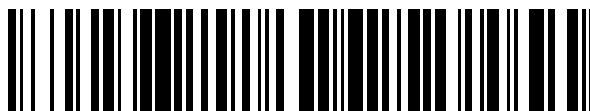


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 774**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2008** **E 08850366 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013** **EP 2219621**

54 Título: **Complejos trimoleculares y su uso en sistemas de administración de fármacos**

30 Prioridad:

12.11.2007 US 987377 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2014

73 Titular/es:

**PHARMACEUTICS INTERNATIONAL, INC.
(100.0%)
10819 GILROY ROAD
HUNT VALLEY, MD 21030, US**

72 Inventor/es:

**HASSAN, EMAELDIN y
GUMUDAVELLI, SRIDHAR**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 463 774 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

Complejos trimoleculares y su uso en sistemas de administración de fármacos

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 **[0001]** Esta solicitud de patente reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense nº 60/987.377 presentada el 12 de noviembre de 2007, que queda incorporada mediante referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 **[0002]** La administración de fármacos entérica es conocida por proteger el estómago de medicaciones instantáneas o proteger los contenidos de un producto farmacéutico del fluido gástrico de manera que el ingrediente activo se libere en el momento y ubicación deseados en el tracto gastrointestinal. Se describen diversas técnicas para la administración de fármacos entérica en las siguientes referencias: Patentes estadounidenses nº 5.330.759, 7.122.207, 4.462.839, 4.138.013, 7.094, 4.265.814, 5.330, 759, 6.685.962, 4.790.881 así como en la publicación de patente europea EP 1184033 A1, publicaciones de patente PCT WO 01/24780 A2, WO 98/50019 y WO 2004/030658 A1. Generalmente, estas técnicas se basan en el recubrimiento de perlas, comprimidos y/o cápsulas duras o blandas.

- 15 **[0003]** Las cápsulas de gel blandas son especialmente difíciles de recubrir y tienen un alto potencial de presentar defectos en el recubrimiento. Preferiblemente, se utilizan cápsulas blandas que no necesitan recubrimiento para la administración de fármacos entérica. Por ejemplo, WO 01/24780 A2 describe una cápsula de gelatina blanda con una cubierta hecha de una mezcla de gelatina y un polímero entérico en forma de sales alcalinas o ácido libre y un material de relleno de cápsula oleoso que contiene un derivado de bencimidazol. Se usan hidróxidos alcalinos o de amonio para disolver los polímeros entéricos. De modo similar, WO 2004/030658 A1 revela una pared de cápsula entérica para materiales de relleno hidrofílicos e hidrofóbicos.

- 25 **[0004]** Las técnicas descritas en WO 01/24789 y WO 2004/030658 A1 dependen principalmente del uso de hidróxidos alcalinos para preparar la masa de gel utilizada en la fabricación de la cubierta. El uso de hidróxidos alcalinos exige bien un paso adicional de neutralización o de evaporación de exceso de alcali para evitar el efecto degradante del alcali en el polímero entérico así como en la propia gelatina. Otros métodos están más limitados por la posibilidad de ser incompatibles con medicamentos ácido-lábiles que pueden ser afectados por el grupo carboxílico libre del polímero entérico. Se describe también una cubierta de cápsula no de gelatina en US 4.790.881 usando uno o más polímeros hidrofílicos en presencia de un bajo contenido de agua (5% al 25% del peso del polímero) donde dichos polímeros se encuentran en una solución dispersa a nivel molecular. Las masas de gel altamente viscosas exigen un dispositivo de inyección especial y aplicar una técnica de moldeo por presión cara y complicada.

- 35 **[0005]** Los complejos macromoleculares tradicionales son complejos principalmente iónicos y son normalmente rígidos, no elásticos y, en muchos casos, irreversibles. A menudo están hechos de dos polímeros que tienen normalmente cargas opuestas. Los complejos resultantes son precipitados insolubles en agua generalmente neutros. Puesto que el complejo precipitado es hidrofóbico (debido a la neutralización de la carga eléctrica y la ocultación de los grupos hidrofílicos), el uso de estos complejos poliméricos bimoleculares se limita a preparaciones de liberación controlada.

