

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 086**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A23L 29/281 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2007 PCT/GB2007/000261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2007 WO07085840**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2007 E 07705032 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 1978929**

54 Título: **Emulsión**

30 Prioridad:

25.01.2006 GB 0601498

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

18.04.2017

73 Titular/es:

**AYANDA GROUP AS (100.0%)
Brynsveien 11-13
0667 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**HAUG, INGILD y
DRAGET, KURT INGAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 609 086 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

Emulsión

5 La presente invención se refiere a composiciones para administración oral en forma de emulsiones masticables que contienen aceites de éster de ácido graso insaturado fisiológicamente tolerables.

10 La expresión aceite de éster de ácido graso insaturado se usa en el presente documento para hacer referencia a glicéridos de acilo y fosfolípidos, es decir, compuestos que comprenden una cadena secundaria de ácido graso insaturado ligada por un grupo éster a un residuo de "alcohol" (por ejemplo, poliol). Dichos compuestos son fuentes dietéticas importantes de ácidos grasos, en particular ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y más especialmente ácidos grasos esenciales. Pueden también servir como fuentes para sustitutivos dietéticos de ácidos grasos esenciales, por ejemplo, ácido linoleico conjugado (CLA) que se pueden usar en una dieta de adelgazamiento. Ácidos grasos esenciales particularmente importantes incluyen los ácidos ω -3, ω -6 y ω -9 tales como ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA). Otros ácidos grasos comúnmente usados en sustancias nutracéuticas y farmacéuticas incluyen ácido araquidónico (AA), ácido alfa linolénico (ALA), ácido linolénico conjugado (CLN), ácido dihomo-gamma linolénico (DGLA) y ácido gamma linolénico (GLA). Dichos ácidos grasos contienen típicamente de 12 a 26 carbonos, más típicamente de 16 a 22 carbonos, y tienen una cadena de hidrocarbilo mono- o poli-etilénicamente insaturada.

20 Las fuentes dietéticas típicas de dichos aceites de éster de ácido graso incluyen lípidos tales como fosfolípidos y triglicéridos de microorganismos, plantas, pescado y animales, especialmente los triglicéridos. No obstante, los mono o diglicéridos se pueden usar igualmente como otros ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferiores (por ejemplo, alquilo C₁₋₆, por ejemplo etilo) así como también ácidos grasos libres o sus sales fisiológicamente aceptables y ceras de éster de ácido graso. Las fuentes particularmente importantes son aceites de pescado, en particular aceites de pescado oleoso tales como aceite de hígado de bacalao, aceite de hígado de halibut, ya que son ricos en ácidos grasos ω -3, ω -6 y ω -9.

30 No obstante, como cualquiera que durante la infancia haya recibido aceites de pescado de manera repetida, el sabor, la sensación en boca y el olor resultan repugnantes. En parte, esto se debe a la sensibilidad a la oxidación del aceite de pescado. Como resultado de ello, los aceites de éster de ácido graso tienden a administrarse en forma de cápsula, que contiene un aceite líquido dentro de una cubierta de gel blanda. Dichas cubiertas de cápsula normalmente están formadas por gelatina de mamífero, típicamente de origen porcino o bovino. Con el fin de proporcionar una dosis razonable del aceite, las cápsulas tienden a ser bastante grandes, de hecho suficientemente grandes para provocar problemas de ingestión de las mismas por parte de las personas jóvenes y ancianas. Como resultado de ello, la ingestión con frecuencia implica que la cápsula se mastique, rompiéndose en la boca y liberando los contenidos de aceite de sabor desagradable.

40 De este modo, existe una continua necesidad de formas de administración orales mejoradas para los aceites de éster de ácido graso insaturado.

El documento WO 2004/054539 divulga composiciones medicinales que comprenden un núcleo y una película basada en derivados de celulosa modificados.

45 Los inventores han descubierto sorprendentemente que las emulsiones depositadas masticables de ésteres de ácido graso insaturado permanecen suficientemente libres de mal olor y sabor.

