

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 576**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07800646 .7**

96 Fecha de presentación: **18.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2066310**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

54 Título: **Emulsiones que contienen goma arábica**

30 Prioridad:
22.09.2006 CH 15102006

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
**MIVITAL AG
KATHARINENGASSE 10
9000 ST. GALLEN, CH**

72 Inventor/es:
STRASSER, Daniel

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

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).

ES 2 382 576 T3

DESCRIPCIÓN

Emulsiones que contienen goma arábica

El invento se refiere a micelas, a soluciones micelares y a concentrados previos para emulsión, que contienen una o varias sustancia(s) activa(s) y goma arábica; a los productos que contienen estas micelas, a soluciones micelares o respectivamente a concentrados previos para emulsión, y a procedimientos para la producción de micelas, soluciones micelares, concentrados previos para emulsión y productos.

Un problema típico en el caso del uso de ciertas sustancias activas es su insuficiente biodisponibilidad. Dentro del concepto de biodisponibilidad se entiende la proporción de la sustancia activa que está a disposición en forma inalterada en la circulación sistémica de un ser humano / un animal / una planta. Ésta indica con qué rapidez y en qué extensión es resorbida la sustancia activa y está a disposición en el sitio de la acción. En el caso de unas sustancias activas, que se administran por vía intravenosa ("i.V."), la biodisponibilidad es, conforme a la definición, de 100 %. La biodisponibilidad absoluta indica la biodisponibilidad de una sustancia aplicada de un modo arbitrario (p.ej. por vía peroral) en comparación con la administración por vía intravenosa. La biodisponibilidad observada después de una administración por vía peroral se denomina también biodisponibilidad oral. En particular tiene importancia el mejoramiento de la biodisponibilidad oral, puesto que la administración por vía peroral de sustancias activas ha de ser preferida con respecto a otras formas de aplicación.

Es conocido que mediante la adición de sustancias auxiliares se puede mejorar la biodisponibilidad de sustancias activas. Tales composiciones, que contienen una o varias sustancia(s) activa(s) y una o varias sustancia(s) auxiliar(es) se designan frecuentemente como "formulaciones" o "formulaciones de sustancias activas". Numerosas sustancias auxiliares conocidas, p.ej. unos (poli)sorbatos (Tween®), serían apropiadas en principio para producir formulaciones con una biodisponibilidad mejorada. Sin embargo, se ha mostrado que estas sustancias auxiliares son poco apropiadas a causa de otras desventajas, p.ej. reparos fisiológicos y/o un sabor propio desventajoso.

Además, es conocido que la goma arábica (E414; N° de CAS. 9000-01-5, que es una conocida sustancia natural / mezcla de sustancias naturales) es utilizada en alimentos y en el caso de la formulación de agentes farmacéuticos. Las formulaciones conocidas pueden dar lugar, dependiendo de su tipo, a una solubilización, una micelización y/o un dispersamiento de sustancias activas. En muchos casos, el resultado no es satisfactorio o solo es parcialmente satisfactorio. Así, el documento de patente británica GB824912 divulga un procedimiento para la estabilización de la vitamina E mediante goma arábica, en el cual de manera intermedia se produce una emulsión con unos tamaños de partículas situados por debajo de 2 µm. Esta emulsión, sin embargo, no es estable y por lo tanto se utiliza solamente para la producción de un producto final sólido.

Además, se conocen numerosos documentos, que describen unas específicas formulaciones de sustancias activas. Así, el documento de solicitud de patente internacional WO97/13503 describe la síntesis de nanopartículas de sustancias activas mediante una desecación por atomización, el documento de patente de los EE.UU. US4376113 describe la producción de suspensiones y polvos estables, el documento GB824912 describe la producción de composiciones de vitamina E, el documento WO03/007907 describe unos concentrados anhidros de ubiquinona y su producción, y el documento de patente europea EP162724 describe unas composiciones del tipo de geles que contienen micelas.

Es conocido además que las emulsiones - al contrario que las soluciones micelares - son estables solamente hasta llegar a una concentración característica de las micelas. Por debajo de una determinada concentración (concentración crítica de micelas, cmc (acrónimo de critical micelle concentration)) la emulsión se desintegra y las fases se segregan. Mediante este efecto, la biodisponibilidad de la sustancia activa emulsionada se disminuye prácticamente hasta 0 %.

En el caso de numerosas sustancias activas, cuya actividad es conocida, la aplicación plantea dificultades, puesto que su solubilización y su estabilización son difíciles. Se ha de mencionar como ejemplo de una sustancia activa a la coenzima Q10. La posibilidad de solubilizar una sustancia activa soluble en grasas de esta o similar calidad, en micelas con la misma o incluso también con una elevada capacidad de carga, y al mismo tiempo estabilizarla, abriría unas perspectivas insospechadas. Así, unas sustancias activas o unos medicamentos tratados/os de tal manera se podrían administrar ya no meramente por vía oral en forma de cápsulas, sino que las sustancias activas se podrían añadir a, y mezclarse con, una bebida, por ejemplo una bebida para deportistas. La puesta a disposición de sustancias activas deliberadas, hasta ahora solubles en grasas, en unas bebidas abriría el acceso a grandes ventajas para los usuarios, gracias al hecho de que éstas serían solubles allí y además permanecerían estables. Otra importante sustancia activa, cuya aplicación se efectúa de una manera difícil, es una insulina. Con el fin de conseguir una biodisponibilidad adecuada, ella se debe administrar por vía i.V., lo cual constituye una desventaja para los pacientes. Por este motivo sería deseable una forma de presentación por vía oral. Junto a sustancias activas medicinales, hay toda una serie de otras sustancias activas que hasta ahora no se podían solubilizar, dispersar o estabilizar, o se podían solubilizar, dispersar o estabilizar insuficientemente.

Junto a una insuficiente biodisponibilidad se han de mencionar también una insuficiente estabilidad (duración en almacenamiento, en inglés "Shelf Life"), unas desfavorables propiedades ópticas (tales como las de enturbiamiento y/o descoloración) o unas desfavorables propiedades fisiológicas (tales como las de efectos secundarios de las sustancias auxiliares, olor y sabor) de la formulación o respectivamente de los productos que la contienen.

