

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 577**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06792448 .0**

96 Fecha de presentación: **15.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1861075**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **Formulaciones granulares revestidas**

30 Prioridad:
23.03.2005 IT MI20050485

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.07.2012

73 Titular/es:
**Graal S.r.l.
Via Biancamano, 7
20052 Monza, IT**

72 Inventor/es:
**SENECI, Alessandro;
GIOVANNONE, Daniele y
ZIO, Cesare**

74 Agente/Representante:
Morales Durán, Carmen

ES 2 384 577 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones granuladas revestidas

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, dietéticas y/o alimenticias, preferentemente en forma de gránulos y/o microgránulos, que se caracterizan por estar completamente revestidas de manera que se encuentran protegidas de forma simultánea frente a los agentes atmosféricos (luz, humedad, oxígeno, etc.), frente a las interacciones degenerativas debidas al contacto físico con otros componentes presentes en la misma formulación y frente a la acción de los jugos gástricos (liberación controlada en diferentes secciones del tracto digestivo (dirección)) y de manera que ejerzan un efecto de barrera en presencia de cualesquiera sabores no deseados y/o olores del componente activo presente en las mismas.

15 Las formulaciones granuladas de la invención se usan por medio de administración oral de uno o más componentes activos revestidos con grasas hidrogenadas fundidas, añadiéndose las últimas, si se desea, junto con tensioactivos miscibles con las mismas, y aplicándose de manera repetida. Además, se pueden añadir colorantes, pigmentos, opacificantes, compuestos aromatizantes y edulcorantes a las grasas.

20 En particular, la preparación de los gránulos de la invención, revestidos con una o más grasas vegetales hidrogenadas de bajo punto de fusión, ha surgido inicialmente a partir de la necesidad de desarrollar una forma apropiada para proteger un producto, designado para administración oral, que es particularmente sensible a los agentes anteriormente mencionados además de estar caracterizado por propiedades organolépticas no deseadas y particularmente agresivas tal como S-adenosilmetionina (SAM) y/o sus sales y/o sus combinaciones usadas en la actualidad en las preparaciones farmacéuticas.

25 En la técnica anterior, el revestimiento para las formulaciones orales sólidas, y en particular los polvos y los gránulos, se lleva a cabo por medio de sustancias hidrófobas o hidrófilas (ceras, aceites, polímeros de ácido metacrílico o polímeros naturales, celulosa, goma laca, etc.) usando sistemas tradicionales de lecho fluido (microencapsulado, etc.) en una cazoleta de mezcla (revestimiento de película de comprimidos, pellas, cápsulas, etc.) o en un granulador con rotor de lecho fluido (pulverización tangencial) en el que los parámetros de proceso (temperatura, caudal, volumen de entrada de aire, etc.) requieren un control estricto (Ryushi Sekkei and Seizai Gijutsu, Yakugyo Jihosha, pp. 130-132, 30 de octubre de 1994).

35 Dichas etapas de trabajo habituales hacen posible preparar formulaciones gastrointestinales que se caracterizan por características de liberación que permiten la reabsorción del componente activo en los puntos definidos del organismo, en los que dicho componente activo muestra su principal efecto terapéutico.

Los métodos habitualmente conocidos para la preparación de formulaciones farmacéuticas revestidas y/o formulaciones dietéticas de liberación controlada se describen a continuación:

- 40 a) mezclar el componente activo y los excipientes con grasas de varios tipos y comprimir la mezcla final; los comprimidos resultantes permiten una liberación prolongada de los componentes activos presentes en la misma hacia el interior del organismo; el presente método se describe en el documento EP 1225876, que se incorpora por referencia en el presente documento;
- 45 b) cubrir las mezclas de componentes activos en un lecho fluido con ceras de bajo punto de fusión; el presente método se describe en el documento WO 97/03656, que se incorpora por referencia en el presente documento;
- c) revestir los comprimidos con lacas gastrointestinales (etil celulosa, acetofalato de celulosa, goma laca, etc.) y su revestimiento superficial final con azúcares;
- d) comprimidos con retardadores; estos son núcleos de azúcar sobre los cuales se dispersa el componente activo, seguido de un revestimiento protector de laca funcional;
- 50 e) comprimidos en los cuales se dispersan retardadores de tal forma que parte del componente activo se encuentra presente en los retardadores gastrointestinales y parte en el comprimido dispersable en agua.