50 De este modo, visto desde un aspecto, la invención proporciona una composición masticable para administración oral en una forma de dosificación individual que comprende una emulsión de aceite en agua depositada en la que la fase acuosa se gelifica y en la que la fase oleosa comprende un aceite de pescado, en la que el peso de dicha dosis unitaria es de 0,25 - 3 g.

55 El término "masticable" se usa en el presente documento en su significado convencional dentro de la industria farmacéutica y nutracéutica. Eso es que la composición está en una forma que se puede romper o fragmentar por medio de masticado.

Las composiciones masticables de la invención pueden ser sustancias farmacéuticas, pero preferentemente son sustancias nutracéuticas.

60 La fase oleosa de la emulsión comprenderá un aceite de pescado. Además de dichos aceites, o sus mezclas, la fase oleosa puede también, si se desea, contener materiales lipídicos fisiológicamente tolerables, por ejemplo, vitaminas, antioxidantes, aromatizantes, colores y otros materiales fisiológicamente activos. Si se desea, la fase oleosa puede estar constituida en su totalidad o en parte por un fosfolípido marino (por ejemplo un fosfolípido de pescado pelágico o un fosfolípido de marisco, por ejemplo un fosfolípido de camarón). Preferentemente, la fase oleosa contiene de un 25 a un 100 % de la dosificación diaria recomendada para uno o más ácidos grasos esenciales, especialmente EPA y/o DHA. Típicamente, la fase oleosa constituye de 0,05 a 5 g, preferentemente de 0,1 a 3 g, especialmente de 0,2 a

2 g, en particular de 0,3 a 1,25 g, más particularmente de 0,4 a 0,75, por unidad de dosis. Alternativamente, la fase oleosa preferentemente constituye de un 5 a un 75 % en peso, especialmente de un 30 a un 50 % en peso, por ejemplo de un 40 a un 50 % en peso de unidad de dosis.

5 La fase acuosa de la emulsión comprende agua y un agente gelificante fisiológicamente tolerables, preferentemente un sacárido, (por ejemplo, un oligosacárido o polisacárido), una proteína o una glicoproteína. Los agentes gelificantes apropiados se conocen bien en las industrias alimentaria, farmacéutica y nutracéutica, y se describen
10 varios por ejemplo en Phillips et al. (Ed.) "Handbook of hydrocolloids", Woodhead Publishing, Cambridge, Reino Unido, 2000. Los agentes gelificantes son preferentemente materiales capaces de experimentar una transformación de sol-gel, por ejemplo, bajo la influencia de un cambio en los parámetros fisicoquímicos tales como temperatura, pH, presencia de iones metálicos (por ejemplo iones del grupo metálico 1 o 2), etc.

Se prefiere para el uso como agente gelificante la gelatina o una mezcla de gelatina y un polisacárido, o goma gellán, o un alginato (por ejemplo alginato de sodio), o una mezcla de un alginato y glucono-delta-lactona (GDL). El
15 uso de gelatinas de pescado resulta especialmente preferido.

Las gelatinas usadas como agentes gelificantes en la composición de la invención se pueden producir a partir de colágeno de cualquier mamífero o colágeno de cualquier especie acuática, no obstante, se prefiere el uso de gelatina procedente de pescado de agua salada y en particular pescado de agua fría. Se prefieren las gelatinas que
20 tienen un contenido de amino ácidos de un 5 a un 25 % en peso, más especialmente las que tienen un contenido de aminoácidos de un 10 a un 25 % en peso. Las gelatinas típicamente tienen un peso molecular medio expresado en peso dentro del intervalo de 10 a 250 kDa, preferentemente de 75 a 220 kDa, especialmente de 80 a 200 kDa. Se prefieren las gelatinas que tienen valores de Bloom de 60-300, especialmente de 90-200. La gelatina típicamente está presente en la fase acuosa en una concentración de un 1 a un 50 % en peso, preferentemente de un 2 a un
25 35 % en peso, en particular de un 5 a un 25 % en peso. En el caso de mezclas de gelatina y polisacáridos, la relación en peso de gelatina con respecto a polisacárido en la fase acuosa típicamente es de 50:1 a 5:1, preferentemente de 40:1 a 9:1, especialmente de 20:1 a 10:1.