- 5 Existe por lo tanto una necesidad de poner a disposición unas formulaciones para sustancias activas y la producción de éstas, que solventen una o varias de las desventajas aquí mencionadas. En particular, existe necesidad de unas sustancias auxiliares, que provoquen, admitan, apoyen o faciliten solubilizaciones, micelizaciones y dispersamientos. Es ideal el caso en que son admitidas tales sustancias auxiliares (es decir ya están contenidas en listas de medicamentos o de piensos o registros comparables), puesto que ellas son clasificadas como inocuas y no son de
- 10 esperar reparos ni reservas de ningún tipo por el lado de las autoridades sanitarias, de las organizaciones de consumidores o de otras comunidades de intereses. Sin embargo, no solamente tienen importancia la pura solubilización y el puro dispersamiento de una sustancia activa. sino que también la tiene la estabilización de una sustancia activa (eventualmente solubilizada y/o micelizada) para desarrollar / mejorar un efecto o respectivamente una resorción con la mayor duración y del modo más completo que sea posible.
- 15 El presente invento se refiere, por fin, a un procedimiento mejorado para solubilizar, dispersar, micelizar y eventualmente estabilizar a sustancias activas y de esta manera poner a disposición unos productos que resuelvan uno o varios de los problemas precedentemente mencionados. En los casos de estas sustancias activas se trata, por ejemplo, de sustancias activas lipófilas en un medio hidrófilo, así como también de sustancias hidrófilas en un medio lipófilo e hidrófilo, en particular en un medio acuoso. Con la solubilización, el dispersamiento y la micelización de
- 20 sustancias activas, como aquí se describen, se consigue también una estabilización de las mismas en un medio hidrófilo. Finalmente, el invento abarca también la utilización de tales sustancias y sustancias activas. El presente invento se refiere además a unas sustancias activas que están contenidas en micelas, a unos concentrados previos para emulsión que contienen tales micelas y a unos productos que contienen micelas o concentrados previos para emulsión.
- 25 Los problemas planteados por las misiones precedentemente bosquejadas son resueltos de acuerdo con las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes constituyen unas formas ventajosas de realización. Las formas de realización y los intervalos generales, preferidas/os y especialmente preferidas/os, que se indican en conexión con el presente invento, se pueden combinar arbitrariamente entre sí. Asimismo, pueden suprimirse o no ser relevantes ciertas definiciones y formas de realización individuales. En lo sucesivo se explican
- 30 con detalle diferentes aspectos del invento.

En un primer aspecto, el invento se refiere a unas micelas con un diámetro de 2 - 300 nm, que contienen i) una o varias sustancia(s) activa(s) con una solubilidad de menos que 1 g/l, seleccionada(s) entre el conjunto de las sustancias aditivas para alimentos, las sustancias activas farmacéuticas, las sustancias activas cosméticas y las sustancias activas para plantas; ii) goma arábiga, iii) una o varias sustancia(s) auxiliar(es) tomada(s) del conjunto de los polioles. Se encontró de modo sorprendente que unas sustancias activas, que están embebidas dentro de tales micelas, presentan una biodisponibilidad manifiestamente mejorada.

35

Como una "sustancia activa" se entiende, en conexión con el presente invento, un compuesto natural, idéntico al natural o sintético, que da lugar a un efecto fisiológico en o junto a seres humanos, animales o plantas. Las sustancias activas se pueden dividir, según su función, en los conjuntos de sustancias aditivas para alimentos,

40 sustancias activas farmacéuticas (para seres humanos o animales), sustancias activas cosméticas y sustancias activas para plantas, pudiendo unas sustancias activas individuales ser asociadas eventualmente a varios conjuntos. En conexión con el presente invento se utilizan de manera preferida aquellas sustancias activas que de otro modo distinto se pueden formular mal y/o tienen una biodisponibilidad insuficiente. Tales sustancias activas tienen típicamente una solubilidad en agua de menos que 10 g/l (a 20°C, en un medio neutro) o de menos que 100 g/l (a

45 20°C, en un medio fisiológico (p.ej. un fluido corporal sintético, en inglés synthetic body fluid)). La masa molecular de tales sustancias activas puede fluctuar dentro de un amplio intervalo y abarca desde "pequeñas moléculas" con una masa molecular a partir de aproximadamente 50 g/mol hasta macromoléculas con una masa molecular de aproximadamente 50.000 g/mol. El concepto de sustancia activa debe de abarcar, junto a una sustancia activa individual, también la combinación de varias sustancias activas, teniendo cada sustancia activa individual de una tal combinación las propiedades que aquí se exponen.

50

El concepto de "sustancias aditivas para alimentos" abarca aquellos compuestos, que están admitidos para el consumo humano y que se pueden añadir a los alimentos. Unas sustancias aditivas para alimentos son conocidas para un experto en la especialidad y se pueden identificar p.ej. en la ordenanza del EDI (Departamento Federal del Interior) acerca de las sustancias aditivas admisibles en alimentos (ordenanza de sustancias aditivas, ZuV) del 23 de

55 Noviembre de 2005. En el marco del presente invento se ha de remitir en particular a las clases de las vitaminas (p.ej. vitaminas A, E), de los ácidos grasos (p.ej. ácidos grasos insaturados, tales como ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6), de las enzimas (p.ej. del conjunto de los flavonoides) y de las coenzimas (p.ej. la coenzima Q10) y de las sustancias colorantes (p.ej. carotenoides, tales como beta-carotina, licopeno y luteína).

El concepto de “sustancias activas farmacéuticas” abarca aquellos compuestos, que están admitidos y/o vayan a ser admitidos para la prevención y la terapia de enfermedades de seres humanos o animales. Las sustancias activas farmacéuticas son conocidas para un experto en la especialidad y se pueden identificar p.ej. en el “Orange Book” o en la “Roten Liste”. En el marco del presente invento se ha de hacer referencia en particular a sustancias activas

5 proteínógenas (p.ej. una insulina natural o producida por tecnología genética).

