drug Solubility—The solubilities of ibuprofen were determined by placing an excess amount of drug in contact with the medium. Duplicate samples were shaken for at least 48 h at 22 °C. The samples were filtered, and solubilities were obtained by measuring the drug concentration spectrophotometrically.

Scanning Electron Microscopy—Scanning electron microscopy (SEM) was used to characterize the surface and cross-section of the beads. Cross-sections were obtained by cutting the beads with a razor blade. The samples were coated for 70 s under an argon atmosphere with gold-palladium (Pelco model 3 Sputter Coater) and observed

Results and Discussion

Drug-containing pellets are primarily prepared by two techniques. In the first method, the drug is layered from solution or suspension, or as a powder onto nonpareil seeds.¹⁶ Alternatively, pellets can be prepared by an extrusion-spheronization technique using suitable extruders and marumerizers.¹⁷ In the present study, pellets of the water-insoluble drugs griseofulvin, ibuprofen, indomethacin, sulfadiazine, and tolbutamide were formed by dropping drug dispersions in solutions of chitosan or sodium alginate onto aqueous solutions of tripolyphosphate or calcium chloride, respectively. The droplets instantaneously formed gelled spheres by ionotropic gelation of the polysaccharides with the oppositely charged ions. Photographs of sulfadiazine crystals and its spherical agglomerates prepared with either a nozzle or a syringe are shown in Figure 1. Except for indomethacin, these drugs require relatively high dosage levels. The entrapment efficiency of the drugs within calcium alginate or chitosan beads is shown in Tables I and II. High drug loadings were achieved for all drugs. Except for the small amount of drug lost to the external phase, the product recovery or yield was complete. Mechanically strong spherical beads with a drug content of up to 98% could be prepared. Pellets prepared by extrusion-spheronization or layering of drugs onto nonpareils contain significant amounts of inert excipients. This may make the pelletization of high-dose drugs by these methods a difficult task. The spherical agglomeration technique could be used regardless of the size and shape of the drug crystals. The flow properties of micronized griseofulvin or needle-like crystals of sulfadiazine were significantly improved by this agglomeration method. The actual drug content was very close to the theoretical content, indicating minimal diffusion or loss of drug to the external phase during bead formation. This method, however, is limited to drugs which are insoluble in the counterion solution.

In the spherical crystallization method of Kawashima et al., agglomerates of pure drug were formed from drug solutions using a partially miscible solvent system such as water: ethanol:chloroform.²⁻⁴ Drug crystallization during agglomeration resulted in the formation of different polymorphs.⁴ In the present study, spherical agglomerates of almost pure drug were formed from drug dispersions, thus probably eliminating polymorphic transformations during bead formation. In addition, the drug crystals were agglomerated in a completely aqueous environment under mild conditions.

The morphology of the beads was investigated by SEM. Scanning electron microscopy photographs of cross-sections of

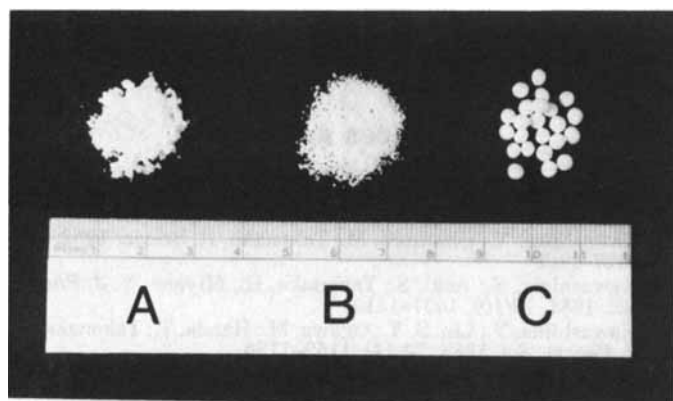


Figure 1—Photographs of (A) sulfadiazine crystals, (B) sulfadiazine (95%, w/w) calcium alginate beads (30–40 mesh, nozzle); (C) sulfadiazine: calcium alginate beads (6–8 mesh, syringe).

