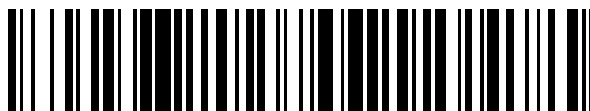


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 816**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2009 PCT/FR2009/000585**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO09150323**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009 E 09761874 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2288341**

54 Título: **Utilización de una matriz para administración oral de magnesio de liberación prolongada y composición que contiene esta matriz**

30 Prioridad:

20.05.2008 FR 0802702

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

06.11.2017

73 Titular/es:

**JOANNY, FABIENNE (100.0%)
230 Rue du Faubourg Saint-Honoré
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

JOANNY, FABIENNE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 640 816 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

Utilización de una matriz para administración oral de magnesio de liberación prolongada y composición que contiene esta matriz

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva utilización de una matriz para administración oral de magnesio en la forma de comprimido de liberación prolongada, para mejorar la biodisponibilidad del magnesio mediante una disolución progresiva y continua a lo largo del tracto gastrointestinal. Se refiere igualmente a un producto industrial nuevo que es una composición que contiene magnesio de liberación prolongada, especialmente como complemento alimenticio y que se presenta en la forma de comprimido.

Técnica anterior

10 Se conocen a partir de las solicitudes de patente de EE. UU. 2005/220865, 2006/217385, 2005/266082 y 2004/156896 composiciones farmacéuticas orales, en general comprimidos, que comprenden las siguientes sustancias: magnesio o derivado de magnesio, hidroxipropilcelulosa, lactosa, sílice coloidal y behenato de glicerilo, elegidas de una lista de posibles agentes. Ninguno de estos documentos prevé, sin embargo, composiciones de
15 administración oral que comprendan el conjunto de estos agentes en las cantidades especificadas según la invención.

20 Se sabe por la obra de BERTHELOT A., ARNAUD M. y REBA A., «*Le magnésium*» páginas 27-30, editorial John Libbey Eurotext (colección «*Pathologie Science Formation*»), diciembre de 2004, (i) que es difícil dosificar el magnesio del organismo; (ii) que para evaluar el metabolismo, se mide por comodidad el índice de magnesio en plasma, no siendo éste siempre, sin embargo, un buen reflejo del depósito de magnesio global, ya que los contenidos de aproximadamente 12 % a 23 % en peso del magnesio corporal son rápidamente intercambiables, especialmente con el sodio, potasio y calcio y (iii) que la región del íleon es el sitio más favorable para el paso del magnesio a través de la pared intestinal.

25 Se sabe especialmente por el artículo de ROTH P. y WERNER E., «*Intestinal Absorption of Magnesium in Man*», International Journal of Applied Radiation and Isotopes, 1979: 30, 523-526, que, por administración oral del isótopo ²⁸Mg en el hombre, la biodisponibilidad, expresada en la forma de porcentaje de magnesio absorbido con respecto a la cantidad ponderal de magnesio administrado, decrece cuando la dosis de magnesio aumenta. Véase a este respecto la Tabla 1 de este artículo, que se resume a continuación:

Resumen de la Tabla 1 de ROTH P. et al.

| Dosis oral de Mg (mmol) | Fracción media absorbida (%) |
|-------------------------|------------------------------|
| 0,3 | 0,70 |
| 1,3 | 0,48 |
| 4,2 | 0,29 |
| 12,5 | 0,20 |
| 41,7 | 0,14 |

30 Se conoce, especialmente a partir de las publicaciones de patente internacional WO 01/22943 A, la patente de EE. UU. 6887492 B, la patente de EE. UU. 5849338 A y la patente británica GB 1356097 A que ilustran el estado anterior de la técnica, que ya se han propuesto en el pasado soluciones técnicas destinadas a proporcionar magnesio retardado (es decir, de liberación escalonada, lenta o reducida en el tiempo).

35 La patente británica GB 1356097 A propone una composición de polielectrolitos de liberación lenta («*slow release*», en inglés) para la sustitución continua de sales minerales perdidas durante sobrecargas corporales, fuerte transpiración y utilización de diuréticos. Esta composición se presenta en la forma de una matriz que contiene en la forma de sales 5 a 80 partes en peso de Ca, 5 a 40 partes en peso de Mg, 2 a 20 partes en peso de K, nada de Na o
40 menos de 20 partes en peso de Na. Esta patente no se ocupa de la liberación de magnesio solo, además no se describen los medios aplicados para obtener la liberación prolongada y lenta buscada.

La patente de EE. UU. 5849338 A propone una composición retardada para el tratamiento de la vasoconstricción, que contiene en asociación varios principios activos, especialmente la asociación:

- MgO y/o al menos una sal de Mg,

- una sustancia de la familia de la vitamina E,
 - ácido ascórbico o ascorbato,
 - selenio,
 - ácido fólico o folato y
- 5 - una hormona, melatonina

y como excipiente una matriz retardada a base de polímeros celulósicos o películas que resisten a los ácidos. Esta patente ni describe ni sugiere los medios aplicados según la invención para una liberación prolongada y lenta del magnesio.

10 La patente de EE. UU. 6887492 B prevé una composición unitaria, en forma de comprimido o cápsula, que comprende:

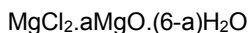
- al menos un compuesto de magnesio que libera Mg en el intestino, que se aloja en un núcleo provisto de revestimiento entérico y
- una capa periférica que contiene calcio liberable a nivel gástrico que cubre dicho revestimiento entérico.

15 La presente invención se distingue de la patente de EE. UU. 6887492 B por la disolución de una porción del Mg a nivel gástrico, por una parte y por ausencia de Ca, por otra parte.

20 La solicitud de patente internacional publicada WO 01/22943 A propone incorporar una sustancia activa higroscópica [tal como carnitina (especialmente L-carnitina, DL-carnitina o acetil-L-carnitina)], líquida o gaseosa, en un cemento magnesiano («cemento Sorel») para obtener una forma retardada que libere dicha sustancia activa y magnesio. El cemento Sorel, obtenido a partir de la reacción:



después de deshidratación reducida durante el secado, es una mezcla de oxiclорuros de magnesio de estructura:



donde a es un número entero que tiene por valor 1, 2, 3, 4 o 5,

25 siendo en esta mezcla los compuestos ponderalmente preponderantes aquéllos en los que a = 2 y a = 3. La solución técnica del cemento Sorel parece elegante, sin embargo, parece ineficaz o inapropiada ya que la invención objeto de la solicitud de patente internacional WO 01/22943 A no ha sido explotada aún o no parece apenas explotable (en particular, las fases nacionales de esta solicitud de patente internacional no han sido siquiera puestas en marcha).