El concepto de “sustancias activas cosméticas” abarca aquellos compuestos que se emplean en la cosmética y que son responsables de un efecto fisiológico (p.ej. sobre la piel / los cabellos / las uñas) o de un efecto óptico (p.ej. una coloración). Unas sustancias activas cosméticas son conocidas para un experto en la especialidad y se pueden identificar p.ej. según la INCI (Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos). En el marco del presente

10 invento se ha de hacer referencia en particular a la clase de los agentes cosméticos (en inglés Cosmetics).

Son “sustancias activas para plantas” aquellos compuestos que se emplean en el sector de la agricultura, la silvicultura y la jardinería. Las sustancias activas para plantas son conocidas para un experto en la especialidad y se pueden identificar p.ej. en el “Pesticide Manual” [El Manual de los plaguicidas]. En el marco del presente invento se ha de hacer referencia al conjunto de los herbicidas, fungicidas, insecticidas y agentes reguladores del crecimiento.

15 Se ha de hacer mención del hecho de que ciertas sustancias activas pueden caer dentro de varias de las categorías precedentemente mencionadas; es decir p.ej. una sustancia aditiva para alimentos y un agente farmacéutico (p.ej. puesto que un efecto farmacéutico todavía no ha sido reconocido o está controvertido). En el marco del presente invento es suficiente que un experto en la especialidad pueda asociar una sustancia activa, como se ha definido precedentemente, por lo menos a una de estas clases.

20 Por el concepto de “goma arábica” se entiende la conocida sustancia natural obtenible comercialmente, que está registrada como E414 o respectivamente CAS 9000-01-05. A causa de su procedencia natural, la composición puede fluctuar, estando abarcadas las diferentes mezclas en los distintos grados de pureza (una “goma arábica natural”). Por lo demás, el concepto abarca un poli(ácido arábico) y sus derivados, en particular sales ácidas de metales alcalinos y alcalinos, que son accesibles por una vía sintética o semisintética (una “goma arábica sintética”).

25 Dentro del concepto de “sustancias auxiliares” se entienden aquellos compuestos que tienen una influencia positiva sobre la micela, sobre el concentrado previo para suspensión y/o sobre el producto acabado. Un conjunto de sustancias auxiliares lo constituyen unos agentes solubilizantes, que disminuyen el punto de fusión de la goma arábica, o que con la goma arábica forman una fase homogénea por debajo de su punto de fusión. Ejemplos típicos de ellas son compuestos del conjunto de los polioles, tales como p.ej. glicerol, propilen-glicol, poli(etilen-glicol) 400, etc. De manera preferida, tales sustancias activas se añaden cuando la sustancia activa particular que se ha de

30 elaborar es térmicamente inestable en el punto de fusión de la goma arábica (p.ej. proteínas).

El concepto de “micela” es conocido para un experto en la especialidad. Él designa a estructuras con un “núcleo” y una “envoltura” en un determinado orden de magnitud y en una forma que es descrita como elipsoide o esférica irregular. Típicamente, las micelas tienen un diámetro situado por debajo de 500 nm y muestran, a causa de su producción, una cierta distribución de tamaños. El tamaño y la distribución de tamaños se pueden determinar con métodos ópticos (p.ej. con un microscopio). De modo preferido, las micelas tienen en el marco del presente invento un diámetro de 2 - 300 nm; de manera especialmente preferida de 10 - 100 nm. Típicamente, por lo menos un 66 %, de manera preferida un 75 % y de manera sumamente preferida un 80 % de las micelas están dentro del intervalo precedentemente mencionado. El núcleo de las micelas contiene esencialmente la (o las) sustancia(s) activa(s), la

35 envoltura contiene esencialmente goma arábica. Puesto que una micela es una estructura dinámica, las transiciones entre el núcleo y la envoltura y entre la envoltura y el entorno están delimitadas más o menos nítidamente o respectivamente son fluidas. Otras sustancias activas eventualmente presentes, se encuentran, dependiendo de su coeficiente de reparto, o bien predominantemente en el núcleo o predominantemente en la envoltura de la micela.

45 En otra ventajosa forma de realización, el presente invento se refiere a unas micelas tal como precedentemente se han descrito, en las que la sustancia activa es la coenzima Q10 y/o la vitamina E.

En otra forma ventajosa de realización, el presente invento se refiere a unas micelas tal como precedentemente se han descrito, en las que la sustancia activa es una insulina.

En otra ventajosa forma de realización, el presente invento se refiere a unas micelas tal como precedentemente se han descrito, en las que la sustancia activa es idebenona.

50 En otra forma ventajosa de realización, el presente invento se refiere a unas micelas tal como precedentemente se han descrito, en las que la sustancia activa es un tocotrienol. Con el nombre de tocotrienol se entienden en el marco del presente invento tanto una mezcla presente en la naturaleza de los tocotrienoles como también una mezcla enriquecida en una de las formas alfa, beta, delta o gamma, así como también un alfa, beta, delta o gamma-tocotrienol puro.

En otra ventajosa forma de realización, el presente invento se refiere a unas micelas tal como precedentemente se han descrito, en las que la sustancia activa contiene uno o varios ácidos grasos omega-3.

En otra ventajosa forma de realización, el presente invento se refiere a unas micelas tal como precedentemente se han descrito, que contienen una o varias sustancias auxiliares seleccionadas entre el conjunto de los polioles.

