

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 493**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A23P 10/20 (2006.01)
A23P 10/47 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2011 PCT/IB2011/001017**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011 WO11161501**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011 E 11727518 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2582359**

54 Título: **Composiciones sólidas en forma de polvos o granulados para la administración oral de ingredientes activos y método para obtenerlas**

30 Prioridad:

21.06.2010 IT MI20101119

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2017

73 Titular/es:

**LABOMAR S.R.L. (100.0%)
Via Nazario Sauro 35/I
31036 Istrana (TV), IT**

72 Inventor/es:

**BERTIN, WALTER y
FRATTER, ANDREA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 643 493 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

Composiciones sólidas en forma de polvos o granulados para la administración oral de ingredientes activos y método para obtenerlas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones sólidas en la forma de polvos o granulados para la administración oral de ingredientes activos insolubles o poco solubles en agua y/o sometidas a fenómenos de degradación y/o que tienen propiedades organolépticas desagradables y/o con baja biodisponibilidad y a un método para preparar dichas composiciones.

Antecedentes de la invención

10 Hasta la fecha el problema de administrar oralmente ingredientes activos que son insolubles o poco solubles en agua se ha tratado y resuelto de varios modos. En particular la solicitud de patente ITVE20080055 describe nanoemulsiones que comprenden una fase acuosa que contiene una base y una fase lipídica que contiene uno o más ésteres de polioxietilensorbitán, en la que la fase acuosa y/o la fase lipídica adicionalmente
 15 contiene/contienen palmitato de ascorbilo. La asociación de ésteres de polioxietilensorbitán y palmitato de ascorbilo salificado con emulsionantes permite obtener emulsiones altamente estables, apropiadas para llevar ingredientes activos termolábiles o sensibles a la oxidación, del tipo hidrófilo, lipófilo o anfifílico. Tales emulsiones se preparan con un método que comprende preparar una fase acuosa y una fase lipídica, calentar dichas fases a una temperatura comprendida entre 30 y 80°C, preferentemente entre 40 y 70°C, añadir la fase acuosa a la fase lipídica con agitación mecánica hasta la obtención de una nanoemulsión y enfriar rápidamente la emulsión a
 20 temperatura ambiente. Los ingredientes activos a transportar se pueden añadir a la fase acuosa o a la fase lipídica durante el procedimiento para preparar la nanoemulsión, o se pueden dispersar en la nanoemulsión con agitación mecánica. Además, los polvos o extractos vegetales no solubles en agua se pueden humedecer usando las nanoemulsiones para obtener polvos o granulados dispersables en agua.

25 Sin embargo, hay algunos ingredientes activos que, además de ser insolubles o poco solubles en agua, revelan poca biodisponibilidad si se administran oralmente, debido a la baja absorción o a un intenso efecto del primer paso por el hígado.

Sería de este modo ventajoso tener composiciones mejoradas capaces de transportar ingredientes activos incluso con poca biodisponibilidad cuando se administran oralmente.

Descripción de la invención

30 Ahora, se ha descubierto que se pueden formular algunos ingredientes activos insolubles y/o poco solubles en agua y/o con baja biodisponibilidad después de la administración oral y/o inestables y/o con características organolépticas desagradables en composiciones sólidas en forma de polvos o granulados constituidas por una matriz lipídica que contiene un triglicérido, un éster de polioxietilensorbitán y palmitato de ascorbilo y que estas formulaciones se pueden obtener por un método que no requiere ningún calentamiento y no implica la
 35 preparación de una fase acuosa de palmitato de ascorbilo en forma salificada.

En un primer aspecto, la invención considera composiciones sólidas en forma de polvos o granulados que contienen:

- a) un ingrediente activo insoluble o poco soluble en agua y/o con baja biodisponibilidad después de la administración oral y/o inestable y/o que tiene características organolépticas desagradables;
- 40 b) un triglicérido;
- c) un éster de polioxietilensorbitán;
- d) palmitato de ascorbilo;
- e) un polialcohol y/o un azúcar y/o un oligosacárido y/o un glucosaminoglicano (GAG);
- f) un agente de adsorción o agente lipogelificante.

45 Para el propósito de la presente descripción, las expresiones singulares "un ingrediente activo", "un triglicérido", "un éster de sorbitán", "un polialcohol y/o azúcar y/o glucosaminoglicano" y "un agente de adsorción o agente lipogelificante" deben incluir también las expresiones plurales correspondientes; por tanto, las composiciones según la invención pueden contener uno o más de cada uno de los ingredientes antes mencionados.