55 En general, estas son formulaciones en las que el efecto actual de controlar la liberación del componente activo está basada en el uso de excipientes y/o adyuvantes externos al organismo, bien humanos o animales, en un intento de controlar la reabsorción del componente activo que tiene lugar de acuerdo con sus cinéticas particulares, sin tener en cuenta los procesos digestivos fisiológicos normales. Con frecuencia, el uso de dichas sustancias no resulta muy deseable ya que no se obtiene la reabsorción del componente activo de acuerdo con un perfil cinético que se encuentre lo más próximo posible a procesos digestivos normales en el hombre y/o en un animal.

60 Por consiguiente, los métodos habituales anteriormente mencionados se encuentra limitados por el hecho de que no deben estar presentes los excipientes usados en porcentajes elevados ya que presentan características "no fisiológicas" o perfiles de reabsorción cinéticos que difieren en gran medida de los perfiles fisiológicos del hombre y/o de un animal.

Además, los métodos habituales no son capaces de solucionar las dificultades de formulación que con frecuencia caracterizan de forma simultánea a un único componente activo, haciéndolo difícil de procesar, tal como, por ejemplo, su naturaleza higroscópica considerable, su facilidad de oxidación al aire, su pobre apetibilidad y su considerable inestabilidad tras el contacto con otras sustancias.

5 Además de eso, el uso de los métodos de formulación anteriormente mencionados con frecuencia se encuentra limitado al hecho de que muchos de ellos requieren tiempos de preparación prolongados y/o maquinaria costosa y bastante voluminosa.

10 Actualmente, se ha encontrado una nueva formulación gastrointestinal en forma de gránulos y/o microgránulos revestidos con una grasa vegetal hidrogenada que presenta un bajo punto de fusión y constituye el objeto de la presente invención.

15 Los gránulos que consisten en uno o más componentes activos se obtienen inicialmente por medio de métodos de granulado normal y, si se desea, se pueden mezclar con uno o más excipientes habituales y/o adyuvantes farmacológicamente inertes en el presente campo en forma de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, etc., y resulta deseado para la administración de baja dosificación de los componentes activos. Dichos excipientes y/o adyuvantes se pueden añadir en cantidades de entre 2 y 10 % en peso, preferentemente entre 3 y 5 % en peso.

20 Posteriormente, se aplica la grasa, fundida, sobre los gránulos iniciales del componente activo en mezcladores de polvo de tipo de husillo rotatorio equipados con álabes que rompen los conglomerados, adoptando todas las medidas necesarias para evitar la formación de conglomerados oleosos y de mezclas.

25 Si se desea, es posible añadir, a la grasa, con el fin de controlar mejor la mecánica de liberación en el tracto digestivo, tensioactivos que se sean miscibles con las mismas de manera homogénea en la fase líquida.

Además, para garantizar la funcionalidad posterior del producto final, se pueden añadir materiales que dependen del pH a los gránulos.

30 Finalmente, es posible usar anti-adhesivos tales como, por ejemplo, sílice, talco, estearato de magnesio, etc.

Las grasas vegetales hidrogenadas usadas en la invención se caracterizan por ser de bajo punto de fusión, concretamente presentan un punto de fusión de entre 30 °C y 100 °C, preferentemente entre 50 °C y 80 °C.

35 Ejemplos de grasas vegetales apropiadas para la presente invención incluyen: behenatos de mono-, di- o triglicerilo, palmitoestearato de glicerilo, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, ceras tales como, por ejemplo, cera de cannuba y cera de abeja, manteca de coco, etc.