30 Además, en lo que se refiere a las composiciones orales de magnesio de liberación prolongada, se conoce la solicitud de patente europea expedida EP 0542979 B y sobre todo la publicación de la solicitud de patente internacional WO 2004/105778 A, constituyendo estos dos documentos la técnica anterior más próxima a la invención.

35 La solicitud de patente europea EP 0542979 B se refiere a una composición terapéutica útil con respecto a deficiencias de magnesio y está destinada a asegurar una liberación prolongada del magnesio, que contiene, en forma de Mg²⁺ asimilable a nivel enteral para completar hasta al menos 6 mg/kg el aporte diario de magnesio en el hombre, estando dicha composición caracterizada por que comprende una mezcla incluida, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable,

- (a) 4 a 14 partes en peso de magnesio procedente de una fuente constituida por MgO, MgCl₂ e hidratos de fórmula MgCl₂·n(H₂O) donde n es un número entero o fraccionario mayor que 0 y menor que o igual a 6,
- 40 (b) 6 a 13 partes en peso de un polímero hidrófilo, cuando la fuente de Mg es MgO o 10 a 30 partes en peso de una sustancia hidrófoba elegida del conjunto constituido por polímeros hidrófobos fisiológicamente aceptables, ésteres de ácidos grasos y sus mezclas, cuando la fuente de Mg es diferente de MgO y
- (c) 6 a 16 partes en peso de una carga inerte que interviene como diluyente sólido y especialmente elegida del conjunto constituido por lactosa, fosfatos de metales alcalinos y alcalino-térreos y sus mezclas,

45 estando comprendido el contenido en Mg en dicha mezcla entre 5 y 60 % en peso con respecto al peso de dicha mezcla.

La composición según la patente europea EP 0542979 B está envuelta en general en un sobre, que es una cubierta pelicular gastrorresistente y se presenta en forma de comprimido que contiene 50 mg de magnesio y se destina a

una o dos tomas diarias.

La solicitud de patente internacional publicada WO 2004/105778 A propone una combinación útil en cosmética, terapéutica y/o en el campo de la nutrición, para actuar especialmente contra estados de estrés, caracterizada por que consiste en:

5 (α) una preparación (I) de magnesio de liberación prolongada que comprende, en asociación con un excipiente fisiológicamente aceptable una mezcla:

(A) de magnesio que procede de una fuente de magnesio constituida por MgO, MgCl₂ e hidratos de fórmula MgCl₂.n(H₂O) donde n es un número entero o fraccionario mayor que 0 y menor que o igual a 6,

10 (B) de al menos una sustancia elegida entre B1 y B2 o una de sus asociaciones:

(B1) un polímero hidrófilo, que es un derivado de celulosa y/o

(B2) una sustancia hidrófoba que forma parte de la familia de ésteres de ácidos grasos con polioles y

(C) de una carga inerte que interviene como diluyente sólido, especialmente lactosa,

15 estando comprendido el contenido en Mg en dicha mezcla entre 1 y 60 % en peso con respecto al peso de dicha mezcla A + B + C y,

(β) una sustancia activa (Z) que es especialmente un extracto de planta (tal como valeriana, melisa, tomillo marítimo, corteza de pino marítimo, albura de tilo, cereal, manzana, melón) o alga.

Se puede administrar la preparación I y la sustancia Z por vía oral, o simultáneamente en un mismo embalaje o por separado (especialmente en el marco de un tratamiento combinado) en dos embalajes distintos.

20 El revestimiento de la preparación I o el del embalaje único del conjunto I + Z se realiza mediante una cubierta pelicular gastrorresistente. En forma de comprimido unitario (que contiene 100 mg de magnesio) para una sola toma diaria, se administra o la composición I en el marco de un tratamiento combinado o la mezcla de I y Z en el marco de una realización galénica única.

25 La composición con revestimiento gastrorresistente según la patente europea EP 0542979 B y la preparación I igualmente con revestimiento gastrorresistente según la patente internacional WO 2004/105778 A proporcionan buenos resultados en lo que se refiere a la liberación prolongada de magnesio a partir de un comprimido. Sin embargo, dicha composición según la patente europea EP 0542979 B y dicha preparación I según la patente internacional WO 2004/105778 A apenas son satisfactorios en lo relacionado con la biodisponibilidad del magnesio.

Objeto de la invención

30 Existe la necesidad de mejorar la biodisponibilidad del magnesio de liberación prolongada (en inglés: «sustained release») en el tiempo. En particular, cuando se aprecia la cinética de la liberación del magnesio *in vitro* mediante el sistema clásico:

35 • disolución con un medio ácido [ventajosamente 900 ml según la farmacopea americana] HCl 0,1 N del instante T = 0 al instante T = 2 h (es decir, tratamiento que corresponde aproximadamente a la duración del tránsito en el estómago), después

• disolución en un tampón [ventajosamente 900 ml] a pH 6,8 del instante T = 2 h a T = 8 h [es decir, tratamiento que corresponde aproximadamente a la duración del tránsito en el intestino delgado (de T = 2 h a T = 4 h) después de tratamiento que corresponde aproximadamente al tránsito en el intestino grueso (de T = 4 h a T = 8 h)],

40 se observa que, cuando se utiliza un revestimiento gastrorresistente según la composición de la patente europea EP 0542979 B o según la preparación I de la solicitud de patente internacional publicada WO 2004/105778 A, la cinética de liberación de Mg²⁺ (relación: contenido en % en peso de Mg disuelto/tiempo), que es sustancialmente nulo de T = 0 a T = 2 h, es demasiado fuerte en el intervalo de T = 2 h a T = 4 h, lo que disminuye la biodisponibilidad.

Se ha observado también de manera sorprendente según la presente invención, que era necesario que la disolución

45 (i) comenzara en la fase «gástrica» (de T = 0 a T = 2 h) siendo la cinética de disolución retardada [el índice de disolución (δ) del magnesio con respecto al magnesio administrado mediante la fuente de magnesio] menor que o igual a 60 %], para que:

(ii) el Mg llegue en dosis fluida al intestino delgado o comience a ser absorbido con una cinética débil (de T = 2 h a T = 4 h), por una parte, después

(iii) el Mg llegue en la fase «intestino grueso» (de T = 4 h a T = 8 h), por otra parte.

La invención se basa en particular en (1°) la absorción preferente de Mg^{2+} en el íleon, lugar donde la absorción de Mg es máxima y (2°) una disolución más lenta y progresiva, que está programada, desde la salida del estómago hasta el intestino grueso.