50 En las composiciones según la invención los ingredientes están contenidos en las siguientes cantidades, expresadas como porcentajes en peso con respecto al peso total de las composiciones:

uno o más ingredientes activos están contenidos en cantidades comprendidas entre 0,1 y 20%;

uno o más triglicéridos están contenidos en cantidades comprendidas entre 5 y 30%;

uno o más ésteres de sorbitán están contenidos en cantidades comprendidas entre 5 y 30%;

el palmitato de ascorbilo está contenido en una cantidad comprendida entre 1 y 7,5%;

5 uno o más polialcoholes y/o azúcares están contenidos en cantidades comprendidas entre 50 y 85%;

el agente de adsorción está contenido en una cantidad comprendida entre 10 y 40%;

uno o más agentes de absorción o agentes lipogelificantes están contenidos hasta el peso total de la composición.

10 Según una realización preferida de la invención, las composiciones contienen además arginina en una relación molar 1:1 con palmitato de ascorbilo.

15 Para el propósito de la presente descripción, se usa la expresión "un ingrediente activo insoluble o poco soluble en agua y/o con baja biodisponibilidad después de la administración oral y/o inestable y/o que tiene características organolépticas desagradables" para indicar un ingrediente activo o un ingrediente activo mezcla de ingredientes activos de origen natural o sintético, que se pueden obtener mediante procesos de extracción de síntesis y semi-síntesis, seleccionados de entre: polifenoles de peso molecular inferior a 1.000 dalton e insolubles o poco solubles en agua, preferentemente resveratrol y curcumina (por ejemplo, en forma de extracto vegetal seco titulado hasta un 95% en curcuminoides); ácidos grasos omega-3, preferentemente ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), por ejemplo, en aceite de pescado titulado de diversas formas en EPA y DHA; vitaminas solubles en grasa; aminoácidos poco solubles en agua, preferentemente L-triptófano; flavonoides; xantinas, preferentemente cafeína; ácidos boswélicos, preferentemente ácido 11-beta-cetoboswélico; aceites esenciales, preferentemente aceite esencial de limón y naranja; capsaicina; melatonina; levaduras probióticas, preferentemente Lactobacillus rhamnosus (LGG), Lactobacillus casei (LC) y Lactobacillus acidophilus (LA). En la lista anterior, el término flavonoides se usa para identificar flavonas, isoflavonas y flavonoles, mientras que la expresión "vitaminas liposolubles" se usa para identificar las vitaminas A, D, E, F y K.

25 La expresión "insoluble en agua" se usa para indicar que la solubilidad es inferior a 1 g en 10.000 ml de agua; la expresión "poco soluble en agua" se usa para indicar que 1 g de sustancia se disuelve en un volumen de agua comprendido entre 1.000 y 10.000 ml; el término "triglicérido" se usa para identificar uno o más triglicéridos de diferente longitud de carbonos, usualmente comprendida entre 6 y 18 átomos de carbono, por ejemplo, aceite de coco, aceite de germen de trigo, aceite de semilla de girasol, aceite de oliva, aceite de pescado (EPA y DHA) y triglicéridos derivados de los mismos; se usan preferentemente triglicéridos con una cadena de carbonos de C₈-C₁₀ en promedio, tal como triglicérido caprílico/cáprico derivado de aceite de coco. Los productos basados en estos lípidos disponibles en el mercado son producidos por Cognis con el nombre comercial de Migliol® 810, Migliol® 812, Delios® C, Delios® V, Delios® S o Cetioli® LC. El triglicérido o la mezcla de triglicéridos puede ser baja u omitirse totalmente cuando el ingrediente activo a transportar es un triglicérido.

35 El término "éster de sorbitán" se usa para identificar uno o más ésteres de sorbitán con HLB alto, usualmente comprendido entre 10 y 20; los ejemplos de ésteres de sorbitán con alto valor de HLB son: monolaurato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 20); monopalmitato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 40); monoestearato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 60); triestearato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 65); monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 80) y trioleato de polioxietilen-sorbitán (polisorbato 85). Según una realización preferida de la invención, el éster de sorbitán se selecciona entre polisorbato 20, polisorbato 60 y polisorbato 80.

40 Los ejemplos preferidos de polialcohol son sorbitol y manitol, glicerina y propilenglicol, mientras que los ejemplos preferidos de azúcar son fructosa, sacarosa, glucosa y trehalosa, además de polisacáridos tales como almidón de maíz o de arroz, quitosano con alto grado de desacetilación (> 90%) y maltodextrinas. Los ejemplos de GAG son el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina.

45 Los ejemplos de agentes de absorción o agentes lipogelificantes son sílice y otros silicoaluminatos, siendo más preferida la sílice.