- 40 **[0006]** Las películas altamente elásticas no pueden producirse directamente a partir de complejos poliméricos bimoleculares. Los complejos de alginato-quitosano bimoleculares se usan en la fabricación de microesferas de liberación controlada. Los complejos poliméricos bimoleculares pueden usarse también para inmovilizar un polímero soluble en agua en una superficie polimérica o no polimérica, por ejemplo, la inmovilización con heparina mediante quitosano. En vista de estas limitaciones, los complejos poliméricos bimoleculares generalmente no son adecuados para su uso en la administración de fármacos entérica.

- 45 **[0007]** Por consiguiente, continúa existiendo una necesidad de sistemas de administración de fármacos que puedan usarse en formas de administración farmacéutica para controlar la ubicación en el tracto gastrointestinal (p.ej., el intestino delgado) donde se libera el ingrediente activo de la forma de dosificación.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

- 50 **[0008]** La invención proporciona un complejo trimolecular como se expone en las reivindicaciones que comprende: (a) un polímero soluble en agua; (b) un polímero insoluble en ácido; y (c) un aminoácido. El complejo trimolecular de la invención es útil en los sistemas de administración de fármacos, preferiblemente en los sistemas de administración de fármacos entéricos y más preferiblemente en formas de dosificación de cápsula blanda.

[0009] La invención proporciona además un complejo trimolecular que comprende gelatina, copolímeros de acrilato-metacrilato, y arginina donde la cantidad de copolímeros de acrilato-metacrilato es al menos aproximadamente 25% en peso de la cantidad de los copolímeros de acrilato-metacrilato y gelatina presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 **[0010]** La presente invención implica el uso de una molécula de enlace (o puente) que sea capaz de interactuar con dos polímeros para formar un complejo trimolecular. De manera ventajosa, los complejos trimoleculares según la invención son normalmente más hidrofílicos, más elásticos y pueden permanecer en solución para
10 moldear películas elásticas o cubiertas de cápsulas de manera más eficiente que los complejos bimoleculares. La resistencia mecánica de los complejos trimoleculares de la invención es mayor que la de los complejos bimoleculares.

[0011] Sin limitar la invención, se cree que los complejos trimoleculares poseen fuerzas de interacciones intramoleculares más fuertes debido a la flexibilidad aumentada de los complejos. La flexibilidad de complejos trimoleculares se ve aumentada en gran medida por la molécula de enlace que puede penetrar en los grupos
15 funcionales principales en ambas moléculas poliméricas, construyendo más enlaces de hidrógeno o iónicos que llevan a una estructura mejorada. Por el contrario, los complejos bimoleculares pueden no tener el mismo grado de interacción debido a la estereoquímica de las moléculas poliméricas que tiene movilidad molecular limitada, en relación con aquella de las moléculas pequeñas.

[0012] Los complejos trimoleculares de la presente invención presentan propiedades físicas superiores relativas a la resistencia y elasticidad que hace a los complejos útiles en la administración de fármacos y, en concreto, en
20 la administración de fármacos entérica. Por ejemplo, los complejos trimoleculares pueden usarse para generar barreras más elásticas y sencillas de fabricar para controlar la liberación de fármaco. También pueden presentarse en solución para proporcionar una mejora sinérgica en la viscosidad de suspensiones o geles a concentraciones menores.

[0013] El polímero soluble en agua, gelatina, útil en el complejo trimolecular de la invención es un polímero formador de película hidrofílico adecuado. La gelatina puede suministrarse en cualquier forma adecuada que
25 incluye, por ejemplo, 150 bloom, hueso encalado, tipo B.