5 Según la presente invención, la liberación de magnesio en forma de Mg^{2+} interviene de manera continua en el tracto gastrointestinal del estómago al intestino grueso, cuando la absorción del magnesio (siempre en forma de Mg^{2+}) se hace a lo largo del tracto intestinal del duodeno al intestino grueso, siendo máxima la absorción en el íleon (es decir, la última parte del intestino delgado).

10 Según la presente invención, se propone proporcionar una nueva composición de formulación, que sin duda está incluida en la familia de la preparación I de la patente internacional WO 2004/105778 A, pero todavía no descrita y que procura biodisponibilidad mejorada, para satisfacer la necesidad precitada.

Objeto de la invención

15 Según un primer aspecto de la invención, se propone la utilización de una matriz para la preparación de una composición para administración oral, en forma de comprimido, de magnesio con liberación prolongada, que está desprovisto de revestimiento gastrorresistente pero que está provisto de un revestimiento de protección que reduce o que frena la disolución del Mg a nivel gástrico, formando dicha matriz un núcleo constituido por un agente de retardo hidrófilo (B1), un agente de retardo hidrófobo (B2), una carga inerte (C1) que interviene como diluyente y una carga inerte (C2) que interviene como medio lubricante, caracterizándose por que comprende, para administrar

(A) 90 a 110 partes en peso de magnesio,

20 los ingredientes siguientes:

(B1) 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

(B2) 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,

(C1) 10 a 12 partes en peso de lactosa y

(C2) 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal.

25 El revestimiento de la matriz (es decir, el revestimiento del comprimido desnudo) no es gastrorresistente. Interviene para protegerla, especialmente durante el embalaje y el almacenamiento, por una parte y sirve para reducir la liberación de magnesio a nivel gástrico, por otra parte. Representa en general 15 a 75 partes en peso para una cantidad de 90 a 110 partes en peso de Mg (es decir, aproximadamente 1,3 a 7,5 % en peso con respecto al peso de la matriz, es decir, de comprimido desnudo).

30 Se ha determinado *in vitro* el índice de disolución (δ) de magnesio (expresado en % con respecto al magnesio total aportado por la fuente de magnesio). La matriz revestida según la invención proporciona, después de 2 h en medio HCl 0,1 N, un índice de disolución δ que es menor que o igual a 60 %.

35 Cuando se desea apreciar la cinética global de disolución *in vitro* de un comprimido, se aplica un sistema de disolución clásica (designado en la presente «sistema de disolución A») primero en un medio HCl 0,1 N de T = 0 a T = 2 h, después en un tampón a pH 6,8 de T = 2 h a T = 8 h, para determinar los contenidos acumulados en sustancia activa disuelta, en la presente el magnesio, en los instantes T = 2 h, T = 4 h, T = 6 h y T = 8 h. Esta cinética de disolución se determina a una temperatura que puede encontrarse desde la temperatura ambiente (15-25 °C) hasta 40 °C. Como en la presente invención el comprimido revestido y sus constituyentes son todos estables al almacenamiento durante varios meses a 40°C, la cinética de disolución se ha medido en la presente a 40°C por
40 comodidad para situarse en las condiciones de temperatura considerablemente próximas a la del interior del cuerpo humano.

El comprimido revestido según la invención presenta un perfil de disolución tal como:

- a T = 2 h, en un: $\delta \leq 60 \%$, más concretamente: $20 \% \leq \delta \leq 60 \%$ y preferiblemente: $25 \% \leq \delta \leq 58 \%$;
- a T = 4 h, en un: $\delta \leq 85 \%$, más concretamente: $40 \% \leq \delta \leq 85 \%$ y preferiblemente: $45 \% \leq \delta \leq 82 \%$;
- 45 • a T = 6 h, en un: $\delta \leq 98 \%$, más concretamente: $60 \% \leq \delta \leq 98 \%$ y preferiblemente: $80 \% \leq \delta \leq 95 \%$ y
- a T = 8 h, en un: $\delta \leq 100 \%$, más concretamente: $90 \% \leq \delta \leq 100 \%$ y preferiblemente: $95 \% \leq \delta \leq 99,9 \%$.

Según otro aspecto de la invención, se propone para administración oral de magnesio, en forma de comprimido, con liberación prolongada una composición caracterizada por que está constituida

- por una matriz que forma un núcleo que comprende en mezcla:

(A) una cantidad de $MgCl_2 \cdot 9/2 H_2O$ que proporciona 90 a 110 partes en peso de magnesio

(B1) 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

(B2) 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,

5 (C1) 10 a 12 partes en peso de lactosa y

(C2) 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal y

- un revestimiento de protección que reduce la liberación de magnesio a nivel gástrico, que no es gastrorresistente.

10 Según otro aspecto más, se proporciona una nueva utilización de una composición según la invención, caracterizada por que se recurre a dicha composición para la preparación de una especialidad que se presente en forma de comprimido y se destine a una utilización de magnesio de liberación prolongada como complemento alimenticio.

Descripción detallada de la invención

15 Como la absorción de magnesio se hace por todo el tracto intestinal, desde el duodeno al intestino grueso, y es óptima en el íleon (es decir, la última parte del intestino delgado), variando la duración del tránsito con el tipo de comida y como en el sistema de disolución A precitado a $T = 2$ h queda Mg administrado aún no disuelto, se consigue una cantidad óptimamente absorbible de magnesio liberado (en forma de Mg^{2+}) según la invención en el íleon para atravesar la pared intestinal.

20 Se tiene según la invención una cinética de disolución según la cual la liberación de Mg interviene de manera (i) relativamente lenta y (ii) progresiva desde la fase «gástrica». Esta cinética, determinada mediante el sistema de disolución A, se proporciona en la Tabla 1 generada a continuación para los comprimidos según la invención (Ej. 1-Ej. 5, Ej. 7 y Ej. 11-Ej. 12) y comprimidos comparativos (CP 1 a CP 5). Implica una disolución particular en el estómago (lo que prohíbe una cubierta pelicular gastrorresistente), por una parte, y en el intestino delgado, por otra parte.

25 Las cantidades ponderales A, B1, B2, C1 y C2 proporcionadas más arriba son las que proporcionan la biodisponibilidad óptima en magnesio. Proporcionan al final de la fase «intestino delgado» (es decir, a $T = 4$ h), a $40^\circ C$, un contenido en magnesio disuelto generalmente más bajo o análogo al de la técnica anterior. A diferencia de la técnica anterior, el perfil de disolución de la matriz revestida según la invención presenta una cinética con una pendiente relativamente baja en la fase «intestino delgado» (véase especialmente la cinética del Ej. 11 y Ej. 12 en dicha Tabla 1).