50 En un segundo aspecto, la invención se refiere a un método para obtener composiciones sólidas en la forma de polvos o granulados para transportar un ingrediente activo insoluble o poco soluble en agua y/o inestable y/o que tiene características organolépticas desagradables que comprende las siguientes etapas:

a) mezclar un triglicérido con un éster de sorbitán, palmitato de ascorbilo y posiblemente arginina;

b) añadir a la mezcla obtenida de este modo el ingrediente activo y mezclar hasta obtener una disolución, suspensión o dispersión;

c) preparar una mezcla que consiste en un polialcohol y/o azúcar y en un agente de adsorción o agente lipogelificante; y

5 d) añadir la mezcla que consiste en polialcohol y/o azúcar y agente de adsorción o agente lipogelificante de este modo obtenida a la disolución, suspensión o dispersión obtenida en la etapa b) y mezclar hasta la obtención de un polvo o granulado fluido y posiblemente

e) tamizar el polvo o granulado obtenido de este modo.

Las etapas a)-e) del método indicado anteriormente se llevan a cabo a temperatura ambiente, usando equipos y métodos conocidos por un experto en la técnica.

10 La cantidad de cada ingrediente se seleccionará de entre las descritas anteriormente en la descripción de la composición. En cualquier caso, la cantidad de polialcohol y/o azúcar y agente de adsorción se puede ajustar apropiadamente por el experto en la técnica con respecto al volumen de la disolución o suspensión obtenida en la etapa a), para obtener un granulado o un polvo fluido.

15 Las composiciones sólidas según la invención permiten la administración oral de ingredientes activos insolubles o poco solubles en agua enmascarando los sabores u olores particularmente desagradables y su método de preparación permite proteger dichos ingredientes activos de la degradación causada, por ejemplo, por el calentamiento o fenómenos de oxidación. Las composiciones sólidas según la invención se usan, mezcladas con posibles excipientes o vehículos para uso farmacéutico o nutricional, para preparar composiciones farmacéuticas o nutracéuticas en forma de polvos, granulados o comprimidos. Para su preparación, se pueden añadir conjuntamente los posibles excipientes o vehículos a la mezcla de polialcohol y/o azúcar y agente de adsorción o agente lipogelificante, o se pueden mezclar con el polvo o granulado obtenido en la etapa d) o e), posiblemente tamizando nuevamente el polvo o granulado resultante. Para la preparación de composiciones en forma de comprimidos, el polvo o granulado obtenido mediante el método antes mencionado se somete a compresión, preferentemente compresión directa, por medio de procedimientos y equipos conocidos por un experto en la técnica.

25 Las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas según la invención se pueden tomar directamente dado que, en contacto con la secreción de la cavidad oral o el tracto gastrointestinal, forman nanodispersiones que permiten una rápida absorción del ingrediente activo. La capacidad de formar emulsiones es particularmente marcada en las composiciones que contienen también arginina. Alternativamente, las composiciones se pueden dispersar en agua y tomar como bebidas microemulsionadas, con el fin de aumentar adicionalmente la biodisponibilidad del ingrediente activo, tal como, por ejemplo, en el caso de los ácidos grasos omega-3.

30 De este modo, la invención permite superar varios problemas, el causado por la no solubilidad en agua o por la inestabilidad de los ingredientes activos, el causado por los fenómenos de degradación, el causado por las características organolépticas desagradables y el de mejorar la biodisponibilidad de substratos lipófilos por medio de la administración sublingual. En particular, el método para preparar las composiciones según la invención es particularmente ventajoso porque se efectúa a temperatura ambiente, sin requerir una agitación mecánica vigorosa y calentamiento, permitiendo de este modo evitar la degradación de los ingredientes termolábiles activos y reducir los costes de producción. La reducción de costes también se obtiene debido al hecho de que el método se puede implementar usando equipos y mezcladores convencionales para la preparación de disoluciones y/o dispersiones, sin requerir el uso de técnicas de granulación en seco o en húmedo.

40 Ahora, la invención se ilustra con más detalle en los siguientes ejemplos.

ES 2 643 493 T3

Ejemplo 1 - Composición basada en 95% de cúrcuma (curcumina)

<u>Ingredientes</u>	<u>gramos/dosis</u>
CÚRCUMA 95%	0,158
DELIOS V (Triglicéridos caprílicos/cápricos)	0,158
VEREMUL T 80	0,316
ACEITE ESENCIAL DE LIMÓN	0,050
PALMITATO DE ASCORBILO	0,050
SORBITOL (30 - 60)	2,210
SÍLICE AMORFA	0,180
SUCRALOSA	0,015
SABOR DE NARANJA	0,200
TOTAL	3,300

5 Preparación

Se añadió primero cúrcuma al 95%, a continuación, con agitación vigorosa, palmitato de ascorbilo a una mezcla de Delios, Veremul y aceite esencial de limón. La dispersión obtenida de este modo se transfirió a un mezclador especial y se añadió sorbitol, mezclando hasta la obtención de una mezcla homogénea y uniforme en forma granular, a continuación se añadió sílice, continuando la mezcla para obtener un granulado uniforme seco y fluido que se tamizó una primera vez. La sucralosa y el aroma se mezclaron en el granulado y la mezcla resultante se tamizó de nuevo. El producto se dividió en envases de dosis unitaria de 3 gramos.