[0014] El polímero insoluble en ácido adecuado para su uso en el complejo trimolecular incluye polímeros de ftalato como celulosa acetato ftalato, sales de ácido algínico como alginato de sodio y alginato de potasio, polimetacrilatos como copolímeros de ácido acrílico/ácido metacrílico (también denominados copolímeros de
30 acrilato-metacrilato), y mezclas de los mismos. El polímero insoluble en ácido puede ser una mezcla de dos o más polímeros adecuados. Los copolímeros de ácido acrílico/ácido metacrílico se suministran como un polvo bajo el nombre comercial de Eudragit® por Evonik Industries o como una dispersión acuosa al 30% bajo el nombre comercial Eastacryl® por Eastman Chemical Company. Preferiblemente, el polímero insoluble en ácido es un copolímero de ácido acrílico/ácido metacrílico.

[0015] La molécula puente (también llamada molécula de enlace) útil en el complejo trimolecular es un aminoácido. El aminoácido puede tener al menos dos grupos funcionales capaces de formar enlaces iónicos o de
35 hidrógeno y reacciona con el polímero soluble en agua y polímero insoluble en ácido para producir un complejo trimolecular adecuado para su uso en sistemas de administración entérica de fármacos. Más preferiblemente, el aminoácido es arginina, lisina o mezclas de los mismos, y más preferiblemente el aminoácido es arginina. El aminoácido está presente en cualquier cantidad adecuada para producir un complejo trimolecular.
40

[0016] En un modo de realización preferido de la invención, el polímero soluble en agua es gelatina, el polímero insoluble en ácido es un copolímero de ácido acrílico/ácido metacrílico y el aminoácido es arginina.

[0017] El complejo trimolecular de la invención puede contener de manera opcional un solvente acuoso. Puede usarse cualquier solvente acuoso adecuado incluyendo, por ejemplo, agua y soluciones alcalinas con un pH
45 superior a 7,0. Preferiblemente, el solvente acuoso es agua.

[0018] Un plastificante puede estar presente de manera opcional en el complejo trimolecular. Puede usarse cualquier plastificante adecuado en la invención incluyendo, por ejemplo, glicerina, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, ácido cítrico, ésteres de ácido cítrico (p.ej. trietilcitrate), y mezclas de los mismos. Preferiblemente,
50 el plastificante es glicerina, trietilcitrate o mezclas de los mismos. El plastificante puede estar presente en cualquier cantidad adecuada para permitir la preparación de complejo trimolecular que pueda usarse para formar un sistema de administración de fármaco que incluya un sistema de administración entérica de fármacos como, por ejemplo, cápsulas blandas.

[0019] La cantidad de polímero insoluble en ácido presente en el complejo trimolecular es generalmente de al

menos aproximadamente 25% del peso total del polímero insoluble en ácido y polímero soluble en agua. Preferiblemente, la cantidad de polímero insoluble en ácido es entre aproximadamente 25% y aproximadamente 35% del peso total del polímero insoluble en ácido y polímero soluble en agua.

[0020] Cuando el polímero insoluble en ácido son copolímeros de acrilato-metacrilato y el polímero soluble en agua es gelatina, la cantidad de copolímeros de acrilato-metacrilato es generalmente al menos aproximadamente un 25% del peso total de los copolímeros de acrilato-metacrilato y gelatina. Preferiblemente, la cantidad de copolímeros de acrilato-metacrilato es de entre aproximadamente 25% y aproximadamente 40% del peso total del polímero insoluble en ácido de copolímeros de acrilato-metacrilato y polímero soluble en agua.

[0021] Los complejos trimoleculares de la presente invención son útiles en los sistemas de administración de fármacos y, en particular, sistemas de administración entérica de fármacos. Por ejemplo, los complejos trimoleculares pueden usarse en la preparación de cápsulas duras y blandas. Preferiblemente, los complejos trimoleculares se usan para preparar cápsulas blandas. Las cápsulas fabricadas usando dichos complejos trimoleculares resisten el entorno ácido del estómago, pero se disuelven en el fluido intestinal.

[0022] En otro aspecto de la invención, el complejo trimolecular se usa para producir películas transparentes que conservan la solubilidad en agua y elasticidad de la forma de dosificación farmacéutica. Las películas transparentes pueden convertirse en formas de dosificación de cápsulas duras o blandas que encapsulan un ingrediente farmacéutico activo.