- 5 En otra ventajosa forma de realización, el presente invento concierne a unas micelas tal como precedentemente se han descrito, en las que la relación de la(s) sustancia(s) activa(s) a la goma arábica está situada en el intervalo de 20 : 1 a 1 : 10 % en masa, de manera preferida de 10 : 1 a 1 : 1. En general, es deseable reducir la cantidad de goma arábica y llevar al máximo la cantidad de sustancias activas. Por otro lado, con vistas a la utilización pretendida, deben presentarse una estabilidad y una biodisponibilidad suficientes. La relación óptima de la(s)
- 10 sustancia(s) activa(s) a la goma arábica puede ser determinada con ayuda de unos sencillos ensayos en serie. Las propiedades de una sustancia activa, en particular su solubilidad, tienen una influencia sobre la relación arriba mencionada. En comparación con unas conocidas formulaciones de sustancias activas, con el procedimiento seguidamente descrito se puede influir favorablemente, por un lado, sobre la relación de la(s) sustancia(s) activa(s) a la goma arábica y, por otro lado, se puede conseguir una estrecha distribución de tamaños de las micelas. Las micelas conformes al invento son por lo tanto estables, y hacen posible una alta biodisponibilidad y un favorable perfil de liberación de la sustancia activa.
- 15

- En un segundo aspecto, el invento se refiere a unos concentrados previos para emulsión o respectivamente a unas soluciones micelares, que contienen i) una fase lipófila, la cual a su vez contiene micelas tal como precedentemente se han descrito, y ii) una fase acuosa. Típicamente, las micelas no son estables "de por sí" sino que están dispersadas en una fase adicional. Con frecuencia, tales concentrados previos para emulsión / soluciones micelares se forman directamente durante la producción. Tales concentrados previos para emulsión / soluciones micelares se pueden entregar como productos comerciales a la industria transformadora (para la producción de "productos" véase más adelante) o se pueden transformar ulteriormente de una manera directa. Por consiguiente, está abarcada conjuntamente la utilización de concentrados previos para emulsión / soluciones micelares para la producción de unos productos como seguidamente se definen.
- 20
- 25

- Los concentrados previos para emulsión pueden ser caracterizados por el tipo de la emulsión, y por la concentración, el tamaño y la distribución de tamaños de las micelas. En cuanto al tipo: Los concentrados previos para emulsión pueden ser caracterizados como del tipo de aceite en agua (O/W; la fase homogénea es acuosa) o del tipo de agua en aceite (W/O; la fase dispersa es acuosa). Se prefieren las emulsiones del tipo O/W. En cuanto a la concentración: Típicamente, en los concentrados previos para emulsión la concentración de las micelas es más alta que en los productos. Para el presente invento se ha manifestado como favorable la relación de la fase lipófila a la fase acuosa que está situada en el intervalo de 1 : 10 a 1 : 0,5. El tamaño y la distribución de tamaños de las micelas ya fueron explicados en conexión con la descripción de las micelas, a lo que se hace referencia por la presente.
- 30

- 35 En una forma ventajosa de realización, el presente invento se refiere por lo tanto a un concentrado previo para emulsión o respectivamente a una solución micelar, tal como precedentemente se han descrito, en el que la relación de la fase lipófila a la fase acuosa está situada en el intervalo de 1 : 10 a 1 : 1.

La "fase lipófila" de los concentrados previos para emulsión o respectivamente de las soluciones micelares se compone esencialmente, de manera preferida exclusivamente, de micelas tal como aquí se han descrito.

- 40 En una forma de realización la "fase acuosa" se compone (solamente) de agua. A causa de la termodinámica, la fase acuosa contendrá siempre en unas ciertas proporciones la goma arábica y una sustancia activa y eventualmente otras sustancias auxiliares presentes en la micela; por motivos de sencillez se hace referencia sin embargo a una fase acuosa "pura". El agua utilizada puede tener diferentes grados de pureza (p.ej. puede ser purificada, desionizada, para administraciones i.v...), dependiendo de la utilización ulterior pretendida. Estos grados de pureza están abarcados por el invento.
- 45

- En otra forma de realización, la fase acuosa contiene otros componentes adicionales. Tales componentes pueden servir para la influencia sobre el valor del pH (ácidos, bases, tampones), para la influencia sobre la fuerza iónica (tampones, sales) o para la influencia sobre las propiedades reológicas (agentes espesantes). Pueden estar presentes uno o varios componentes. Tales componentes son conocidos para un experto en la especialidad y se pueden identificar p.ej. en la obra de Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Diccionario de las sustancias auxiliares para farmacia, cosmética y sectores colindantes] (1989).
- 50

En otra forma de realización, el invento se refiere a un concentrado previo para emulsión, que se compone de un gel transparente constituido sobre la base de por lo menos una goma arábica y de una sustancia activa solubilizada y micelizada en ella, cuya consistencia es desde semisólida (a modo de una "tarta aspic") hasta líquida.

En un tercer aspecto, el invento se refiere a unos productos tomados del conjunto de los alimentos, los agentes cosméticos, los agentes farmacéuticos y los agentes fitoprotectores de plantas, que contienen micelas, tal como precedentemente se han descrito, o uno o varios concentrados previos para emulsionar tal como precedentemente se han descrito, o una o varias soluciones micelares tal como precedentemente se han descrito.

- 5 Tales productos pueden tener las más diferentes formas. Para dar una ilustración, se han de exponer los siguientes productos. i) Líquidos: como una bebida en el sector de los alimentos; como una solución, como gotas o como un jarabe en el sector farmacéutico; como una formulación para atomizar o como una solución en el sector cosmético, como una solución para atomizar en el sector agrario. ii) Geles o jaleas: como un producto para untar pan, para la aplicación sobre el cuerpo (agente farmacéutico, cosmético). iii) Cremas, natas o pastas: en productos de panificación y pastelería, como un producto para untar pan, en aperitivos, como una crema (agente farmacéutico, cosmético). Tal como se pone de manifiesto a partir de la precedente enumeración, el producto puede ser el producto comercial terminado (p.ej. en el caso de líquidos) o una parte de un producto comercial (p.ej. la crema o nata en un producto de panificación y pastelería).