30 La matriz según la invención y su revestimiento no comprenden ningún producto prohibido por las normativas europeas e internacionales relativas a los complementos alimenticios. En particular, dicha matriz y dicho revestimiento están desprovistos de PCV y polivinilpirrolidona.

35 La cantidad de Mg disuelto a $T = 4$ h (40 a 85 % del Mg administrado y preferiblemente 45 a 82 % del Mg administrado) es importante para obtener una matriz que sea adecuada para (i) compresión, (ii) liberación progresiva y continua que se busca y sobre todo (iii) una biodisponibilidad óptima del magnesio. Esta cantidad conduce a una liberación apropiada en el íleon, por una parte, y conduce igualmente, en relación con la cantidad de Mg disuelto en la fase «gástrica», a una liberación más lenta y progresiva, lo que favorece una absorción mejor adaptada al mecanismo fisiológico del paso de magnesio a través de la pared intestinal, por otra parte.

40 La sustancia B1 es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Se utiliza en la presente memoria según una calidad que sea adecuada para uso farmacéutico o alimentario.

La sustancia B2 es behenato de glicerilo, que es una mezcla constituida esencialmente por monoglicérido y diglicérido de ácido behénico (otra nomenclatura: «behenato de monodiglicérido») y es conocida con la denominación europea de aditivo «E471». La sustancia B2 se utiliza igualmente en la presente memoria según una calidad que sea adecuada para uso farmacéutico o alimentario.

45 Según la invención, la relación ponderal B1/B2 está comprendida entre $180/22,2 = 8,1/1$ y $190/19,8 = 9,6/1$. Ventajosamente, se recomienda que dicha relación ponderal esté comprendida entre $8,5/1$ y $9,3/1$. Preferiblemente, la relación ponderal B1/B2 se situará entre $8,7/1$ y $9,2/1$, por ejemplo: $8,8/1$ o $9/1$ o incluso $9,15/1$.

50 La lactosa, componente C1, es ventajosamente anhidra. Igualmente, la sílice coloidal, componente C2, es ventajosamente anhidra. En la práctica, es bastante preferido que en la matriz de la invención la relación ponderal C1/C2 sea próxima a $1/1$ y mejor igual a $1/1$.

El revestimiento de la invención no es gastrorresistente. Se trata de una cubierta pelicular que interviene (i) para

proteger los componentes del comprimido desnudo con respecto al exterior, especialmente con respecto a colisiones y sobre todo (ii) para reducir la disolución de Mg en la fase «gástrica». Esta cubierta pelicular puede realizarse en una sola capa, dos capas, e incluso tres capas. Para limitar los costes de fabricación, es posible que sea monocapa. No obstante, se recomienda ventajosamente un revestimiento de dos capas para controlar mejor la disolución del Mg. Como se indicó anteriormente, el revestimiento de la matriz representa en general 15 a 75 partes en peso para una fuente de magnesio que proporciona 90 a 110 partes en peso de Mg (es decir, aproximadamente 1,3 a 7,5 % en peso con respecto al peso de la matriz). Preferiblemente, representará 15 a 70 partes en peso y mejor 15 a 45 partes en peso, para 90 a 110 partes en peso de Mg.

Las sustancias recomendadas en la presente para el revestimiento son goma laca y éteres de celulosa filmógenos tales como alquilcelulosas, a saber, más en particular mezclas de HPMC e hidroxipropilcelulosa (HPC) comercializadas especialmente con las nomenclaturas NUTRATERIC® y OPADRY®. Se puede prever igualmente un revestimiento constituido por una primera capa de goma laca y una capa externa hecha de una mezcla de alquilcelulosas.

En la práctica, se recomienda un revestimiento que sea

- 15 (a) una cubierta pelicular monocapa de goma laca (utilizada al 50% en peso en etanol, siendo eliminado el disolvente durante el recubrimiento pelicular) o
- (b) una cubierta pelicular de dos capas, comprendiendo cada capa una sustancia elegida entre goma laca, éteres de celulosa (especialmente HPMC y HPC) y sus mezclas.

20 Cuando se utiliza un revestimiento de dos capas, la primera capa (o capa interna) representa en general 0,5 a 4 % en peso con respecto al peso de la matriz y la segunda capa (o capa externa) representa en general 0,5 a 3,5 % en peso con respecto al peso de dicha matriz, representando el conjunto de esas dos capas 1,3 a 7,5 % en peso con respecto al peso de dicha matriz.

25 La fuente de Mg según la invención está constituida por MgO, MgCl₂ e hidratos de fórmula MgCl₂.n(H₂O) donde n es un número entero o fraccionario mayor que 0 y menor que o igual a 6. Las sales de Mg con ácidos orgánicos no son adecuadas en general en la presente (especialmente cuando se trata de sales de ácidos grasos). En efecto, (a) el porcentaje ponderal de magnesio en estas sales disminuye cuando aumenta la masa molecular,

y (b) como resultado estas sales conducen a comprimidos de tamaño y masa tan importantes que llegan a ser difíciles de tragar. La fuente preferida según la invención es un hidrato, es decir, MgCl₂.9/2 H₂O.

30 Según la invención, se recomienda una composición, en la forma de comprimido peliculado, que libera magnesio de manera progresiva y continua. Esta composición está constituida ventajosamente por:

- una matriz que constituye un núcleo que comprende:

(A) 90 a 110 partes en peso de magnesio, siendo la fuente de magnesio MgCl₂.9/2 H₂O

(B1) 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,

(B2) 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,

35 (C1) 10 a 12 partes en peso de lactosa y

(C2) 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal y

- una cubierta pelicular de

(D) 15 a 45 partes en peso de una sustancia elegida entre goma laca, éteres de celulosa (especialmente HPMC y HPC) y sus mezclas.

40 Se recomienda conservar la composición según la invención a una temperatura menor que 40 °C y preferiblemente a una temperatura menor que o igual a 25 °C.

Esta composición es útil en particular como complemento alimenticio. Interviene además ventajosamente como producto cosmético para (i) hidratación de la piel y/o (ii) tratar o prevenir el estrés de la piel. El interés cosmético del Mg aportado por esta composición en la piel puede apreciarse por:

45 - la medida de la impedancia eléctrica de la piel (expresada en Ω) o su inversa, la conductancia (expresada en S), siendo el índice de hidratación de la piel inversamente proporcional a la impedancia y proporcional a la conductancia, véanse a tal fin los métodos descritos por KALIA Y. et al., *Biophys. J.* 1996; 71 (5): 2692-2700, KALIA Y. et al., *J. Pharm. Sci.* 1998; 87 (12): 1508-1811, CURDY C. et al., *AAPS Pharm. Sci.* 2000; 2 (3): E23 y CLAR E. J. et al., *J. Cosm. Chem.* 1975; 26: 337-357 y/o

- el análisis de explantes de piel humana mantenidos en supervivencia.