Table I—Drug Loading in and Disintegration (Simulated Intestinal Fluid) of Calcium Alginate Beads

Drug	Theoretical Content, %	Actual Content, %	Disintegration Time, min ^a
			Air Dried
Griseofulvin	95	95.9	21.4
	90	87.8	27.9
Tolbutamide	95	95.1	38.3
	90	88.5	43.3
Sulfadiazine	95	94.4	31.4
	90	88.2	40.9
Ibuprofen	95	95.9	53.3
	90	88.9	61.5
Indomethacin	95	93.6	38.5

^a Freeze-dried beads disintegrated in <10 min in simulated intestinal fluid; calcium alginate beads did not disintegrate in 0.1M HCl in 24 h.

Table II—Drug Loading in and Disintegration (0.1M HCl) of Chitosan Beads

Drug	Theoretical Content, %	Actual Content, %	Disintegration Time, min ^a	
			Freeze Dried	Air Dried
Griseofulvin	95	93.7	12.9	134.3
	90	89.2		
Tolbutamide	95	94.3	2.7	50.3
	90	90.0		
Sulfadiazine	95	93.7	22.4	252.2
	90	86.9		
Ibuprofen	95	93.6	4.1	46.6
Indomethacin	95	86.4	8.2	78.9

^a Chitosan beads did not disintegrate in simulated intestinal fluid in 24 h.

air-dried beads are shown in Figures 2A–F. The drug crystals were embedded in the polysaccharide matrices. The cavities within the beads resulted from entrapped air bubbles incorporated during the preparation of the drug suspension.

The particle size of the wet beads was determined by the size of the droplets extruded from the syringe. The size of the dried beads depended primarily on the drug content and on the method of drying. The average particle size could be varied between a few 100 μ m to >4 cm for freeze-dried beads. The beads shrank during air drying and had a dense appearance. Freeze-dried beads were significantly larger and had a more porous internal structure when compared with the air-dried beads. The beads were frozen rapidly and did not shrink significantly during the freeze-drying process. Increasing the drug content resulted in larger pellets. The beads obtained in a particular batch were almost monodisperse (Figure 1). Smaller agglomerates were prepared by forcing the drug dispersion with compressed air through a nozzle onto the gelation medium (Figures 2G and H). The droplet size could be varied by varying the air pressure. A vibrating capillary nozzle has been used to prepare monosize capsules of vegetable oil and vitamin E within calcium alginate at a much faster rate when compared with the same nozzle without vibration.¹⁸ This technique could probably be adopted to prepare spherical agglomerates of the drugs.

The ionic character of the polysaccharides resulted in pH-dependent disintegration of the beads (Tables I and II). Chitosan beads, which dissolved below pH 6, disintegrated in 0.1M HCl, while calcium alginate beads stayed intact in 0.1M HCl, but rapidly disintegrated in simulated intestinal fluids. Calcium alginate beads did not disintegrate in 0.1M HCl within 24 h. Freeze drying resulted in beads of higher porosity and thus faster disintegration times when compared with beads that were air dried. All freeze-dried calcium alginate beads disintegrated in <10 min. Short gelation times of 1 to