40 En particular, se usan ácidos grasos hidrogenados o sus mezclas que presentan cadenas de 14 a 22 átomos de carbono en las formulaciones de la invención.

45 Los tensioactivos que se pueden añadir, si se desea, se caracterizan por ser miscibles de manera homogénea con la fase de grasa fundida. Ejemplos de dichos tensioactivos incluyen: polisorbatos en general, poloxámeros, di- y trietanolamina, monoestearato de glicerilo, etc. En particular, en la presente invención resulta posible usar lecitina de soja y polisorbatos 60, 65 y 80 en concentraciones que varían de 0,1 % a 10 % en peso, más frecuentemente de 0,5 % a 5,0 %.

50 Las sustancias dependientes de pH que se pueden añadir, si se desea, en la etapa final de mezcla son polvos que se pueden dispersar en las grasas fundidas tales como: Eudragit L100-55, acetofalato de celulosa, amidas que de manera ventajosa están modificadas. En particular, en la presente invención es posible usar diferentes sales de goma laca o goma laca alcohólicas e hidroxipropilmetilcelulosa (metocel).

Se usan las grasas vegetales hidrogenadas en un porcentaje de entre 10 % y 50 % en peso, preferentemente de entre 20 % y 40 % en peso, con respecto al peso de la formulación.

55 El componente activo presente en las formulaciones granulares de la presente invención es S-adenosilmetionina (SAME) o sus sales establecidas en la práctica farmacéutica y/o en sus mezclas.

60 Las sales usadas farmacéuticamente de SAME de la presente invención se pueden escoger entre: disulfato, ditosilato, para-toluensulfonato, 1,4-butanodisulfonato y/o hexametanosulfonato.

El componente activo o los componentes se encuentran presentes en las formulaciones granulares de la presente invención en un porcentaje que varía de 50 % a 90 % en peso de la formulación, preferentemente de 60 % a 80 %.

65 Por tanto, uno de los objetivos principales de la presente invención viene representado por una formulación granular basada en gránulos formada por un núcleo que consiste esencialmente en al menos un componente activo o una de sus sales aceptables farmacéuticamente en una cantidad de entre 50 % y 90 % en peso de la formulación, y por un

revestimiento externo que consiste esencialmente en grasas vegetales hidrogenadas en una cantidad de entre 10 % y 50 % en peso de la formulación.

Preferentemente, los componentes activos usados son componentes no apetecibles, higroscópicos, oxidables y/o fotosensibles y activos. En particular, para los fines de la presente invención, se entiende que el término "higroscópico" significa un componente activo que es capaz de absorber rápidamente una cantidad de agua de entre 3 % y 40 % en peso y además, en el caso de los productos "delicuescentes", normalmente se caracterizan, tras una exposición de corta duración al aire ambiente en climas moderados, por niveles de humedad que varían de 50 % a 75 % y por temperaturas dentro del intervalo de 20 ° a 35 °C.

Además, para los fines de la presente invención, se entiende que la expresión "consiste esencialmente en" significa que la formulación granular puede contener, además del componente activo y de las grasas vegetales hidrogenadas, cantidades mínimas (que no superan 10 % del peso de la formulación) de excipientes y/o de adyuvantes compatibles farmacéuticamente.

Una aplicación particular de la formulación granular de la presente invención es que permite la administración a animales vivos de componentes activos para uso veterinario, tal como, por ejemplo, SAME, la mezcla con el alimento, evitando que el componente activo se modifique por contacto con el alimento o mediante exposición a agentes atmosféricos, o que sea rechazado por el animal debido a su escasa apetibilidad. Por tanto, un segundo objeto de la presente invención es el uso de la formulación granular anteriormente mencionada para la preparación de mezclas prescritas para uso veterinario.

Además, otro objeto de la presente invención es un proceso para la producción de los gránulos gastrointestinales revestidos descritos anteriormente. En dicho proceso, se usan los materiales de partida en forma de polvos con un amplio rango de tamaños de partícula; en las primeras etapas del proceso, se someten los polvos a un proceso de formación de gránulos en el que los gránulos se caracterizan por tener un tamaño medio de partícula de entre 250 y 3000 μ , en particular, de entre 250 y 1000 μ .