Además, se señala que la solicitud de patente internacional, registrada el mismo día que la presente solicitud y titulada «*Système à base de magnésium et son utilisation en cosmétique*» se refiere a una utilización particular de dicha composición en cosmética.

- 5 Otras ventajas y características de la invención se comprenderán mejor con la lectura que sigue de los ejemplos de realización («Ej.») y ejemplos comparativos («CP»), por una parte y de resultados de ensayos comparativos, por otra parte. Por supuesto, el conjunto de estos elementos no es limitante, pero se proporciona como ilustración.

10 Los ensayos relativos a la determinación de la cinética de disolución del Mg se han realizado a 40 °C *in vitro* mediante el sistema A precitado: medio HCl 0,1 N de T = 0 a T = 2 h, después de medio tampón a pH 6,8 de T = 2 h a T = 8 h.

Ejemplo 1

Se prepararon comprimidos (dosificados a 100 mg en magnesio) con la formulación siguiente (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1), representando Cant./comp. la cantidad (expresada en mg) de cada constituyente del comprimido.

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 725,0 |
| HPMC | 183,0 |
| Behenato de monodiglicérido | 20,0 |
| Lactosa anhidra | 11,0 |
| Sílice coloidal anhidra | 11,0 |
| <i>Cubierta pelicular:</i> | |
| Goma laca | 39,6 |
| <i>Total:</i> | 989,60 |

15

Para el perfil de disolución del Ej. 1, véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo 2

Se prepararon comprimidos (dosificados con 100 mg de magnesio) con la formulación siguiente (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,35/1).

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 725,0 |
| HPMC | 185,2 |
| Behenato de monodiglicérido | 19,8 |
| Lactosa anhidra | 11,0 |
| Sílice coloidal anhidra | 11,0 |
| <i>Cubierta pelicular:</i> | |
| Goma laca | 39,42 |
| Azul patentado | 0,03 |
| <i>Total:</i> | 992,45 |

20

Para el perfil de disolución del Ej. 2, véase la Tabla I a continuación.

ES 2 640 816 T3

Ejemplo 3

Se prepararon comprimidos (dosificados con 100 mg de magnesio) con la formulación siguiente (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,25/1).

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 725,0 |
| HPMC | 185,0 |
| Behenato de monodiglicérido | 20,0 |
| Lactosa anhidra | 11,0 |
| Sílice coloidal anhidra | 11,0 |
| <i>Cubierta pelicular:</i> | |
| Goma laca | 39,6 |
| <i>Total:</i> | 991,60 |

Para el perfil de disolución del Ej. 3, véase la Tabla I a continuación.

5 Ejemplo 4

Se prepararon comprimidos (dosificados con 100 mg de magnesio) con la formulación siguiente, según las modalidades precitadas (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1).

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 725,0 |
| HPMC | 183,0 |
| Behenato de monodiglicérido | 20,0 |
| Lactosa anhidra | 11,0 |
| Sílice coloidal anhidra | 11,0 |
| <i>Cubierta pelicular 1:</i> | |
| Goma laca | 24,17 |
| <i>Cubierta pelicular 2:</i> | |
| mezcla HPMC/HPC 1/3 p/p | 17,514 |
| Azul patentado | 0,016 |
| <i>Total:</i> | 991,70 |

Para el perfil de disolución del Ej. 4, véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo 5

10 Se prepararon comprimidos (dosificados con 100 mg de magnesio) con la formulación siguiente (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1).

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 725,0 |
| HPMC | 183,0 |
| Behenato de monodiglicérido | 20,0 |
| Lactosa anhidra | 11,0 |

ES 2 640 816 T3

| | |
|--|--------|
| Sílice coloidal anhidra | 11,0 |
| Cubierta pelicular: | |
| 1ª capa: Goma laca | 19,8 |
| 2ª capa (externa): Mezcla HPMC/HPC 1/4 p/p | 19,8 |
| <i>Total:</i> | 989,60 |

Para el perfil de disolución del Ej. 5, véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo 6

Se prepararon según las modalidades del ejemplo 5, comprimidos conteniendo 50 mg de magnesio y teniendo para cada constituyente una cantidad que es la mitad de la del constituyente homólogo de dicho Ej. 5.

5 Ejemplo 7

Se prepararon comprimidos (dosificados con 100 mg de magnesio) con la formulación siguiente (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1).

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 725,0 |
| HPMC | 183,0 |
| Behenato de monodiglicérido | 20,0 |
| Lactosa anhidra | 11,0 |
| Sílice coloidal anhidra | 11,0 |
| Cubierta pelicular: | |
| 1ª capa (interna): HPMC/HPC 1/3 p/p | 19,8 |
| 2ª capa (externa): Mezcla HPMC/HPC 1/4 p/p | 19,8 |
| <i>Total:</i> | 989,60 |

Para el perfil de disolución del Ej. 7, véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo 8

- 10 Se prepararon según las modalidades del ejemplo 7, comprimidos conteniendo 50 mg de magnesio y teniendo para cada constituyente una cantidad que es la mitad de la del constituyente homólogo de dicho Ej. 7.

Ejemplo 9

Se prepararon comprimidos (dosificados con 100 mg de magnesio) con la formulación siguiente (siendo la relación ponderal B1/B2 de 8,8/1).

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 725,0 |
| HPMC | 190,0 |
| Behenato de monodiglicérido | 21,5 |
| Lactosa anhidra | 10,0 |
| Sílice coloidal anhidra | 10,0 |
| Clorhidrato de piridoxina | 6,0 |
| Cubierta pelicular: | |
| Goma laca | 40,0 |
| <i>Total:</i> | 1003,0 |

Ejemplo 10

Se prepararon comprimidos (dosificados con 50 mg de magnesio) con la formulación siguiente (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1).

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|---|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 362,50 |
| HPMC | 91,50 |
| Behenato de monodiglicérido | 10,00 |
| Lactosa anhidra | 5,50 |
| Sílice coloidal anhidra | 5,50 |
| Cubierta pelicular 1: | |
| Goma laca (OPAGLOS® NA715G, producto comercializado por la empresa denominada COLORCON) | 1,3 a 2,2%* |
| Cubierta pelicular 2: | |
| mezcla HPMC/HPC 1/3 p/p (OPADRY® VMS, producto comercializado por la empresa denominada COLORCON) | 1,1 a 1,6%* |
| Amarillo 20A38069 | 0,008 |

Nota (*): porcentaje en peso con respecto al peso de comprimido desnudo.