Cuando se usan polisacáridos, o mezclas de polisacáridos y gelatina como agente gelificante, se prefiere el uso de
30 polisacáridos naturales, polisacáridos sintéticos o polisacáridos semisintéticos, por ejemplo, polisacáridos procedentes de plantas, pescado, mamíferos terrestres, algas, bacterias, y derivados y sus productos de fragmentación. Los polisacáridos marinos típicos incluyen, carrageninas, alginatos, agar y quitosanos. Los polisacáridos de plantas típicos incluyen pectinas. Los polisacáridos de microorganismos típicos incluyen goma gellán y escleroglucanos. Se prefiere el uso de polisacáridos cargados, por ejemplo electrostáticamente cargados
35 y/o sulfatados, como es el uso de polisacáridos marinos, en particular carrageninas, y alginatos, especialmente carrageninas. Las carrageninas se usan a continuación como agentes gelificantes de polisacárido representativos.

La familia de carrageninas, que incluye iota- y kappa-carrageninas, es una familia de polisacáridos sulfatados lineales producidos a partir de algas rojas. La unidad de disacárido de repetición en la kappa-carragenina es β -galactosa-4-sulfato y 3,6-anhidro- α -D-galactosa, mientras que la iota-carragenina es β -D-galactosa-4-sulfato y 3,6-anhidro- α -D-galactosa-2-sulfato. Tanto kappa- como iota-carrageninas se usan en preparaciones alimentarias. Las
40 carrageninas se usan como estabilizadores, emulsionantes, agentes gelificantes y sustitutivos de grasas.

Tanto iota como kappa carrageninas forman geles reversibles de deposición en frío o con sales en un entorno acuoso. La transición de hélice-bobina y la agregación de las hélices forman la red de gel. La kappa-carragenina
45 tiene sitios de unión para los cationes monovalentes específicos, lo cual tiene como resultado la formación de gel con módulo elástico y cizalladura decreciente en el orden de $Cs^+ > K^+ \gg Na^+ > Li^+$. Como regla, una concentración creciente de sal mejora el módulo elástico y las temperaturas de sedimentación y fusión del gel de kappa-carragenina. El uso de compuestos de cesio, rubidio o potasio solubles en agua, en particular compuestos de
50 potasio, y en particular compuestos de origen natural (por ejemplo, sales) resulta preferido cuando se usa kappa-carragenina de acuerdo con la invención, por ejemplo, en concentraciones de hasta 100 mM, más especialmente de hasta 50 mM. También se ha descubierto una transición conformacional dependiente de sal para la iota-carragenina. También se sabe que las moléculas experimentan una transición bobina-hélice con una fuerte estabilización de hélice en presencia de cationes multivalentes, tales como Ca^{2+} . Se prefiere el uso de compuestos de calcio, estroncio, bario, hierro o aluminio solubles en agua, especialmente compuestos de calcio, y en particular
55 compuestos de origen natural (por ejemplo sales) cuando se usa iota-carragenina de acuerdo con la invención, por ejemplo, en concentraciones de hasta 100 mM.

Los agentes gelificantes de polisacárido usados de acuerdo con la invención típicamente tienen pesos moleculares
60 medios expresados en peso de 5 kDa a 2 MDa, preferentemente de 10 kDa a 1 MDa, del modo más preferido de 100 kDa a 900 kDa, en particular de 400 a 800 kDa. Típicamente se usan en concentraciones de un 0,01 a un 5 % en peso, preferentemente de un 0,1 a un 1,5 % en peso, en particular de un 0,2 a un 1 % en peso en la fase acuosa. Cuando se incluyen cationes mono o multivalentes, típicamente iones metálicos del grupo 1 o grupo 2, en la fase acuosa, esto típicamente es en concentraciones dentro del intervalo de 2,5 a 100 mM, en particular de 5 a 50 mM.