- 15 A unos productos como precedentemente se han descrito se les puede añadir el concentrado previo para emulsión / la solución micelar en las más diferentes cantidades. La cantidad es dependiente, entre otras cosas, del resultado deseado, de la cantidad necesaria de la sustancia activa aportada. Esta cantidad puede ser determinada en sencillos ensayos en serie. Puesto que los concentrados previos para emulsión / las soluciones micelares garantizan una mejorada biodisponibilidad, por lo general se puede trabajar con una cantidad comparativamente pequeña; lo cual es considerado como una considerable ventaja. Se ha mostrado también que, a causa de las propiedades, prácticamente a todos los productos se les pueden añadir los concentrados previos para emulsión / las soluciones micelares, sin influir negativamente sobre las propiedades de los productos. Así, los líquidos permanecen esencialmente transparentes y estables durante un largo período de tiempo. Los productos no son influidos negativamente, además, en cuanto a sus propiedades sensoriales (en particular el sabor). Además, no se conoce ninguna propiedad que sea desventajosa desde el punto de vista fisiológico. Estas propiedades positivas son consideradas como una ventaja esencial desde el punto de vista de la comercialización y del consumidor final de los alimentos.

En una forma preferida de realización, el presente invento se refiere a un producto tomado del conjunto de los alimentos, en particular a una bebida, que contiene la coenzima Q10 y/o la vitamina E.

- 30 En una forma preferida de realización, el presente invento se refiere a un producto tomado del conjunto de los alimentos, en particular a una bebida o a los agentes farmacéuticos, en particular a una formulación líquida administrable por vía oral, que contiene idebenona.

En una forma preferida de realización, el presente invento se refiere a un producto tomado del conjunto de los alimentos, en particular a una bebida o a los agentes farmacéuticos, en particular a una formulación líquida administrable por vía oral, que contiene un tocotrienol.

- 35 En una forma preferida de realización, el presente invento se refiere a un producto tomado del conjunto de los agentes farmacéuticos, en particular a una composición administrable por vía oral, que contiene una insulina.

En otra forma preferida de realización adicional, el presente invento se refiere a un producto, que contiene goma arábica y una sustancia activa micelizada solubilizada, dispersada y/o estabilizada en ella, estando situada la consistencia del producto entre semisólida y líquida.

- 40 En otra forma de realización adicional, el presente invento se refiere a un producto, que se compone de un gel transparente que contiene i) goma arábica y/o una mezcla de goma arábica y ésteres de glicerol y/o de uno de sus sustitutos y/o derivados, y ii) uno o varios disolventes tomados del conjunto formado por agua, glicerol, propilenglicol, poli(etilenglicol) 400, etanol, Macrogol 400, isopropanol, así como una o varias sustancias activas lipófilas o hidrófilas solubilizadas, dispersadas y estabilizadas en éste.

- 45 La consistencia de los productos puede variar en un amplio intervalo. Así, están abarcados productos sólidos (firmes (= resistentes al corte), friables), semisólidos (p.ej. a modo de una tarta aspic) y líquidos (poco viscosos, tales como agua, o siruposos). Los productos no tienen que ser homogéneos (cremas, espumas), o pueden estar encapsulados (grageas).

- 50 En un cuarto aspecto el invento se refiere a un procedimiento para la producción de un concentrado previo para emulsión / de una solución micelar, que comprende los pasos de i) producción de una pasta homogénea o bien por fusión de goma arábica a 40 - 60°C o por disolución de goma arábica en una o varias sustancias auxiliares a 0 - 60°C; ii) adición dosificada de una sustancia activa, que eventualmente está dispersada en una fase acuosa, a la fase homogénea agitada; iii) eventualmente adición ulterior de una fase acuosa a la mezcla de reacción agitada resultante, siendo añadida una fase acuosa en el caso de por lo menos uno de los pasos de la reacción y siendo la

temperatura de la sustancia activa, que eventualmente está dispersada en agua, +/- 10°C de la de la fase homogénea.

Se ha mostrado que, de acuerdo con el procedimiento que aquí se describe, se pueden producir tanto concentrados previos para emulsión como soluciones micelares de una manera sencilla y confiable para sustancias activas que en otros casos son difíciles de formular. Es sorprendente en particular el hecho de que de acuerdo con este procedimiento se forman soluciones micelares. Tales soluciones micelares son estables incluso en el caso de altas diluciones de las micelas en la fase continua y aseguran de esta manera la biodisponibilidad: Durante el uso, las micelas pueden ser diluidas arbitrariamente con agua o con líquidos acuosos (p.ej. con jugos gástricos e intestinales o sudor y un líquido intercelular) sin que los agentes emulsionantes sean desprendidos desde la superficie de las micelas y de esta manera el agua y la sustancia activa entren en contacto directo entre sí, lo cual conduce a una rotura de la emulsión. Por lo tanto, la sustancia activa puede ser transportada por las micelas a través de membranas en un estado intacto hasta el sitio de acción, en una administración por vía oral o por vía dérmica (piel y mucosa). Este efecto positivo es demostrado expresivamente mediante los ensayos seguidamente expuestos. La posibilidad de poner a disposición sustancias activas en pequeñas dosificaciones es importante, puesto que muchas sustancias activas, por motivos de costos, deben de ser añadidas solamente en pequeñas cantidades a un alimento y/o porque unas estipulaciones legales permiten solamente una determinada dosificación (máxima).

Por consiguiente, el invento se refiere a unos procedimientos para la solubilización, el dispersamiento, la micelización y la estabilización de sustancias activas, a concentrados previos para emulsión, soluciones micelares y productos, solubilizados/as, dispersados/as, micelizados/as y estabilizados/as de acuerdo con el procedimiento, así como a la utilización de tales concentrados previos para emulsión y de tales productos.

Por el concepto de "solubilización" se entiende, en conexión con el presente invento, la transformación de una sustancia lipófila en una sustancia hidrófila.

Por el concepto de "dispersamiento" se entiende, en conexión con el presente invento, la mezcladura bajo una fuerza de cizalladura de sustancias de otros tipos distintos / diferentes.

Por el concepto de "micelización" se entiende, en conexión con el presente invento, la transformación en micelas de una sustancia activa.

Por el concepto de "estabilización" se entiende, en conexión con el presente invento, un procedimiento que produce un sistema en el que la sustancia activa se presenta inalterada durante un prolongado período de tiempo (en particular durante 1 día hasta 1 año, de manera preferida durante 5 - 200 días).