5

Ejemplo 11

Se prepararon comprimidos (dosificados con 50 mg de magnesio) con la formulación siguiente (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1).

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|---|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 362,50 |
| HPMC | 91,50 |
| Behenato de monodiglicérido | 10,00 |
| Lactosa anhidra | 5,50 |
| Sílice coloidal anhidra | 5,50 |
| Cubierta pelicular: | |
| Goma laca (OPAGLOS® NA715G, producto comercializado por la empresa denominada COLORCON) | 1,7 %* |

Nota (*): porcentaje en peso con respecto al peso de comprimido desnudo.

10 Para el perfil de disolución del Ej. 11, véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo 12

Se prepararon comprimidos (dosificados con 50 mg de magnesio) con la formulación siguiente (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1).

ES 2 640 816 T3

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|---|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 362,50 |
| HPMC | 91,50 |
| Behenato de monodiglicérido | 10,00 |
| Lactosa anhidra | 5,50 |
| Sílice coloidal anhidra | 5,50 |
| Cubierta pelicular 1: | |
| Goma laca (OPAGLOS® NA715G, producto comercializado por la empresa denominada COLORCON) | 1,7 %* |
| Cubierta pelicular 2: | |
| mezcla HPMC/HPC 1/3 p/p (OPADRY® VMS, producto comercializado por la empresa denominada COLORCON) | 0,5 %* |

Nota (*): porcentaje en peso con respecto al peso de comprimido desnudo.

Para el perfil de disolución del Ej. 12, véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo comparativo CP 1

5 El presente ejemplo comparativo corresponde a una especialidad, conforme a la patente europea EP 0542979 B, del tipo comprimido (dosificado con 100 mg de Mg) con revestimiento gastrorresistente, que se ha comercializado en Bélgica en 1999, después de retirado del mercado hace poco tiempo. Su composición es la siguiente.

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|---------------------------------------|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .6H ₂ O | 836,09 |
| HPMC | 120,00 |
| Palmitoestearato de glicerol | 112,28 |
| Lactosa anhidra | 52,60 |
| Sílice coloidal hidratada | 13,03 |
| Cubierta pelicular gastrorresistente: | |
| Acetofalato de celulosa | 96,00 |
| Ftalato de etilo | 24,00 |
| <i>Total:</i> | 1254,00 |

Para el perfil de disolución de CP 1, véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo comparativo CP 2

10 Se han preparado comprimidos de 990 mg cada uno según la formulación del ejemplo 2 de la patente europea EP 0542979 B, con la diferencia de que la cubierta pelicular de éster de ácido graso gastrorresistente ha sido reemplazada por una cubierta pelicular monocapa de goma laca como en el ejemplo 1 anteriormente. La formulación es la siguiente:

| Constituyentes | % (en peso) |
|--|-------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 44,50 |
| Clorhidrato de piridoxina | 3,00 |

ES 2 640 816 T3

| | |
|-------------------------|--------|
| Lactosa anhidra | 14,78 |
| PVC | 18,40 |
| Sílice coloidal anhidra | 0,92 |
| Cubierta pelicular: | |
| Goma laca | 18,40 |
| <i>Total:</i> | 100,00 |

Para el perfil de disolución de CP 2, véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo comparativo CP 3

Se han preparado comprimidos según la formulación siguiente.

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--------------------------------------|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .6H ₂ O | 836,00 |
| HPMC | 102,91 |
| Behenato de monodiglicérido | 100,00 |
| Lactosa anhidra | 50,05 |
| Sílice coloidal anhidra | 11,34 |
| Cubierta pelicular: | |
| Goma laca | 40,0 |
| <i>Total:</i> | 1140,00 |

- 5 La cinética de disolución es (a) prácticamente nula durante la fase "gástrica" y (b) demasiado rápida (pendiente demasiado fuerte) durante la fase "intestino delgado". En efecto, el 1% del Mg se disuelve a T = 2 h y el 90% del Mg se disuelve a T = 4 h. Véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo comparativo CP 4

- 10 Se han preparado comprimidos con una masa unitaria de 990 mg, sin cubierta pelicular, según la formulación siguiente.

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 725,0 |
| Behenato de monodiglicérido | 202,91 |
| Lactosa anhidra | 31,09 |
| Sílice coloidal anhidra | 11,00 |
| <i>Total:</i> | 990,00 |

La cinética de disolución es (a) nula durante la fase "gástrica" y (b) demasiado rápida (pendiente demasiado fuerte) durante la fase "intestino delgado". En efecto, el 0% del Mg se disuelve a T = 2 h y el 80% del Mg se disuelve a T = 4 h. Véase la Tabla I a continuación.

Ejemplo comparativo CP 5

- 15 Se han preparado comprimidos con la formulación siguiente.

| Constituyentes | Cant./comp. (mg) |
|--|------------------|
| <i>Núcleo:</i> | |
| MgCl ₂ .9/2H ₂ O | 725,0 |

| | |
|--|--------|
| HPMC | 153,0 |
| Behenato de monodiglicérido | 50,0 |
| Lactosa anhidra | 11,0 |
| Sílice coloidal anhidra | 11,0 |
| Cubierta pelicular: | |
| 1ª capa: Goma laca | 19,8 |
| 2ª capa (externa): Mezcla HPMC/HPC 1/4 p/p | 19,8 |
| <i>Total:</i> | 989,60 |

La cinética de disolución es demasiado débil al comienzo: el 15% del Mg presente se disuelve a T = 2 h. Véase la Tabla I a continuación.

Ensayos comparativos I

- 5 Se emprendieron ensayos comparativos para determinar el perfil de la cinética de disolución del Mg contenido en los comprimidos del Ej. 1-Ej. 5, Ej. 7, Ej. 11-Ej. 12 y CP 1-CP5. Los resultados obtenidos, ya discutidos anteriormente, se han consignado en la Tabla I a continuación.

Ensayos comparativos II

- 10 Se han realizado ensayos en lotes que comprenden cada uno 5 sujetos humanos sanos, a razón de un lote por comprimido que se tiene que ensayar. Para tratar lotes homogéneos donde los sujetos tengan aproximadamente el mismo volumen de sangre, se han elegido lotes de sujetos del mismo sexo, la misma edad ± 1 año, el mismo peso corporal ± 1 kg y la misma talla ± 1 cm.