En particular, el proceso de acuerdo con la invención comprende las siguientes etapas:

1ª etapa: formación de un granulado por medio de mezcla de acuerdo con métodos conocidos; en particular, se forma el granulado, por ejemplo, mediante compactación de mezclas de polvo por medio de compresión (máquinas de compresión, compactadores y similares).

2ª etapa: ruptura de los pedazos existentes entre los gránulos de tamaños entre 250 y 3000 μ , más preferentemente entre 500 y 1000 μ . Se pueden obtener las dimensiones deseadas usando mallas o placas con orificios controlados (granuladores vibratorios de Viani, Manes u otro tipo).

3ª etapa: tamizado del granulado producido, con el fin de eliminar los finos (por debajo de 250 μ), escogiendo la fracción deseada.

4ª etapa: introducción del granulado escogido en el interior de mezcladores apropiados (de tipo Diosna, etc.), preferentemente en el interior de mezcladores de husillo rotatorio y, más preferentemente, mezcladores de tipo SAGA con dimensiones tales que sean capaces de contener entre 100 y 1000 kg de producto, preferentemente entre 200 y 500 kg. El mezclador debe tener temperatura regulada, de manera que se garantice la operación a temperatura constante durante todo el proceso.

5ª etapa: revestir el granulado con una grasa hidrogenada fundida, si se desea, con la adición de tensioactivos miscibles en un líquido oleoso. La adición del fundido se lleva a cabo de manera continua por medio de una bomba peristáltica, preferentemente por medio de un atomizador sin aire a un caudal de entre 50 y 2000 g/min, preferentemente entre 200 y 1000 g/min. La temperatura de la masa a revestir se encuentra entre 20° y 60 °C, preferentemente entre 35° y 55 °C.

6ª etapa: si se desea, revestir el granulado obtenido en la etapa 5 con sustancias pulverulentas dependientes de pH, usando de nuevo el mezclador previamente escogido. Se añaden estas sustancias en cantidades de entre 2 % y 10 % en peso, preferentemente entre 3 % y 5 %.

7ª etapa: separar, por ejemplo sobre un tamiz de agitación, cualesquiera conglomerados que se puedan haber formado durante el revestimiento.

En la preparación del granulado de acuerdo con las etapas 1 y 2, es posible englobar el uso de excipientes habituales y/o adyuvantes en forma de diluyentes, aglutinantes y lubricantes tales como, por ejemplo, amidas, manitol, celulosa, etc., preferentemente sílice precipitada y estearato de magnesio.

Después de las etapas 5 y 6, se puede mezclar el granulado, si se desea, con un lubricante u otro anti-adhesivo apropiado tal como, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, etc., preferentemente sílice precipitada y dióxido de titanio. Los anti-adhesivos posibles se usan en un porcentaje de entre 1 % y 10 % en peso, preferentemente entre 2 % y 5 %. Las dimensiones de las partículas de lubricantes corresponden a los lubricantes estándar disponibles comercialmente (de 0,001 a 75 μ).

Se proporcionan los siguientes ejemplos con el fin de ilustrar mejor la presente memoria descriptiva sin, no obstante, limitar su alcance.

Ejemplo 1

SAMe microgranular protegido

- 5 La preparación del presente granulado se justifica por medio de las características físicas particulares del componente activo y de su elevada inestabilidad al aire (debido a su delicuescencia e inestabilidad térmica). Estas características lo hacen difícil de manipular y extremadamente sensible a las condiciones ambientales en las cuales es procesado.
- 10 Se determinó la naturaleza higroscópica del material de partida de SAMe (s.m.) como incremento del peso, con respecto al tiempo cero, siendo el contenido relativo proporcionado en p.a.:

Días de exposición a HR de 75 % y 20 °C	T= 0 2,00 g	% de SAMe iónico T(=) = 52,1	% de adenina + adenosina T(=) = 0,4	% de MTA T(=) = 0,6	% de agua (KF) T(=) = 1,5
1	2,40 g	51,1	1,3	1,5	2,1
2	2,90 g	50,3	2,4	1,9	2,9
3	3,50 g	47,3	2,9	2,4	3,4
4	4,50 g	45,1	3,2	3,0	3,8

- 15 Como se muestra por medio de los datos de la tabla, SAMe es una sustancia de elevada naturaleza higroscópica y elevada inestabilidad. Composición:

A) Disulfato de SAMe p-toluensulfonato: 70,0 % en peso

B) Estearato de magnesio: 0,5 % en peso

C) Sílice precipitada: 2,0 % en peso

- 20 D) Grasa vegetal hidrogenada: 27,5 % en peso de Componentes A, B y parte del componente C se mezclan en un mezclador de husillo rotatorio SAGA durante 15 minutos.

- 25 Se introduce la mezcla preparada de este modo en una máquina de compresión para comprimidos Ronchi equipada con una tolva de alimentación forzada. Se equipa la máquina con moldes para el conformado de comprimidos que presentan un diámetro de 25 mm. Esto produce pedazos que presentan una dureza de 25/30 kp. Al final de la etapa de precompresión, se introducen los comprimidos en el interior de un granulador vibratorio de Viani equipado con una placa perforada que presenta orificios de 2 mm.

- 30 El granulado obtenido se separa de sus fracciones más finas por medio de tamizado a través de un tamiz de agitación de Weston equipado con una malla de 0,5 mm.

- 35 El granulado escogido de este modo se introduce en el interior de un mezclador de polvo de SAGA equipado con un husillo rotatorio de alta velocidad y una camisa de refrigeración. Al tiempo que se continúa la agitación vigorosa de la carga de granulado, se añade grasa vegetal fundida a una temperatura de 70 °C usando un pista sin aire y una sistema de bombeo apropiado. Se debe mantener la temperatura del proceso en 45 °C ± 5 °C. Se pueden separar cualesquiera conglomerados pequeños que se pueden formar posteriormente por medio de tamizado con mallas de dimensiones apropiadas.

- 40 Resultados de los dos lotes de producción:

Lote granulado de SAMe protegido TRA 001

Contenido: 34,6 %

Humedad (KF): 1,34

Densidad de gránulos: 0,74 %

Tamaño de partícula: 500-2000 micras

Datos de estabilidad:

Disulfato de SAMe p- 33,10 %
toluenesulfonato:

Adenosina: 2,20 %

Metiltioadenosina (MTA): 2,40 %

Condiciones de ensayo de 1,5 g de gránulos de SAMe en 900 ml de agua destilada 37 ± 1 °C a 150 rpm.
disolución en agua (USP 711): Se filtran 20 microlitros directamente y se inyectan directamente en un HPLC

Horas	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0
% SAMe	10,5	27,9	52,7	68,9	78,4	85,3
% SAMe	10,1	26,7	50,8	66,6	75,4	84,7

ES 2 384 577 T3

% SAME	9,4	28,5	51,2	66,9	76,4	85,9
% SAME	9,7	25,9	52,3	69,4	75,9	86,5
% SAME	9,6	27,6	53,2	70,3	79,3	88,5
% SAME	10,3	25,8	49,9	67,8	80,5	91,3

ESTABILIDAD DEL PRODUCTO PROTEGIDO TRA001, CON RESPECTO AL MATERIAL DE PARTIDA (s.m.)				
	T = 0	T = 0	5 días a 53 °C	5 días a 53 °C
	s.m.	TRA001	s.m.	TRA001
% de contenido de SAME iónico	52,1	33,10	48,5	32,17
% de adenina + adenosina	0,4	0,5	3,85	2,20
% de MTA	0,6	0,6	3,45	2,40
% de agua (KF)	1,5	1,3	1,5	1,3
Aumento de la naturaleza higroscópica en % en peso	T = 0	T = 0	RH: 75 % t: 40 °C 1 día	RH: 75 % t: 40 °C 1 día
75 % HR a 40 °C	0,00	0,00	50 %	50 %