65

Además del agente gelificante y agua y cualquier iniciador de gelificación requerido, otros materiales fisiológicamente tolerables pueden estar presentes en la fase acuosa, por ejemplo, emulsionantes, estabilizadores de emulsión, modificadores de pH, modificadores de viscosidad, edulcorantes, cargas, vitaminas (por ejemplo, vitamina C, tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B6, vitamina B12, folacina, ácido pantoténico), minerales, aromas, aromatizantes, colorantes, agentes fisiológicamente activos, etc. Se prefiere especialmente la inclusión de un antioxidante lipófilo, por ejemplo, vitamina E, en la fase oleosa. Otras vitaminas que pueden estar presentes en la fase oleosa son vitamina A, vitamina D y vitamina K. Dichos componentes adicionales se usan ampliamente en las industrias alimentaria, farmacéutica y nutracéutica. El uso de derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilpropilcelulosa) como estabilizador de emulsión se prefiere de forma especial.

El pH de la fase acuosa de la emulsión está preferentemente dentro del intervalo de 2 a 9, en particular de 3 a 7,5.

La fase acuosa preferentemente tiene una temperatura de gelificación dentro del intervalo de 10 a 30 °C, más preferentemente de 15 a 28 °C, y una temperatura de fusión dentro del intervalo de 20 a 80 °C, más preferentemente de 24 a 60 °C, especialmente de 28 a 50 °C.

Cuando se incluye un edulcorante en la fase acuosa, este típicamente está seleccionado entre edulcorantes naturales tales como sacarosa, fructosa, glucosa, glucosa reducida, maltosa, xilitol, maltitol, sorbitol, manitol, lactitol, isomaltosa, eritritol, poliglicitol, poliglucitol y glicerol y edulcorantes artificiales tales como aspartamo, acesulfamo-K, neotamo, sacarina y sucralosa. Se prefiere el uso de edulcorantes que no sean cariogénicos.

La emulsión preferentemente tiene un contenido de aceite de un 1 a un 90 % en peso, especialmente de un 5 a un 80 % en peso, más especialmente de un 20 a un 75 % en peso. No obstante, tras el emulsionado y la gelificación, la emulsión se puede secar para reducir el contenido de agua, por ejemplo, de un 0,01 a un 50 % en peso, preferentemente de un 0,1 a un 40 % en peso, especialmente de un 0,5 a un 30 % en peso. No obstante, de forma particularmente preferida, la fase acuosa, incluso tras cualquier etapa de secado, constituye al menos un 10 % en peso, más preferentemente al menos un 20 % en peso, especialmente al menos un 30 % en peso, en particular al menos un 40 % en peso del "residuo" de emulsión. Cuando se seca una emulsión, por ejemplo por medio de liofilización, la naturaleza discontinua de la fase oleosa se mantiene incluso aunque el contenido de agua del residuo de emulsión sea extremadamente bajo. En general, no obstante, cuando se usa una emulsión gelificada y seca, es preferible que todavía contenga una fase de red de gel continua, por ejemplo, tal y como se detecta por medio de microscopio electrónico.

Los ejemplos de agentes fisiológicamente activos que se pueden incluir en las cápsulas de la invención incluyen por ejemplo analgésicos (por ejemplo paracetamol y ácido acetil salicílico) y antihistaminas.

El peso total de la unidad de dosis típicamente es de 0,25 a 3 g, especialmente de 0,5 a 2,5 g, más especialmente de 0,75 a 2 g.

Visto desde un aspecto adicional, la invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento de un humano por medio de administración oral de una cantidad eficaz de un principio activo en forma oleosa o disuelto en un aceite, comprendiendo la mejora administrar dicho principio activo en una emulsión masticable de acuerdo con la invención. El método puede, de este modo, típicamente ser un método de tratamiento de una enfermedad o aacheque (por ejemplo dolor), un método de complemento nutricional (por ejemplo un triglicérido) o un método de pérdida de peso.