Se administra a los lotes de sujetos un comprimido Ej. 1, Ej. 5, Ej. 7, CP 1, CP 2 o, respectivamente, CP 5, cada mañana durante 14 días [se alcanza el estado de equilibrio («steady state», en inglés) en general al cabo de 10 días].

- 15 El 15º día, en el instante T = 0 se extraen 10 ml de sangre de cada sujeto y se administra un comprimido Ej. 1, Ej. 5, Ej. 7, CP 1, CP 2 o, respectivamente, CP 5, después se recoge el plasma para medir por espectrometría de absorción atómica (EAA) el índice de magnesio en plasma.

En el instante T = 8 h, se extraen de nuevo 10 ml de sangre de cada sujeto y se recoge el plasma para medir por espectrometría de absorción atómica el índice de magnesio en plasma.

- 20 Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla II proporcionada a continuación.

- 25 Esta dosis de magnesio no es un método a priori totalmente pertinente para apreciar la absorción intestinal del magnesio, ya que el Mg^{2+} que pasa la pared intestinal se fija preferiblemente sobre, o en, otros tejidos, en particular los huesos y eritrocitos, por una parte, y su intercambio con Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , por otra parte. Esta medida permite verificar, sin embargo, el interés de la cinética de disolución particular de la invención. Dicha Tabla II muestra en particular que la variación del nivel plasmático en magnesio entre T = 0 y T = 8 h es de 0,09 – 0,10 mmol/l para los comprimidos según la invención Ej. 1, Ej. 2 y Ej. 7, mientras que es de 0,02 – 0,04 mmol/l para los comprimidos de comparación CP 1, CP 2 y CP 5.

Varios

- 30 El modo preferido para poner en práctica la invención consiste en recurrir a los comprimidos en los ejemplos 7, 11 y 12. La posología diaria que se considera en Mg es de 50 mg (una toma por la mañana del Ej. 11 o Ej. 12) o de 100 mg (una toma por la mañana del Ej. 7 o una toma por la mañana y una toma por la tarde del Ej. 11 o Ej. 12).

Como se indica en el documento de patente internacional WO 2004/105778 A precitado, se pueden recomendar combinaciones de la composición según la invención, en la forma comprimida, con otra sustancia activa, o para una sola administración unitaria o para una administración separada del Mg y la otra sustancia activa.

- 35 En particular, se puede incorporar una sustancia vitamínica tal como Vit. B3, Vit. B12 y/o coenzima Q10 (estando presente cada sustancia vitamínica en una dosis apropiada) en el núcleo del comprimido según la invención, que contiene $MgCl_2 \cdot 9/2 H_2O$, o en otro comprimido desprovisto de Mg. En el hombre adulto, esas dosis apropiadas que se recomiendan en general por vía oral son de 18 mg/d para la Vit. B3, 1 μ m/d para la Vit. B12 y de 30-40 mg/d para la coenzima Q10.

- 40 Se puede recomendar también una administración distinta: siendo administrada la composición según la invención, en la forma comprimida, por vía oral y siendo administrada la otra sustancia activa (que puede ser una fuente de iones Zn^{2+} , un extracto de planta o alga) por vía tópica. La dosis generalmente recomendada por vía oral en el

hombre adulto es de 15 mg/d para el cinc.

Como alternativa, cuando se trata de administrar un comprimido que contiene Mg y otra sustancia activa esencialmente liberable a nivel gástrico, se puede prever que esta última esté dispuesta en la periferia del núcleo o alojada en la masa de dicho recubrimiento.

- 5 Entre los extractos de planta que son útiles en la presente, se pueden citar los extractos de valeriana, melisa, tomillo marítimo, corteza de pino marítimo, cereal, manzana y melón, ya mencionados en la solicitud de patente internacional WO 2004/105778 A ya mencionada, así como extractos de maca, granada, salvado de arroz, madroño y rhodiola. El extracto de planta puede ser en la presente un aceite esencial, por ejemplo, aceite esencial de lavanda o aceite esencial de flores de naranjo. Además, se pueden utilizar igualmente extractos de algas, por ejemplo, un extracto de alga Klamath (***Aphanizomenon Flos-Aquae***), útil por vía interna o externa según la invención.

10 Como ilustración, se presentan a continuación algunos ejemplos de combinaciones («CB») utilizables, en el hombre adulto, con la composición oral de magnesio de liberación progresiva de la invención.

Combinación CB1

- 15 Por vía oral se administra un comprimido análogo al del Ej. 1 anteriormente, con la diferencia de que contiene en la masa de la cubierta pelicular 20-30 mg de ZnCl₂, para el cuidado y mantenimiento de la piel.

Combinación CB2

Por vía oral se administra un comprimido según el Ej. 5 anteriormente, por una parte y un comprimido que contiene 30 a 50 mg de extracto de granada (fruto del granado, ***Punica granatum***), por otra parte, para utilización antioxidante.

- 20 Combinación CB3

Por vía oral se administra un comprimido según el Ej. 6 anteriormente, por una parte y un comprimido que contiene el extracto de maca (***Lepidium meyenii***), por otra parte, para combatir la fatiga física después del esfuerzo (especialmente en el deporte) o la fatiga mental.

Combinación CB4

- 25 Por vía oral se administra un comprimido según el Ej. 1 anteriormente, por una parte y una composición tópica que contiene aceite esencial de lavanda, por otra parte, para una utilización como medio de relajación en el contexto del efecto relajante muscular producido por combinación del magnesio de liberación progresiva del aceite esencial de lavanda.

Tabla I

Cinética de disolución

| | Índice de disolución δ (% acumulado de Mg disuelto) | | | |
|--------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | en | en | | |
| | HCl 0,1 N | un tampón a pH 6,8 | | |
| | a T = 2 h | a T = 4 h | a T = 6 h | a T = 8 h |
| Según la invención | $20 \% \leq \delta \leq 60 \%$ | $40 \% \leq \delta \leq 85 \%$ | $60 \% \leq \delta \leq 98 \%$ | $90 \% \leq \delta \leq 100 \%$ |
| Ej. 1 | $\delta = 21 \%$ | $\delta = 41 \%$ | $\delta = 82 \%$ | $\delta = 98 \%$ |
| Ej. 2 | $\delta = 25 \%$ | $\delta = 45 \%$ | $\delta = 83 \%$ | $\delta = 97 \%$ |
| Ej. 3 | $\delta = 30 \%$ | $\delta = 50 \%$ | $\delta = 85 \%$ | $\delta = 98 \%$ |
| Ej. 4 | $\delta = 32 \%$ | $\delta = 52 \%$ | $\delta = 85 \%$ | $\delta = 98 \%$ |
| Ej. 5 | $\delta = 27 \%$ | $\delta = 46 \%$ | $\delta = 84 \%$ | $\delta = 99 \%$ |
| Ej. 7 | $\delta = 28 \%$ | $\delta = 47 \%$ | $\delta = 85 \%$ | $\delta = 99 \%$ |
| Ej. 11 | $\delta = 53 \%$ | $\delta = 82 \%$ | $\delta = 96 \%$ | $\delta = 99,9 \%$ |