Lote granulado de SAME protegido TRA 002

Contenido: 35,5 %
 Humedad (KF): 1,44
 Densidad de granulado: 0,76 %
 Tamaño de partícula: 500-2000 micras
 Datos de estabilidad:
 Disulfato de SAME p- 33,60 %
 toluenesulfonato:
 Adenosina: 2,36 %
 Metiltioadenosina (MTA): 2,72 %
 Condiciones de ensayo de 1,5 g de gránulos de SAME en 900 ml de agua destilada 37 ± 1 °C a 150 rpm.
 disolución en agua (USP 711): Se toman 20 microlitros y se filtran y se inyectan directamente en el HPLC.

5

Horas	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0
% SAME	11,2	25,9	50,7	65,4	77,3	83,3
% SAME	10,3	26,2	50,2	63,2	74,5	84,4
% SAME	10,4	24,5	51,8	65,9	72,4	83,1
% SAME	9,3	23,9	49,3	66,4	75,9	82,1
% SAME	10,6	26,6	48,2	64,2	77,3	85,8
% SAME	10,9	25,2	49,9	67,3	79,3	81,3

ESTABILIDAD DEL PRODUCTO PROTEGIDO TRA002, CON RESPECTO AL MATERIAL DE PARTIDA (s.m.)				
	T = 0	T = 0	5 días a 53 °C	5 días a 53 °C
	s.m.	TRA002	s.m.	TRA002
% de contenido de SAME iónico	52,4	33,60	47,3	32,54
% de adenina + adenosina	0,6	0,4	3,54	2,36
% de MTA	0,3	0,5	3,87	2,72
% de agua (KF)	1,6	1,3	1,5	1,2
Aumento de la naturaleza higroscópica en % en peso	T = 0	T = 0	1 día a 75 % de HR y 40 °C	1 día a 75 % de HR y 40 °C
75 % HR a 40 °C	0,00	0,00	50 %	5 %

Ejemplo 2

10 Cloruro de magnesio hexahidratado

Formulación:

15 Cloruro de magnesio hexahidratado: 70 % en peso
 Sílice precipitada: 2 % en peso
 Grasa vegetal hidrogenada: 28 % en peso

Para el proceso de producción, véase el Ejemplo 1

Ejemplo 3

5 Enzimas proteolíticas a añadir a la formulaciones de detergente:

Enzimas proteolíticas; 20 % en peso
 Manitol: 60 % en peso
 Grasa vegetal hidrogenada: 20 % en peso

10 Para el proceso de producción, véase el Ejemplo 1.

Ejemplo 4

15 Fermentos lácticos

Formulación:

20 Fermentos lácticos; 20 % en peso
 Manitol: 60 % en peso
 Grasa vegetal hidrogenada: 20 % en peso

Ejemplo 5

25 Amino ácidos en general y creatina en particular

Formulación

30 Creatina: 40 % en peso
 Lactosa: 30 % en peso
 Estearato de magnesio: 1 % en peso
 Sílice coloidal: 1 % en peso
 Grasa vegetal hidrogenada: 28 % en peso

35 Para el proceso de producción, véase el Ejemplo 1

Ejemplo 6

Mezclas de amino ácidos ramificados

40 Formulación:

L-leucina	25 % en peso
L-valina	10 % en peso
L-isoleucina	10 % en peso
Celulosa microcristalina	15 % en peso
Maltodextrina	10 % en peso
Estearato de magnesio	2,5 % en peso
Talco	2,5 % en peso
Grasa vegetal hidrogenada	25 % en peso

Para el proceso de producción, véase el Ejemplo 1

45 **Ejemplo 7**

Arginina

Formulación

50

L-arginina	50 % en peso
Manitol	10 % en peso
Celulosa microcristalina	10 % en peso
Lactosa	10 % en peso
Estearato de magnesio	1 % en peso
Sílice coloidal	1 % en peso
Grasa vegetal hidrogenada	18 % en peso

Para el proceso de producción, véase el Ejemplo 1

Ejemplo 8

5 Antioxidantes en general

HADH, como todos los antioxidantes y componentes activos de los ejemplos anteriores, también es una sustancia altamente higroscópica y fotosensible.