El procedimiento precedentemente descrito es apropiado por consiguiente para la solubilización, el dispersamiento y la estabilización de una sustancia activa en micelas, el cual está caracterizado porque se dispersan íntimamente la goma arábiga y la sustancia activa, siendo la mezcla, después de esto, cubierta con agua a la misma temperatura y siendo homogeneizado el gel que se forma espontáneamente de este modo.

El invento se refiere en particular a un procedimiento tal como precedentemente se ha descrito, caracterizado porque la fase acuosa se compone de agua.

El invento se refiere en particular a un procedimiento tal como precedentemente se ha descrito, caracterizado porque las sustancias auxiliares se seleccionan entre el conjunto de los polioles.

En otra forma de realización adicional, el presente invento se refiere a un procedimiento para la solubilización, el dispersamiento, la micelización y la estabilización de sustancias activas, en el que se emplea goma arábiga, y la sustancia activa que se ha de tratar se dispersa íntimamente en una suspensión hasta entonces presente y existente, siendo cubierta la misma después de esto con agua a la misma temperatura, y siendo homogeneizado el gel que se ha formado espontáneamente de esta manera.

En otra forma de realización adicional, el presente invento se refiere a un procedimiento para la solubilización, el dispersamiento, la micelización y la estabilización de sustancias activas, tal como precedentemente se han descrito, que está caracterizado porque la goma arábiga se funde, y la sustancia activa que se ha de tratar se dispersa íntimamente en esta suspensión, realizándose que después de una incorporación de la sustancia que se ha de tratar en el material disperso, el mismo se reviste con agua y el conjunto se homogeneiza de nuevo como una unidad.

En otra forma de realización adicional, el presente invento se refiere a un procedimiento para la solubilización, el dispersamiento, la micelización y la estabilización de sustancias activas, tal como precedentemente se han descrito, que está caracterizado porque la goma arábiga se disuelve a la temperatura ambiente en una sustancia auxiliar, se mantiene la temperatura del material dispersado, la sustancia activa se dispersa en común, la masa fundida se

reviste con agua a la misma temperatura, y la masa fundida se homogeneiza, con lo cual resulta un gel desde ligeramente turbio a transparente.

En otra forma de realización adicional, el presente invento se refiere a un procedimiento para la solubilización, el dispersamiento, la micelización y la estabilización de sustancias activas, tal como precedentemente se han descrito, que está caracterizado porque la goma arábica se disuelve a la temperatura ambiente, la mezcla de las sustancias a la misma temperatura se rebaja mediante adiciones de una o varias sustancias auxiliares tomadas del conjunto que comprende agua y glicerol, luego la sustancia activa en todo caso inestable térmicamente, que se ha de solubilizar, en particular una insulina, se dispersa en la masa fundida obtenida, la masa fundida se reviste con agua a la misma temperatura, y la masa fundida se homogeneiza, con lo que resulta un gel transparente.

Tal como se pone de manifiesto a partir de las explicaciones anteriores, una conducción correcta de la temperatura favorece al procedimiento. Con las expresiones "la misma temperatura" y "una temperatura constante" se ha de entender una temperatura que esencialmente sigue siendo la misma. Ésta puede variar en dependencia de otros parámetros del procedimiento, formas de ejecución de los aparatos y sustancias utilizadas. Típicamente es ventajoso un intervalo de temperaturas de $\pm 10^{\circ}\text{C}$, es especialmente ventajosa una región de temperaturas de $\pm 5^{\circ}\text{C}$. De modo correspondiente la temperatura ambiente designa a una de $22^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$, de manera preferida $\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Como otra etapa importante del procedimiento, se manifiesta que la masa fundida de goma arábica, con la sustancia activa disuelta en ella, se cubre inmediatamente con una capa suficientemente gruesa de agua a casi la misma temperatura. Mediante esta medida técnica se forma por debajo del agua de manera espontánea inmediatamente un gel transparente. Si un tal cubrimiento con agua a la misma temperatura, la masa fundida se endurece y en esta forma no se puede aplicar o apenas se puede aplicar. La masa fundida, por lo tanto, todavía en estado líquido, se debería cubrir por derrame o respectivamente cubrir por extensión con un agua que tiene aproximadamente la misma temperatura. Con agua fría, la formación del gel funciona asimismo, pero entonces resultará sobre todo un dispersamiento de la sustancia activa. Después de que el agua hubo sido añadida a la misma temperatura y se hubo formado un recubrimiento de la masa fundida - en efecto, el agua flota por encima de la masa fundida -, aparece la formación de un gel, y el gel crece rápidamente en la masa contra la superficie del agua hacia arriba, recogiendo y absorbiendo el agua. Esta formación de un gel observable desde el exterior, es apoyada por la rápida puesta en contacto del agua y de la masa fundida, por ejemplo removiendo con agitación deliberadamente. El gel adopta una estructura micelar y tiene la consistencia de una solución muy fina. De esta manera se pueden obtener unos geles con unos diámetros de gotitas de menos que 40 nm , en los cuales la luz no es refractada, y que por lo tanto son claros y transparentes. Esto es tanto más asombroso, cuanto que por ejemplo está contenido un 10% de una sustancia soluble en grasas y aproximadamente un $10 - 20\%$ de goma arábica. Estas pequeñísimas gotitas de grasa permanecen estables térmicamente, de manera tal que incluso al cocer el gel no resulta ninguna reunión de las gotitas de grasa y tampoco mediante la adición de agua se modifica la estructura micelar. La consistencia es de tipo siruposo o más fina. El gel es homogeneizado mediante agitación y, por adición de agua o de mezclas de agua y de un disolvente, es diluido hasta una viscosidad apropiada. Sin embargo, cuando se homogeneiza con grandes fuerzas de cizalladura, entonces esto es contraproducente para la formación del gel. Entonces el gel resultante no es transparente, lo cual significa que además de la solubilización tiene lugar también un dispersamiento. Sin embargo, si se agita con cuchillas normales, por ejemplo con una máquina agitadora de Stefan, que tiene un eje de rotación que se eleva perpendicularmente desde el fondo del recipiente, con unas cuchillas afiladas dispuestas perpendicularmente a éste, que cortan constantemente a la masa agitada; o con una máquina agitadora - disolvedora, entonces se establece muy rápidamente un gel ópticamente más puro, más bonito y más transparente. En uno de tales geles la contaminación tiene lugar de manera esencialmente más lenta que en un líquido.