[0023] El complejo trimolecular puede prepararse en forma de una masa de gel que se utiliza después para producir formas de dosificación acabadas, preferiblemente cápsulas blandas. La masa de gel puede prepararse mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, la masa de gel puede fabricarse mezclando el polímero soluble en agua, polímero insoluble en ácido y aminoácido en un solvente acuoso. La masa de gel trimolecular puede convertirse después en cápsulas blandas mediante métodos adecuados incluyendo, por ejemplo, el uso de una máquina de encapsulado de matriz giratoria.

[0024] La masa de gel del complejo trimolecular de la invención puede prepararse en los siguientes pasos: (1) suspender el polímero insoluble en ácido en un sistema acuoso ácido con baja capacidad de amortiguación; (2) mezclar el polímero soluble en agua con un aminoácido; y (3) mezclar el producto de los pasos (1) y (2) para dar el complejo trimolecular. Alternativamente, la masa de gel puede prepararse mezclando el polímero soluble en agua, el polímero insoluble en ácido y el aminoácido en forma de polvo seguido de la adición de agua.

[0025] En otro modo de realización, los complejos trimoleculares pueden usarse en la administración de fármacos, especialmente en sistemas de administración de fármacos de liberación controlada. En dichos sistemas, la molécula puente puede ser una molécula bifuncional de bajo peso molecular o un oligómero de carbohidrato, péptido, u otros polímeros sintéticos preferiblemente con un peso molecular no superior a aproximadamente 6000 daltons. Los complejos trimoleculares pueden usarse en cualquier sistema de administración de fármacos de liberación controlada adecuado incluyendo, por ejemplo, sistemas de recubrimiento de película y matriz.

[0026] Los siguientes ejemplos ilustrarán en mayor medida la invención pero, por supuesto, no deberían interpretarse limitativos de su alcance de ningún modo.

EJEMPLO 1

[0027] Se preparó un complejo trimolecular de gelatina/copolímeros de acrilato-metacrilato/arginina (GAMA) que tenía la siguiente composición:

Componentes	Cantidad (gramos)
Gelatina, NF (150 bloom, hueso encalado, tipo B)	300,0
Glicerina	180,0
Eudragit L 100-55	150,0
Arginina	25,0
Agua purificada, USP	345,0

[0028] El complejo trimolecular de este ejemplo se preparó disolviendo arginina en agua y mezclando la gelatina, glicerina y Eudragit L 100-55 en la solución de arginina a 80°C durante 2,0 horas lo que resultó en una solución

clara.

EJEMPLO 2

[0029] La solución clara que contiene el complejo trimolecular según el Ejemplo 1 se moldeó en

5 [0030] películas de 0,8 - 0,9 mm de grosor que se secaron en condiciones ambientales hasta un contenido de humedad de 6-7%. Las películas secas permanecieron intactas tras incubación de 2 horas en solución de HCl 0,1 N a 37°C.

EJEMPLO 3

[0031] Se preparó un complejo trimolecular que tenía la siguiente composición:

10

Componentes	Cantidad (gramos)
Gelatina, NF (150 bloom, hueso encalado, tipo B)	60,0
Glicerina	36,0
Eudragit L 100-55	30,0
Arginina	15,0
Agua purificada, USP	100,0

15

[0032] El complejo trimolecular de este ejemplo se preparó de la siguiente manera:

1. Se disolvieron gelatina y glicerina en una parte de agua a 80°C durante 60 minutos;
2. Se disolvió arginina en la otra parte de agua;
3. Se disolvió Eudragit L 100-55 en solución de arginina mezclando a 50°C durante 10 horas en un baño de agua; y
- 20 4. A continuación, se mezcló la solución de Eudragit con solución de gelatina a 80°C lo que resultó en una solución clara.

EJEMPLO 4

25

[0033] La solución de complejo trimolecular clara del Ejemplo 2 se moldeó en una película de 0,8 - 0,9 mm de grosor que se secó en condiciones ambientales hasta un contenido de humedad del 6-7%. Las películas secas permanecieron intactas tras incubación de 2 horas en solución de HCl 0,1 N a 37°C.