La formación de emulsión se puede llevar a cabo por medio de técnicas convencionales; no obstante se prefiere el emulsionado bajo un gas oxidante, por ejemplo, nitrógeno. De igual forma, los componentes de la emulsión preferentemente se desgasifican antes de llevar a cabo el emulsionado, la manipulación y el envasado de la emulsión depositada bajo dicho gas.

Las unidades de dosis de la emulsión pueden formarse por ejemplo por medio de moldeo, extrusión o corte de la misma. Para su uso en adultos, las unidades de dosis están preferentemente en forma de comprimidos o grageas; no obstante, para su uso en niños se pueden presentar de manera apropiada en forma apreciada por los niños, por ejemplo, con formas geométricas tales como bastones, tiras y tubos, o con formas de animales, muñecos o vehículos, por ejemplo la forma de un carácter de dibujo animado popular.

De forma particular, es preferible que las composiciones de acuerdo con la invención contengan un aroma cítrico (por ejemplo, aceite de naranja o limón) con el fin de enmascarar cualquier sabor a aceite que pueda quedar al masticar. También de forma particular, se prefiere que las composiciones de acuerdo con la invención contengan xilitol, por ejemplo, en forma de un 0,5 a un 50 % en peso, preferentemente de un 1 a un 40 % en peso, por ejemplo de un 15 a un 40 % en peso, con el fin de enmascarar tanto el sabor como la sensación en boca. Estos pueden estar en fase acuosa o en fase oleosa (por ejemplo como emulsión acuosa de agua en aceite) o ambas; no obstante, la inclusión de la fase acuosa generalmente es suficiente.

Las unidades de dosis de las composiciones de la invención preferentemente se envasan individualmente en recipientes estancos, por ejemplo estuches sellado o más preferentemente un blíster o envase de blíster. Visto desde un aspecto adicional, la invención proporciona un envase que comprende un compartimento estanco que contiene una unidad de dosis de una composición de acuerdo con la invención.

Los envases de acuerdo con la invención están preferentemente en forma de envases de blíster que contienen al menos dos unidades de dosis, por ejemplo de 2 a 100, preferentemente de 6 a 30. Un envase de blíster, como se conoce bien, normalmente comprende una base de lámina de plástico que tienen indentaciones moldeadas o bandejas en las que se coloca el elemento objeto de envasado. El envase normalmente se sella con un papel metalizado, generalmente un metal o laminado metálico/plástico, generalmente por medio de calentamiento de las áreas entre las indentaciones o bandejas.

Los envases de acuerdo con la invención se llenan preferentemente en una atmósfera de un gas no oxidante (por ejemplo nitrógeno) o se lavan con dicho gas antes del sellado.

Por supuesto, en lugar de ésteres de ácido graso insaturado, también se pueden usar ácidos grasos saturados y sus ésteres y esto forma un aspecto adicional de la invención.

La invención ahora se describe de forma adicional con referencia a los ejemplos no limitantes siguientes. Los ejemplos 4, 5 y 8 no forman parte de la invención.

Ejemplo 1

Emulsión masticable

Fase acuosa:

Gelatina: 10 % en peso.
Sorbitol: 50 % en peso.
Aroma de limón: 0,15 % en peso.
Color amarillo: 0,1 % en peso.
Agua: 100 % en peso.

La gelatina se añade al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina a continuación se calienta a 60 °C bajo agitación continua durante 45 minutos. Después, se añade sorbitol a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos. El aroma y el color se añaden después con agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de detener la agitación y se deja la solución durante 30 minutos. Se desgasifica la solución resultante a vacío para retirar las burbujas de aire. Se añade un 0,02 % en peso de lecitina a esta solución.

Se mezcla aceite marino (por ejemplo, aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a 45-50 °C usando un ultra turrax. Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos por medio de moldeo y se dejan gelificar durante 30 minutos a 22 °C. Los núcleos se secan para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 15 % en peso.

Ejemplo 2

Formas de emulsión masticable

Se prepara la emulsión como en el Ejemplo 1 y se introduce en un molde con forma de animal usando una jeringa. Después se sellan las formas en un envase de blíster.