A continuación, el procedimiento para la solubilización y estabilización de una sustancia activa es explicado todavía con más detalle: Se muestra que se establece una diferencia si i) se añade goma arábica solamente a una fase acuosa y luego se mezcla con ésta una sustancia activa (con la esperanza de que mediante una homogeneización de la mezcla, la misma sea protegida y estabilizada), o ii) el contacto entre la goma arábica y la sustancia activa se lleva a cabo de una manera deliberada. Sin sentirse vinculado a ninguna teoría, se considera como especialmente importante el hecho de que la goma arábica y la sustancia activa que se ha de tratar se fusionen sobre una base molecular. En el caso de una sencilla mezclado de acuerdo con i) permanece el efecto de la solubilización, del dispersamiento y de la estabilización en el caso de meramente algunos tantos por ciento de la sustancia activa añadida. Cuando la goma arábica no está impurificada con disolventes, entonces se vuelve líquida a la temperatura ambiente. Se muestra que la mayor parte de las sustancias activas lipófilas e hidrófilas forman una fase homogénea con la goma arábica. Sin querer vincularse a ninguna teoría, este modo de realizar la solubilización (en el que la goma arábica se reúne sobre una base molecular o casi molecular con la(s) sustancia(s) activa(s) que se ha(n) de solubilizar) se considera como un elemento importante para el mejoramiento de las relaciones entre la goma arábica y la sustancia activa. Como resultado, se puede envolver mucha cantidad de sustancia activa con mucha menos cantidad de goma arábica. Para que se repriman también los efectos secundarios de las sustancias auxiliares, entonces las tales se añaden frecuentemente en un exceso desde grande hasta muy grande a la sustancia activa propiamente dicha.

En un quinto aspecto el invento se refiere a un procedimiento para la producción de un producto tal como aquí se ha descrito, que está caracterizado porque un concentrado previo para emulsión / una solución micelar se mezcla, tal como aquí se ha descrito, con otros componentes del producto. La adición del concentrado previo para emulsión puede efectuarse en diferentes etapas durante la producción del producto. La incorporación y la distribución de un concentrado previo para emulsión en el producto pueden efectuarse de acuerdo con métodos conocidos y con aparatos presentes y existentes. Esta flexibilidad es considerada como una ventaja. En el caso de la producción de bebidas, ésta puede ser p.ej. el último paso de la producción. Por lo general, unas consideraciones técnicas de producción al realizar la elección de un apropiado procedimiento de producción para el producto, desempeñan un cometido superior. Aun cuando las micelas y los concentrados previos para emulsión de éstas son térmicamente estables de acuerdo con este invento, se ha manifestado como ventajoso no someter al concentrado previo para emulsión, durante un período de tiempo prolongado, a unas altas temperaturas.

Los Ejemplos representados s continuación deben de ilustrar aun más el invento, sin constituir ninguna restricción.

1. Concentrado previo para emulsión: Se disponen previamente 200 g de goma arábica, se mezclan con 200 g de PEG 400 y se homogeneizan a 40°C. Una suspensión de 20 g de CoQ10 (ubiquinona) en 200 g de agua se calienta a 40°C y se añade a lo largo de un período de tiempo de 10 min mediando enérgica agitación. A continuación, la mezcla obtenida se cubre con 380 g de agua a una temperatura de 50°C. La mezcla de reacción obtenida es transparente después de un enfriamiento y una desgasificación y muestra un líquido transparente de color amarillo dorado.

2. Producción de un producto: 1 g de una solución procedente de la reacción precedente se añade a 500 g de una bebida comercial (limonada de la marca Actilife Q10), y se agita brevemente. No se puede comprobar ninguna modificación del sabor. El producto no se modifica en el transcurso de 180 días. Los procesos de envejecimiento fueron confirmados por un envejecimiento acelerado por la luz y/o por un envejecimiento térmico con una subsiguiente HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento).

3. Comparación de la estabilidad: La coenzima Q10, con el procedimiento de solubilización que precedentemente se ha descrito se sometió en una solución micelar mediando agitación en un vaso de precipitados en un curso de dilución que se duplicaba en cada caso con H₂O. En este caso, antes de la siguiente dilución, cada vez en el caso de una muestra, se midió mediante un microscopio el tamaño en promedio de 50 nm y se examinaron en cuanto a la rotura de la envoltura micelar. Los valores presentados en la Figura 1 se refieren en cada caso a la concentración de la sustancia activa micelizada en el fluido del entorno. La Fig. 1 muestra una solución micelar conforme al invento con 2 % de la coenzima Q10 a un pH neutro; la Fig. 2 muestra, en comparación con aquella, una emulsión que contiene componentes idénticos pero que se ha producido de acuerdo con un procedimiento clásico, asimismo a un pH neutro. Para la solución micelar conforme al invento, los valores de la Fig. 1 incluso después de una disminución del valor del pH, permanecen idénticos en 1,5, mientras que la emulsión clásica, ya en el caso de un pH de 6,8, precipita en un 100 %.

Estos resultados muestran que las soluciones micelares producidas de acuerdo con el procedimiento conforme al invento, en comparación con procedimientos clásicos de emulsionamiento, proporcionan unos productos que son esencialmente más estables frente a la dilución y la disminución del pH.