10 Se determinó la naturaleza higroscópica y la fotosensibilidad del material de partida NADH (s.m.) en forma de aumento de peso, con respecto al tiempo cero, proporcionándose el contenido relativo en p.a.:

Para el proceso de producción, véase el Ejemplo 1.

15

Días de exposición a HR ligera: 75 % t: 20 °C	T= 0 2,00 g	T=0 contenido de NADH 98,4 %	T=0 NAD + impureza 0,55 %	T=0 Agua (KF) 1,2 %
1	2,20 g	97,9	1,21	1,82
2	2,40 g	97,3	1,55	1,91
3	2,50 g	96,0	2,89	2,44
4	2,80 g	95,5	3,45	2,86

Resultados:

Granulado de NADH protegido:

20 Formulación:

NADH	10 % en peso
Manitol	45 % en peso
Celulosa microcristalina	10 % en peso
Carbonato de calcio	10 % en peso
Sílice coloidal	1,5 % en peso
Estearato de magnesio	0,5 % en peso
Dióxido de titanio	3,0 % en peso

Grasa vegetal hidrogenada 20 % en peso.

25 Resultados de dos lotes de producción:

Lote TRB 001 de granulado de NADH protegido.

Contenido:	10,2 %
Humedad (KF):	1,56
Densidad de granulado:	0,81 %
Tamaño de partícula:	500-2000 micras

30 El producto obtenido de este modo es mucho menos higroscópico, menos fotosensible y mucho más estable frente a los agentes atmosféricos.

ESTABILIDAD DEL PRODUCTO PROTEGIDO TRB001, CON RESPECTO AL MATERIAL DE PARTIDA				
	T = 0	T = 0	5 días a 53 °C	5 días a 53 °C
	Material de partida	TRB001	Material de partida	TRB001
contenido de NADH %100,1	100,1	10,2	98,4	10,1
contenido 0,5de NAD+ %1,3	0,5	0,6	2,3	0,8
% de agua (KF)	1,3	1,1	1,5	1,2
Exposición al aire de 5,0 g	contenido de NADH HPLC			
Días:	1,0	2,0	4,0	7,0

ES 2 384 577 T3

Granulado protegido	10,2	10,2	10,1	10,1
Material de partida	100,0	98,0	91,0	89,1

Ensayo de disolución en agua (USP 711)

- 5 Condiciones: 1,5 g de gránulos de NADH en 900 ml de una disolución de HCl 0,1 M pH 1,0 durante una hora, 900 ml de bicarbonato de sodio de pH 8,5 que contenía 1,5 % de lauril sulfato de sodio durante las 7 horas restantes, todos regulados a una temperatura de 37 ± 1 °C a 100 rpm. Se toman 20 microlitros y se filtran y se inyectan directamente al interior de un HPLC.

Horas	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0	7,0	8,0
% NADH	8,9	36,3	44,8	56,4	63,2	69,3	77,9
% NADH	9,0	35,2	48,7	54,4	62,1	70,3	78,7
% NADH	8,6	37,4	46,8	53,8	63,2	71,2	80,3
% NADH	10,4	36,7	48,3	53,2	60,1	72,1	79,3
% NADH	9,6	35,9	45,7	54,7	65,3	70,3	81,2
% NADH	9,9	36,0	47,2	55,3	66,3	73,2	80,3

Lote TRB002 granulado de NADH protegido (misma formulación)

10

Contenido: 10,5 %
 Humedad (KF): 1,73 %
 Densidad de granulado: 0,83
 Intervalo de tamaño de partícula: 500-2000 micras