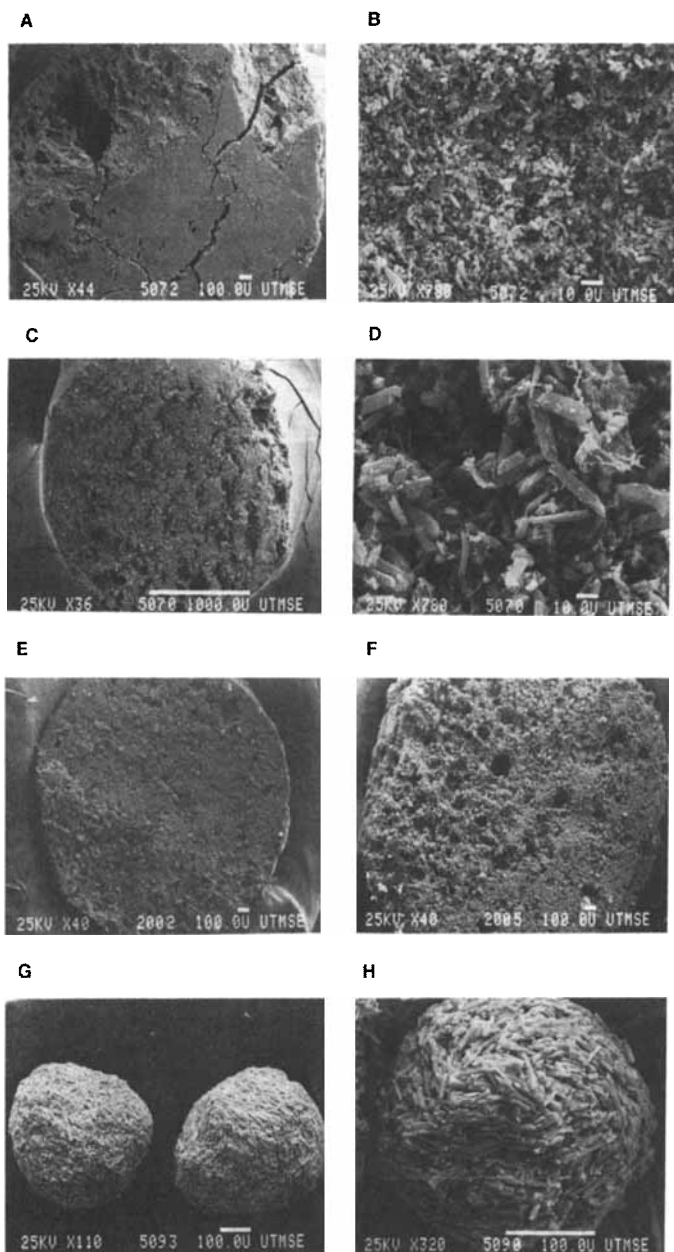


Figure 2—Scanning electron micrographs of air-dried drug (95%, w/w): polysaccharide beads. (A) Griseofulvin:calcium alginate, X44. (B) Griseofulvin:calcium alginate, X780. (C) Sulfadiazine:calcium alginate, X36. (D) Sulfadiazine:calcium alginate, X780. (E) Indomethacin:calcium alginate, X40. (F) Indomethacin:chitosan, X40. (G) Sulfadiazine:calcium alginate (nozzle), X110. (H) Sulfadiazine:calcium alginate (nozzle), X320.

5 min resulted in both negligible extraction of the drug during bead preparation and rapid bead disintegration.

Problems such as picking or sticking, poor flow, lamination, and high friability have been observed during and after the compression of ibuprofen into tablets.¹⁹ The formation of pellets of almost pure ibuprofen with subsequent filling into capsules presents an attractive alternative to tableting. The release of ibuprofen from calcium alginate or chitosan beads containing 98% ibuprofen in 0.1M HCl and simulated intestinal fluid is shown in Figure 3. The amount of drug released plateaued in 0.1M HCl because of the limited solubility of the acidic drug (no sink conditions; solubilities in 0.1M HCl and simulated intestinal fluid were 0.052 and 4.05 mg/mL, respectively). Undissolved drug crystals appeared in the disso-

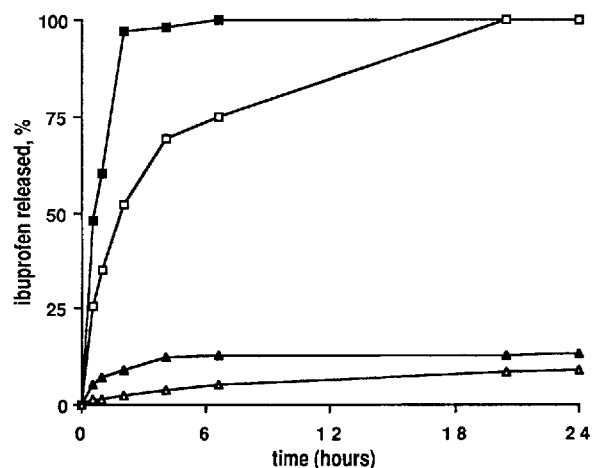


Figure 3—Release of ibuprofen (98%, w/w) in 0.1M HCl or simulated intestinal fluid (IF) from polysaccharide beads (UPS #8-#10 sieve fraction). Key: (■) calcium alginate, IF; (□) chitosan, IF; (▲) calcium alginate, 0.1M HCl; (△) chitosan, 0.1M HCl.

lution medium after the disintegration of chitosan beads. Calcium alginate beads did not disintegrate in 0.1M HCl. In intestinal fluids, the drug was rapidly released from the disintegrating calcium alginate beads.