REIVINDICACIONES

1. Composición en la forma de micelas con un diámetro de 2 - 300 nm, que contiene
 - i) una o varias sustancias activas con una solubilidad en agua que en cada caso es menor que 1 g/l, seleccionada(s) entre el conjunto de las sustancias aditivas para alimentos, las sustancias activas farmacéuticas, las sustancias activas cosméticas y las sustancias activas para plantas;
 - ii) goma arábica;
 - iii) una o varias sustancias auxiliares seleccionada(s) entre el conjunto de los polioles.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene una sustancia activa.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sustancia activa es la coenzima Q10.
4. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sustancia activa es la vitamina E.
5. Composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sustancia activa es una insulina.
6. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sustancia activa está seleccionada entre el conjunto que comprende i) ácidos grasos omega-3 y/o ácidos grasos omega-6; y/o ii) flavonoides; y/o iii) carotinoides.
7. Composición de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, en la que la relación de la(s) sustancia(s) activa(s) a la goma arábica está situada en el intervalo de 20 : 1 a 1 : 10 % en masa.
8. Concentrado previo para emulsión que contiene a) una fase lipófila, la cual a su vez contiene una composición de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, y b) una fase acuosa, en el que la relación de la fase lipófila a la fase acuosa está situada en el intervalo de 1 : 10 a 1 : 0,5.
9. Solución micelar que contiene a) una fase lipófila, la cual a su vez contiene una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7, y b) una fase acuosa, en la que la relación de la fase lipófila a la fase acuosa está situada en el intervalo de 1 : 10 a 1 : 0,5.
10. Procedimiento para la producción de un concentrado previo para emulsión de acuerdo con la reivindicación 8 o de una solución micelar de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende los pasos de:
 - i) producción de una fase homogénea o bien por fusión de la goma arábica a 40 - 60°C o por disolución de la goma arábica en una o varias sustancias auxiliares a 0 - 60°C,
 - ii) una adición dosificada de una sustancia activa, que eventualmente está dispersada en una fase acuosa, a la fase homogénea agitada,
 - i) eventualmente otra adición de una fase acuosa a la resultante mezcla de reacción agitada, siendo añadida una fase acuosa en el caso de por lo menos uno de los pasos de la reacción y
 - siendo la temperatura de la sustancia activa, que eventualmente está dispersada en agua, +/- 10°C de la de la fase homogénea.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque la fase acuosa se compone de agua.
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque las sustancias auxiliares se seleccionan entre el conjunto de los polioles.
13. Producto tomado del conjunto de los alimentos, los cosméticos, los agentes farmacéuticos y los agentes fitoprotectores, que contiene una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 7 o un concentrado previo para emulsión de acuerdo con la reivindicación 8 o una solución micelar de acuerdo con la reivindicación 9.
14. Producto de acuerdo con la reivindicación 13, tomado del conjunto de los alimentos, que contiene la coenzima Q10, o tomado del conjunto de los agentes farmacéuticos, que contiene una insulina.
15. Procedimiento para la producción de un producto de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, caracterizado porque un concentrado previo para emulsión de acuerdo con la reivindicación 8 se mezcla con otros componentes del producto.

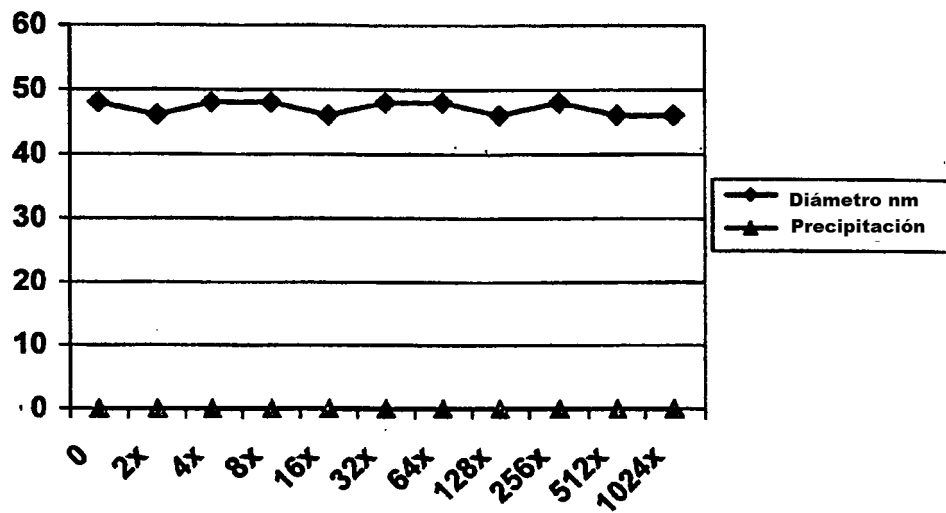


Fig. 1

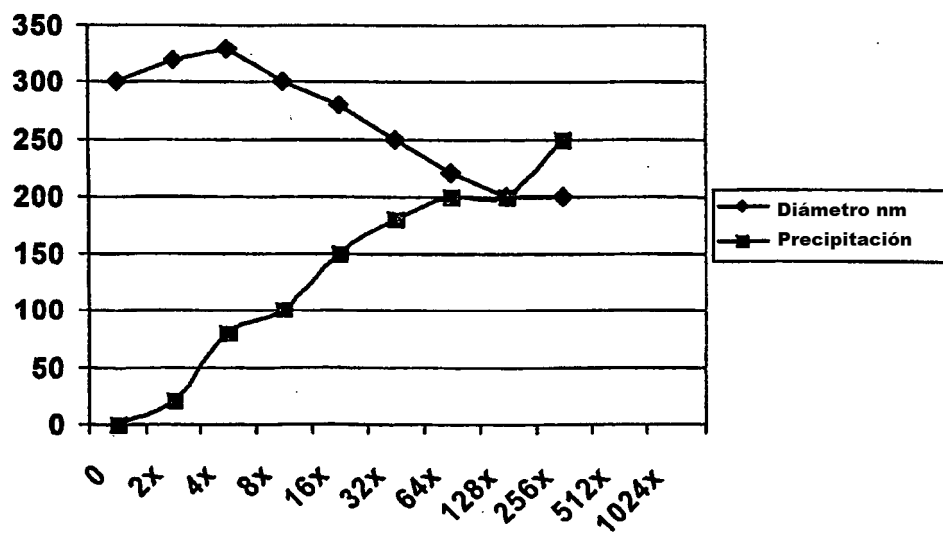


Fig. 2