5 g expuesto al aire	Días 1,0	Días 2,0	Días 4,0	Días 7,0
	contenido de NADH HPLC	contenido de NADH HPLC	contenido de NADH HPLC	contenido de NADH HPLC
Granulado protegido	10,5	10,4	10,5	10,3
Material de partida	10,2	9,9	9,2	8,3

Ensayo de disolución en agua (USP 711)

- 15 Condiciones: 1,5 g de gránulos de NADH en 900 ml de una disolución de HCl 0,1 M pH 1,0 durante una hora, 900 ml de bicarbonato de sodio de pH 8,5 que contenía 1,5 % de lauril sulfato de sodio durante las 7 horas restantes, todos regulados a una temperatura de 37 ± 1 °C a 100 rpm. Se toman 20 microlitros y se filtran y se inyectan directamente al interior de un HPLC.

Horas	1,0	2,0	3,0	4,0	6,0	7,0	8,0
% NADH	8,1	37,3	46,8	58,9	66,2	74,3	83,9
% NADH	9,1	38,7	49,7	57,7	68,6	75,7	84,7
% NADH	8,2	39,4	50,8	58,8	68,5	77,5	85,3
% NADH	10,4	38,7	50,2	56,7	67,1	76,1	84,4
% NADH	10,6	37,9	47,7	58,7	69,3	77,5	85,6
% NADH	10,9	38,0	49,5	59,7	67,3	75,2	87,4

Ejemplo 9

20

GSH (glutaciona reducida)

Formulación:

GSH 50 % en peso
 Behenato de glicerilo 5,0 % en peso
 Celulosa microcristalina 10 % en peso
 Manitol 12,5 % en peso
 Sílice coloidal 2,0 % en peso
 Estearato de magnesio 0,5 % en peso
 Grasa vegetal hidrogenada 20,0 % en peso

- 25 Para el proceso de producción, véase el Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación granular basada en gránulos formados por medio de un núcleo interno que consiste esencialmente en al menos una sal de SAME escogida entre ditosilato de disulfato, para-toluensulfonato de disulfato, 1,4-butanodisulfonato y/o hexametanosulfonato en una cantidad de entre 50 % y 90 % en peso de la formulación, y por un revestimiento externo que consiste esencialmente en grasas vegetales hidrogenadas en cantidades de entre 20 % y 40 % en peso de la formulación.
- 10 2. La formulación granular de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho componente activo se encuentra presente en una cantidad de entre 60 % y 80 % en peso.
- 15 3. La formulación granular de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha sal de SAME no es apetecible, es higroscópica, oxidable y/o fotosensible.
- 20 4. La formulación granular de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las grasas vegetales hidrogenadas se escogen entre: behenatos de mono-, di- y triglicerilo, palmitoestearato de glicerilo, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos y/o ceras.
- 25 5. La formulación granular de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las grasas vegetales hidrogenadas presentan un punto de fusión de entre 30 °C y 100 °C.
- 30 6. La formulación granular de acuerdo con la reivindicación 5, en la que las grasas vegetales hidrogenadas presentan un punto de fusión de entre 50 °C y 80 °C.
- 35 7. La formulación granular de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las grasas vegetales hidrogenadas son ácidos grasos hidrogenados o sus mezclas que presentan cadenas de 14 a 22 átomos de carbono.
- 40 8. La formulación granular de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los gránulos presentan un tamaño de partícula de entre 250 y 3000 μ .
9. La formulación granular de acuerdo con la reivindicación 8, en la que los gránulos presentan un tamaño de partícula entre 250 y 1000 μ .
10. La formulación granular de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque contiene excipientes aceptables farmacéuticamente y/o adyuvantes en una cantidad de entre 2% y 10 %, en relación al peso de la formulación.
11. La formulación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dichos excipientes y/o adyuvantes se encuentran presentes en una cantidad de entre 3 % y 5 %, en relación al peso de la formulación.
12. Una mezcla para uso veterinario que contiene alimento y una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.