Since the beads were mechanically strong (the friability varied between 0.02 and 0.50%), they could potentially be coated with organic polymer solution or aqueous latexes to achieve sustained-release dosage forms. For example, ibuprofen pellets, prepared by layering the drug onto 30-35-mesh nonpareils, were subsequently coated with an ethylcellulose pseudolatex to achieve sustained drug release.²⁰ To develop an enteric drug delivery system, calcium alginate beads could be coated with enteric polymers.

Another interesting property of the beads was the ability to float on the dissolution medium. Sustained-release oral delivery has been achieved by using formulations which float on the gastric juice.²¹ The porosity of the beads and thus the density could be controlled by the method of drying. Air bubbles, if incorporated into the polysaccharide solution prior to bead formation, were entrapped in the beads and also resulted in a more porous structure.

In conclusion, the proposed spherical agglomeration technique for poorly soluble drugs is simple, rapid, and mild. It results in strong pellets with high drug loading and good flow properties. The ionic character of the polysaccharides allows pH-dependent disintegration of the beads. The pellets could be coated with release-modifying polymers. Considering the final dosage form, the beads could be readily filled into capsules, or alternatively, smaller agglomerates could be compressed into tablets.

References and Notes

- Sheth, B. B.; Bandelin, F. J.; Shangraw, R. F. In *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets - Volume 1*; Lieberman, H. A.; Lachman, L., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1980; pp 113-116.
- Kawashima, Y.; Okumura, M.; Takenaka, H. *Science* 1982, 216, 1127-1128.
- Kawashima, Y.; Aoki, S.; Takenaka, H.; Miyake, Y. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73(10), 1407-1410.
- Kawashima, Y.; Lin, S. Y.; Ogawa, M.; Handa, T.; Takenaka, H. *J. Pharm. Sci.* 1985, 74(11), 1152-1156.
- Lim, F.; Sun, A. M. *Science* 1980, 210, 908-910.
- Protan Laboratories, publication PLI-002, *Chitin and Chitosan—General Properties and Applications*; 1987.
- Nagai, T.; Sawayanagi, Y.; Nambu, N. In *Chitin, Chitosan, and Related Enzymes*; Zikakis, J. P., Ed.; Academic: Orlando, FL, 1984; pp 21-39.

8. Miyazaki, S.; Ishii, K.; Nadai, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1981, 29, 3067-3069.
9. Kawashima, Y.; Lin, S. Y.; Kasai, A.; Handa, T.; Takenaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, 33, 2107-2113.
10. Kawashima, Y.; Handa, T.; Kasai, A.; Takenaka, H.; Lin, S. Y.; Ando, Y. *J. Pharm. Sci.* 1985, 74, 264-268.
11. McNeely, W. H.; Pettitt, D. J. In *Industrial Gums - Polysaccharides and their Derivatives*; Whistler, R. L.; BeMiller, J. N., Eds.; Academic: New York, 1973; pp 49-81.
12. Thom, D.; Grant, G. T.; Morris, E. R.; Rees, D. A. *Carbohydr. Res.* 1982, 100, 29-42.
13. McGinity, J. W.; Harris, M. R.; Dusch, R. In *Handbook of Pharmaceutical Excipients*; American Pharmaceutical Association: Washington, DC, 1986; p 5.
14. Badwan, A. A.; Abumalooch, A.; Sallam, E.; Abukalef, A.; Jawan, O. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1985, 11(2&3), 239-256.
15. Stockwell, A. F.; Davis, S. S.; Walker, S. E. *J. Controlled Release* 1986, 3, 167-175.
16. Ghebre-Sellassie, I.; Gordon, R. H.; Nesbitt, R. U.; Fawzi, M. B. *Int. J. Pharm.* 1987, 37, 211-218.
17. Bodmeier, R.; Chariot, M.; Frances, J.; McGinity, J. W.; Stevens, H. N. *Proceedings of the 4th International Pharmaceutical Conference*; Paris, France; 1986, 1, 293-300.
18. Matsumoto, S.; Kobayashi, H.; Takashima, Y. *J. Microencapsulation* 1986, 3(1), 25-31.
19. Franz, R. M. U.S. Patent 4 609 675, 1986.
20. Steuernagel, C. R. In *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*; McGinity, J. W., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1989; pp 1-61.
21. Ingani, H. M.; Timmermanns, J.; Moës, A. J. *Int. J. Pharm.* 1987, 35, 157-164.