Ejemplo 3

Emulsión masticable

Fase acuosa:

Gelatina: 10 % en peso.
Xilitol: 36 % en peso.
Sorbitol: 14 % en peso.
Aroma de limón: 0,15 % en peso.
Color amarillo: 0,1 % en peso.
Ácido cítrico al 50 %: 1 % en peso.

Agua: hasta 100 % en peso.

La gelatina se añade al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina a continuación se calienta a 60 °C bajo agitación continua durante 45 minutos. Después, se añaden xilitol y sorbitol a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos. El ácido, el aroma y el color se añaden después con agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de detener la agitación y se deja la solución durante 30 minutos. Se desgasifica la solución resultante a vacío para retirar las burbujas de aire.

Se mezcla aceite marino (por ejemplo, aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a 45-50 °C usando un ultra turrax. Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos por medio de moldeo y se dejan gelificar durante 60 minutos a 22 °C. Los núcleos se secan para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10 % en peso.

Ejemplo 4

Emulsión masticable

Fase acuosa:

Gelatina: 10 % en peso.
Xilitol: 36 % en peso.
Sorbitol: 14 % en peso.
Aroma de limón: 0,15 % en peso.
Color amarillo: 0,1 % en peso.
Ácido cítrico al 50 %: 1 % en peso.
Agua: hasta 100 % en peso.

La gelatina se añade al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina a continuación se calienta a 60 °C bajo agitación continua durante 45 minutos. Después, se añaden xilitol y sorbitol a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos. El ácido, el aroma y el color se añaden después con agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de detener la agitación y se deja la solución durante 30 minutos. Se desgasifica la solución resultante a vacío para retirar las burbujas de aire.

Se mezcla aceite de oliva (por ejemplo, aceite Ybarra disponible comercialmente) con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

El aceite y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a 45-50 °C usando un ultra turrax. Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos por medio de moldeo y se dejan gelificar durante 60 minutos a 22 °C. Los núcleos se secan para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10 % en peso.

Ejemplo 5

Emulsión masticable

Fase acuosa:

Gelatina: 10 % en peso.
Xilitol: 36 % en peso.
Sorbitol: 14 % en peso.
Aroma de limón: 0,15 % en peso.
Color amarillo: 0,1 % en peso.
Ácido cítrico al 50 %: 1 % en peso.
Agua: hasta 100 % en peso.

La gelatina se añade al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina a continuación se calienta a 60 °C bajo agitación continua durante 45 minutos. Después, se añaden xilitol y sorbitol a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos. El ácido, el aroma y el color se añaden después con agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de detener la agitación y se deja la solución durante 30 minutos. Se desgasifica la solución resultante a vacío para retirar las burbujas de aire.

Se mezcla aceite de colza (Landlord REMA 1000) con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

El aceite y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a 45-50 °C usando un ultra turrax. Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos por medio de moldeo y se dejan gelificar durante 60 minutos a 22 °C. Los núcleos se secan para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10 % en peso.

minutos a 22 °C. Los núcleos se secan para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10 % en peso.

Ejemplo 6

5 Emulsión masticable

Fase acuosa:

- 10 Gelatina de pescado: 10 % en peso.
Kappa-carragenina: 0,5 % en peso.
Xilitol: 36 % en peso.
Sorbitol: 14 % en peso.
Aroma de limón: 0,15 % en peso.
15 Color amarillo: 0,1 % en peso.
Agua: hasta 100 % en peso.

La kappa-carragenina y la gelatina de pescado se añaden al agua y se permite que se hinchen durante 30 minutos. A continuación, se calienta la mezcla a 90 °C bajo agitación continua durante 45 minutos. El xilitol y sorbitol se añaden después a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos a 70 °C. El aroma y el color se añaden con agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de detener la agitación y se deja la solución durante 30 minutos. La solución resultante se desgasifica a vacío para retirar las burbujas de aire.

25 Se mezcla aceite marino (por ejemplo aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a 45-50 °C usando un ultra turrax. Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos por medio de moldeo y se dejan gelificar durante 12 horas a 4 °C. Los núcleos se secan para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10 % en peso.