Cinética de disolución

| | Índice de disolución δ (% acumulado de Mg disuelto) | | | |
|--------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | en HCl 0,1 N | en un tampón a pH 6,8 | | |
| | a T = 2 h | a T = 4 h | a T = 6 h | a T = 8 h |
| Según la invención | $20 \% \leq \delta \leq 60 \%$ | $40 \% \leq \delta \leq 85 \%$ | $60 \% \leq \delta \leq 98 \%$ | $90 \% \leq \delta \leq 100 \%$ |
| Ej. 12 | $\delta = 56 \%$ | $\delta = 87 \%$ | $\delta = 96 \%$ | $\delta = 99,9 \%$ |
| CP 1 | $\delta = 0 \%$ | $\delta = 80 \%$ | $\delta = 92 \%$ | $\delta = 99 \%$ |
| CP 2 | $\delta = 1 \%$ | $\delta = 81 \%$ | $\delta = 93 \%$ | $\delta = 99 \%$ |
| CP 3 | $\delta = 1 \%$ | $\delta = 90 \%$ | $\delta = 99 \%$ | $\delta = 99 \%$ |
| CP 4 | $\delta = 0 \%$ | $\delta = 80 \%$ | $\delta = 91 \%$ | $\delta = 99 \%$ |
| CP 5 | $\delta = 15 \%$ | $\delta = 79 \%$ | $\delta = 94 \%$ | $\delta = 99 \%$ |

Tabla II

Niveles plasmáticos de magnesio por EAA

| Comprimidos | Sexo de los sujetos | Niveles plasmáticos de Mg (mmol/l) | | |
|-------------|---------------------|------------------------------------|-----------|---------------------------------|
| | | a T = 0 | a T = 8 h | variación de T = 0 a T = 8 h |
| Ej. 1 | F | 0,95 | 1,04 | 0,09 |
| Ej. 5 | M | 1,00 | 1,10 | 0,10 |
| Ej. 7 | M | 1,02 | 1,12 | 0,10 |
| CP 1 | F | 0,92 | 0,94 | 0,02 |
| CP 2 | M | 0,98 | 1,00 | 0,02 |
| CP 5 | M | 0,93 | 0,97 | 0,04 |

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una matriz para la preparación de una composición para administración oral, en forma de comprimido, de magnesio con liberación prolongada, que está desprovisto de revestimiento gastrorresistente pero que está provisto de un revestimiento de protección que reduce la disolución del Mg a nivel gástrico, formando dicha matriz un núcleo constituido por un agente de retardo hidrófilo (B1), un agente de retardo hidrófobo (B2), una carga inerte (C1) que interviene como diluyente y una carga inerte (C2) que interviene como medio lubricante, caracterizándose por que comprende, para administrar
- 5 (A) 90 a 110 partes en peso de magnesio,
- los ingredientes siguientes:
- 10 (B1) 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,
(B2) 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,
(C1) 10 a 12 partes en peso de lactosa y
(C2) 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que dicho recubrimiento es una cubierta pelicular con una o varias capas.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 2, caracterizada por que dicho recubrimiento representa 1,3 a 7,5 % en peso con respecto al peso de la matriz.
4. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada por que dicho recubrimiento es
- (a) una cubierta pelicular monocapa de goma laca o
- 20 (b) una cubierta pelicular de dos capas, comprendiendo cada capa una sustancia elegida entre goma laca, éteres de celulosa (especialmente HPMC y HPC) y sus mezclas.
5. Composición para administración oral, en forma de comprimido, de magnesio con liberación prolongada, caracterizada por que está constituida:
- por una matriz que constituye un núcleo que comprende:
- 25 (A) 90 a 110 partes en peso de magnesio, siendo la fuente de magnesio $MgCl_2 \cdot 9/2 H_2O$
(B1) 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,
(B2) 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,
(C1) 10 a 12 partes en peso de lactosa y
(C2) 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal y
- 30 • por una cubierta pelicular de
- (D) 15 a 75 partes y preferiblemente 15 a 45 partes en peso de una sustancia elegida entre goma laca, éteres de celulosa (especialmente HPMC y HPC) y sus mezclas.
6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada por que dicho recubrimiento es
- (a) una cubierta pelicular monocapa de goma laca o
- 35 (b) una cubierta pelicular de dos capas, comprendiendo cada capa una sustancia elegida entre goma laca, éteres de celulosa (especialmente HPMC y HPC) y sus mezclas.
7. Composición según la reivindicación 5 o 6, caracterizada por que presenta *in vitro*, después de 2 h en medio HCl 0,1 N, un índice de disolución (δ) de magnesio, que contiene, menos de o igual a 60 %.
8. Composición según la reivindicación 5 o 6, caracterizada por que, por determinación *in vitro* según un sistema de disolución que comprende primero el tratamiento de dicha composición en un medio HCl 0,1 N de T = 0 a T = 2 h, después el tratamiento en un tampón a pH 6,8 de T = 2 h a T = 8 h, presenta un índice de disolución (δ) de Mg con respecto al Mg administrado tal que:
- 40 • a T = 2 h, en un: $\delta \leq 60 \%$, más concretamente: $20 \% \leq \delta \leq 60 \%$ y preferiblemente: $25 \% \leq \delta \leq 58 \%$;

ES 2 640 816 T3

- a T = 4 h, en un: $\delta \leq 85 \%$, más concretamente: $40 \% \leq \delta \leq 85 \%$ y preferiblemente: $45 \% \leq \delta \leq 82 \%$;
- a T = 6 h, en un: $\delta \leq 98 \%$, más concretamente: $60 \% \leq \delta \leq 98 \%$ y preferiblemente: $80 \% \leq \delta \leq 95 \%$ y
- a T = 8 h, en un: $\delta \leq 100 \%$, más concretamente: $90 \% \leq \delta \leq 100 \%$ y preferiblemente: $95 \% \leq \delta \leq 99,9 \%$.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 como complemento alimentario.

- 5 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, como producto cosmético especialmente para (i) hidratación de la piel y/o (ii) tratar o prevenir el estrés de la piel.