EJEMPLO 5

[0034] Este ejemplo describe la identificación de una proporción de concentración preferida de gelatina a copolímero de acrilato-metacrilato para formar un complejo de gelatina/acrilato-metacrilato/arginina (GAMA).

30

[0035] Se preparó una serie de soluciones que contienen proporciones de Eudragit L 100 a gelatina que oscilan entre 1:10 y 1:2 del siguiente modo:

35

1. Se obtuvo una solución de gelatina al 30% mediante la disolución de gelatina (150 bloom, tipo B) en una solución que contenía 5% p/v arginina a 80°C durante una hora.
2. Las soluciones de Eudragit L-100 en solución de arginina al 5% en agua se prepararon a concentraciones de polímero de 3%, 6%, 12% y 15% calentando Eudragit L-100 en solución de arginina a 70°C durante 2 horas.
3. La solución de gelatina se mezcló con un volumen equivalente de soluciones de Eudragit individuales.

[0036] Las soluciones claras resultantes se sometieron a medición de la viscosidad usando un reómetro Brookfield tipo DV III de cono y plato (aguja 52, 10 ipm, 60°C). Las fuerzas de enlace (Fb) entre gelatina, Eudragit

y arginina se midieron según el método descrito por Hassan y Gallo (Journal of Pharmaceutical Research, 1990).

[0037] Las fuerzas de enlace (F_b) se calcularon de la siguiente manera:

$$\eta_{\text{complejo}} = \sum \eta_{\text{ingredientes}} + \eta_{\text{enlace}}$$

$$\eta_{\text{enlace}} = \eta_{\text{complejo}} - \sum \eta_{\text{ingredientes}}$$

$$F_b = \eta_{\text{enlace}} \times SR$$

donde η es la viscosidad en poises

SR es el índice de corte (s^{-1})

F_b es la fuerza de enlace en dina·cm⁻².

[0038] La siguiente tabla resume los resultados. Los complejos trimoleculares se formaron a proporciones de peso de Eudragit a gelatina de 1:2,5 y 1:2 a una concentración de arginina constante con una fuerza de enlace calculada positiva. No se identificaron fuerzas de enlace positivas a proporciones de peso de Eudragit a gelatina de 1:10 y 1:5.

Proporción de Eudragit L 100-55 a gelatina	Viscosidad de Eudragit L 100-55	η_{complejo}	η_{enlace}	Fuerza de enlace del complejo, F_b (dina·cm ⁻²)
1:10	18	105	-250	-50
1:5	39	277	-99	-19,8
1:2,5	45	595	213	426
1:2	50	892	505	101
Solución de gelatina	0	337	0	0

EJEMPLO 6

[0039] Este ejemplo describe una masa de gel de complejo trimolecular y un método para su preparación.

[0040] Se prepararon 100 kg de complejo trimolecular que tenía la siguiente composición:

Componentes	Cantidad (kg)
Gelatina, NF (150 bloom, hueso encalado, tipo B)	28,0
Glicerina	16,0
Eudragit L 100-55	14,0
Trietilcitrato	1,4
Arginina	7,0
Agua purificada, USP	41,0

[0041] La masa de gel de complejo trimolecular de este ejemplo se preparó mezclando gelatina, glicerina y la mitad del agua purificada a 80°C durante 60 minutos. La solución de Eudragit L 100-55 se preparó disolviendo el Eudragit en la segunda mitad de agua tras disolver arginina en ella. Se obtuvo una solución de Eudragit clara tras mezclar durante 10 horas a 50°C. A continuación, se mezcló la solución de Eudragit con solución de gelatina a 80°C.

EJEMPLO 7

[0042] Este ejemplo demuestra un método de fabricación de cápsulas blandas utilizando una masa de gel de complejo trimolecular.