30 Ejemplo 7

Emulsión masticable

Fase acuosa:

- 35 Goma gellán: 0,5 % en peso.
Xilitol: 36 % en peso.
Sorbitol: 14 % en peso.
Agua: hasta 100 % en peso.
40 Solución de CaCl₂: 15 mM en la fase acuosa

La gelatina se añade al agua y se calienta la mezcla a 95 °C con agitación continua durante 30 minutos. Después, se añaden xilitol y sorbitol a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos a 70 °C. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de detener la agitación y se deja la solución durante 30 minutos. Se desgasifica la solución resultante a vacío para retirar las burbujas de aire.

Se mezcla aceite marino (por ejemplo aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

50 El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a 60 °C usando un ultra turrax. Cuando la emulsión es suave se añade CaCl₂ hasta una concentración final de 15 mM y se producen núcleos blandos por medio de moldeo y se dejan gelificar durante 180 minutos a 4 °C. Los núcleos se secan a temperatura ambiente para reducir el contenido de agua a aproximadamente un 10 % en peso.

55 Ejemplo 8

Emulsión masticable

Fase acuosa:

- 60 Gelatina: 7,5 % en peso.
Xilitol: 36 % en peso.
Sorbitol: 14 % en peso.
Ácido cítrico al 50 %: 1 % en peso.
65 Aroma de limón: 0,15 % en peso.
Color amarillo: 0,1 % en peso.

Agua: hasta 100 % en peso.
Paracetamol: 125 mg/1,5 g de emulsión.

5 La gelatina se añade al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. Después, se calienta la solución a 60 °C bajo agitación continua durante 45 minutos. Después, se añaden ácido, xilitol y sorbitol a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos. El aroma y el color se añaden después bajo agitación. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de detener la agitación y se deja la solución durante 30 minutos. Se desgasifica la solución resultante a vacío para retirar las burbujas de aire.

10 Se mezcla aceite de oliva con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

15 El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a 60 °C usando un ultra turrax. Cuando la emulsión es suave se mezcla polvo de paracetamol en la emulsión con un ultra turrax y se producen núcleos blandos por medio de moldeo y se dejan gelificar durante 180 minutos a 20 °C. Los núcleos se secan a temperatura ambiente para reducir el contenido de agua hasta aproximadamente un 10 % en peso.

Ejemplo 9

Emulsión masticable

20

Fase acuosa:

25 Alginato-Na: 0,5 % en peso.
Xilitol: 36 % en peso.
Sorbitol: 14 % en peso.
Aroma de limón: 0,15 % en peso.
Color amarillo: 0,1 % en peso.
Agua: hasta 100 % en peso.
30 GDL: 30 mM
CaCO₃: 15 mM

35 El alginato se añade al agua y se disuelve bajo agitación continua a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se añaden xilitol y sorbitol a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos a 70 °C. La solución se enfría hasta temperatura ambiente y se añaden el aroma y el color. Se desgasifica la solución resultante a vacío para retirar las burbujas de aire.

Se mezcla aceite marino (por ejemplo aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

40 El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a temperatura ambiente usando un ultra turrax. Cuando la emulsión es suave se añaden CaCO₃ y polvos de GDL (uno a uno) y se mezclan en la emulsión por medio del ultra turrax. Se producen núcleos blandos por medio de moldeo y se dejan gelificar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se secan los núcleos a temperatura ambiente para reducir el contenido de agua hasta aproximadamente un 10 % en peso.

45

Ejemplo 10

Emulsión masticable

Fase acuosa:

50 Alginato-Na: 0,5 % en peso.
Xilitol: 36 % en peso.
Sorbitol: 14 % en peso.
55 Aroma de limón: 0,15 % en peso.
Color amarillo: 0,1 % en peso.
Agua: hasta 100 % en peso.
Sulfato de calcio (CaSO₄ x 2H₂O): 0,3 %
60 Pirofosfato de tetrasodio (Na₄P₂O₇): 0,03 %.