Comportamiento de la composición después de dispersión extemporánea en agua

Se dispersó en 100 ml de agua un envase que contiene 3,300 gramos de composición (correspondiente a 158 mg de CÚRCUMA al 95%), agitando con una cucharilla. Se obtuvo inmediatamente una dispersión translúcida, sin agregados o separación de fases aceitosas de sabor dulce y aromático de color amarillo sobre la superficie.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones sólidas en la forma de polvos o granulados que contienen:
 - a) un ingrediente activo seleccionado de entre: polifenoles con peso molecular inferior a 1.000 dalton e insolubles o poco solubles en agua, ácidos grasos omega-3, vitaminas solubles en grasa, aminoácidos poco solubles en agua, flavonoides, xantinas, ácidos boswélicos, aceites esenciales, capsaicina, melatonina, levaduras probióticas y sus mezclas;
 - b) un triglicérido;
 - c) un éster de polioxietilensorbitán;
 - d) palmitato de ascorbilo;
 - 10 e) un polialcohol y/o azúcar y/o un glucosaminoglicano;
 - f) un agente de adsorción y un agente lipogelificante.
2. Composiciones según la reivindicación 1, que contienen arginina en una relación molar 1:1 con palmitato de ascorbilo.
- 15 3. Composiciones según la reivindicación 1 o 2, en las que el ingrediente activo se selecciona de entre: resveratrol, curcumina, EPA, DHA, vitaminas A, D, E, F y K, L-triptófano, flavonas, isoflavonas y flavonoles; cafeína, ácido 11-beta-cetoboswélico, aceite esencial de limón y naranja, capsaicina, melatonina, Lactobacillus rhamnosus (LGG), Lactobacillus casei (LC), Lactobacillus acidophilus (LA) y sus mezclas.
4. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que el triglicérido es triglicérido caprílico/cáprico.
- 20 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el éster de sorbitán es polisorbato 20, polisorbato 60 o polisorbato 80.
6. Composiciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que el agente de adsorción y agente lipogelificante es sílice.
- 25 7. Método para preparar composiciones sólidas en forma de polvos o granulados que contienen un ingrediente activo seleccionado de entre polifenoles de peso molecular inferior a 1.000 dalton e insolubles o poco solubles en agua, ácidos grasos omega-3, vitaminas solubles en grasa, aminoácidos poco solubles en agua, flavonoides, xantinas, ácidos boswélicos, aceites esenciales, capsaicina, melatonina, levaduras probióticas y sus mezclas, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:
 - a) mezclar un triglicérido con un éster de sorbitán, palmitato de ascorbilo y posiblemente arginina;
 - 30 b) añadir a la mezcla obtenida de este modo el ingrediente activo y mezclar hasta obtener una disolución, suspensión o dispersión;
 - c) preparar una mezcla que consiste en un polialcohol y/o azúcar y/o glucosaminoglicano y un agente de adsorción y agente lipogelificante y
 - 35 d) añadir esta mezcla a la disolución, suspensión o dispersión obtenida en la etapa b) y mezclar hasta la obtención de un polvo o granulado fluido y posiblemente
 - e) tamizar el polvo o granulado obtenido de este modo
 en el que las etapas a)-e) se llevan a cabo a temperatura ambiente.
8. Método según la reivindicación 7, que comprende adicionalmente añadir - al polvo o granulado - excipientes para uso farmacéutico o nutricional y posiblemente tamizar el polvo o granulado resultante.
- 40 9. Método según la reivindicación 7 u 8, en el que el ingrediente activo se selecciona de entre resveratrol, curcumina, EPA, DHA, vitaminas A, D, E, F y K, L-triptófano, flavonas, isoflavonas, flavonoles, cafeína, ácido 11-beta-cetoboswélico, aceite esencial de limón y naranja, capsaicina, melatonina, Lactobacillus rhamnosus (LGG), Lactobacillus casei (LC), Lactobacillus acidophilus (LA) y sus mezclas.
- 45 10. Composiciones sólidas en la forma de polvos o granulados obtenibles por medio del método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.
11. Composiciones farmacéuticas y/o nutraceuticas en forma de polvos, granulados o comprimidos que contienen las composiciones sólidas según una cualquiera de las composiciones 1) a 6) o 10) mezcladas con

posibles excipientes o vehículos para uso farmacéutico o nutricional.