5 **[0043]** Se fabricaron cápsulas rellenas de aceite oblongas de tamaño 11 usando una máquina de encapsulado de matriz giratoria Bochang. La masa de gel de complejo trimolecular se transformó en cinta de 0,7; 0,8; 0,9 y 1,0 mm y se rellenoó con 600 mg de aceite Miglyol por cápsula. Se secaron las cápsulas hasta un contenido de humedad del 3-5% y mantuvieron HCl 0,1 N a 37°C durante 2,0 horas.

10 **[0044]** Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patente y patentes citadas aquí quedan incorporadas al presente documento mediante referencia en la misma medida que si cada referencia se hubiera indicado de manera individual y específica como incorporada por referencia y se hubiera expuesto aquí en su totalidad.

15 **[0045]** El uso de los términos "un", "una", "el" y "la" y referentes similares en el contexto de descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario o se contradiga claramente por el contexto. Los
20 términos "comprendiendo", "teniendo", "incluyendo", y "conteniendo" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significa "incluyendo, pero sin carácter limitativo,") a menos que se indique lo contrario. La mención de intervalos de valores en el presente documento pretende simplemente servir como método resumido de referirse individualmente a cada valor separado que recae dentro del intervalo, a menos que se indique aquí lo contrario, y cada valor individual queda incorporado a esta especificación como si hubiera sido citado
25 individualmente en esta memoria. Todos los métodos aquí descritos pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario aquí o contradiga de otro modo claramente el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje de ejemplos (p.ej., "como") proporcionado aquí, pretende simplemente aclarar mejor la invención y no supone una limitación al alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. No debe interpretarse que el lenguaje de la especificación indique ningún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

30

35

40

Reivindicaciones

1. Un complejo trimolecular para su uso en sistemas de administración entérica de fármacos que comprende:
 - (a) gelatina;
 - (b) un polímero insoluble en ácido seleccionado entre el grupo constituido por polímeros de ftalato, sales de ácido algínico, polimetacrilatos, y mezclas de los mismos; y
 - (c) un aminoácido.
2. El complejo trimolecular según la reivindicación 1, que comprende además un solvente acuoso.
3. El complejo trimolecular según la reivindicación 1, que comprende además un plastificante.
4. El complejo trimolecular según la reivindicación 1, donde el aminoácido es arginina.
5. El complejo trimolecular según la reivindicación 4, donde el polímero insoluble en ácido son polimetacrilatos.
6. El complejo trimolecular según la reivindicación 5, donde los polimetacrilatos son copolímeros de acrilato-metacrilato.
7. El complejo trimolecular según la reivindicación 3, donde el plastificante se selecciona entre el grupo constituido por glicerina, trietilcitrate y mezclas de los mismos.
8. El complejo trimolecular según la reivindicación 6, donde la cantidad de copolímeros de acrilato-metacrilato es al menos aproximadamente el 25% en peso de la cantidad total de copolímeros de acrilato-metacrilato y gelatina.
9. El complejo trimolecular según la reivindicación 7, donde el plastificante es una mezcla de glicerina y trietilcitrate.
10. El complejo trimolecular según la reivindicación 7, que comprende además glicerina.
11. Un método de preparación de un complejo trimolecular que comprende los siguientes pasos: (1) suspender un polímero insoluble en ácido, seleccionado entre el grupo constituido por polímeros de ftalato, sales de ácido algínico, polimetacrilatos, y mezclas de los mismos, en un sistema acuoso ácido con baja capacidad de amortiguación; (2) mezclar la gelatina con un aminoácido; y (3) mezclar el producto de los pasos (1) y (2) para dar el complejo trimolecular.
12. El método según la reivindicación 11, donde el polímero insoluble en ácido son polimetacrilatos.
13. El método según la reivindicación 12, donde los polimetacrilatos son copolímeros de acrilato-metacrilato.
14. El complejo trimolecular según la reivindicación 1, donde los polímeros de ftalato son acetato ftalato de celulosa.
15. El complejo trimolecular según la reivindicación 1, donde la sal de ácido algínico se selecciona entre el grupo constituido por alginato de sodio y alginato de potasio.