65 El alginato se añade al agua y se disuelve bajo agitación continua a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se añaden xilitol y sorbitol a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos a 70 °C. La solución se enfría hasta temperatura ambiente y se añaden el aroma y el color. Se desgasifica la solución resultante a vacío para retirar las burbujas de aire.

Se mezcla aceite marino (por ejemplo aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

5 El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a temperatura ambiente usando un ultra turrax. Cuando la emulsión es suave se añaden CaSO_4 y polvos de pirofosfato de tetrasodio (uno a uno) y se mezclan en la emulsión por medio del ultra turrax. Se producen núcleos blandos por medio de moldeo y se dejan gelificar durante 24 horas a temperatura ambiente. Se secan los núcleos a temperatura ambiente para reducir el contenido de agua hasta aproximadamente un 10 % en peso.

10 Ejemplo 11

Emulsión masticable

Fase acuosa:

15 Gelatina: 10 % en peso.
Xilitol: 36 % en peso.
Sorbitol: 14 % en peso.
Aroma de limón: 0,15 % en peso.
20 Color amarillo: 0,1 % en peso.
Ácido cítrico al 50 %: 1 % en peso.
Agua: hasta 100 % en peso.
Vitamina C (ácido ascórbico): 10 g

25 La gelatina se añade al agua y se permite que se hinche durante 30 minutos. La solución de gelatina a continuación se calienta a 70 °C bajo agitación continua durante 45 minutos. Después, se añaden xilitol y sorbitol a la solución y se permite la disolución bajo agitación durante 30-60 minutos. El ácido, el aroma y el color se añaden después con agitación. Se rebaja la temperatura hasta 50 °C y se añade polvo de vitamina C a la solución. La solución se mezcla durante 30 minutos antes de detener la agitación y se deja la solución durante 30 minutos.

30 Se mezcla aceite marino (por ejemplo aceite de hígado de pescado disponible comercialmente) con un 0,15 % en peso de aroma de limón.

35 El aceite marino y la solución acuosa se emulsionan con una relación en peso de 1:2 a una temperatura de 40-45 °C usando un ultra turrax. Se desgasifica la emulsión resultante a vacío para retirar las burbujas de aire. Cuando la emulsión es suave, se producen núcleos blandos por medio de moldeo y dejan gelificar durante 60 minutos a 22 °C. Los núcleos se secan para reducir el contenido de agua hasta aproximadamente un 10 % en peso.

40 Ejemplo 12

Envases de blíster

Los núcleos de emulsión de los Ejemplos 1, 2 y 4 a 11 se introducen en bandejas de envases de blíster de plástico sobre los cuales se sella térmicamente un laminado de papel metalizado/plástico.

45 Ejemplo 13

Tiras masticables

50 Antes de la sedimentación, se someten las emulsiones de los Ejemplos 1, 2 y 4 a 12 a extrusión para dar lugar a tiras que posteriormente se sellan para dar lugar a cubiertas individuales de laminado de papel metalizado/plástico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición masticable que se puede administrar por vía oral en una forma de dosificación unitaria que comprende una emulsión de aceite en agua depositada en la que la fase acuosa se gelifica y en la que la fase oleosa comprende un aceite de pescado, en la que el peso de dicha dosis unitaria es de 0,25-3 g.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha fase acuosa comprende un agente gelificante seleccionado entre gelatina, polisacáridos y sus mezclas.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicha fase acuosa comprende gelatina y carragenina.
4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene al menos un 1 % en peso de xilitol.
- 15 5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que contiene un aroma cítrico.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que dicha fase acuosa comprende una vitamina soluble en agua.
- 20 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores con forma de animal, muñeco, vehículo, bastón, tira o tubo.
8. Un envase que comprende un compartimento estanco a aire que contiene una unidad de dosis de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 25 9. Un envase de acuerdo con la reivindicación 8 en forma de un envase de blíster.
10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de un ser humano por medio de administración oral de una cantidad eficaz de un principio activo en forma de aceite o disuelto en un aceite.
- 30 11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en la que dicho principio activo es un analgésico.
- 35 12. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en la que dicho principio activo es un triglicérido.