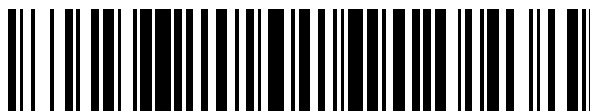


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 291**

51 Int. Cl.:

A23L 29/00 (2006.01)
A23L 33/00 (2006.01)
A23L 33/15 (2006.01)
A23L 33/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/46 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2011** **PCT/IB2011/003266**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012** **WO12085671**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011** **E 11820882 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018** **EP 2654463**

54 Título: **Antioxidantes en polvo de aceite de pescado y comprimidos**

30 Prioridad:

21.12.2010 US 201061425333 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2018

73 Titular/es:

OMEGATRI AS (100.0%)
Nycoveien 2 Postboks 4849
0422 Oslo, NO

72 Inventor/es:

TORGERSEN, TRINE-LISE;
KLAVENESS, JO y
MYRSET, ASTRID, HILDE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 685 291 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

Antioxidantes en polvo de aceite de pescado y comprimidos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un polvo estable según la reivindicación principal y a un vehículo de administración oral que comprende el polvo estable. Se describe el uso de antioxidantes para reducir la oxidación de polvos, comprimidos, geles y emulsiones que comprenden altas concentraciones y altas dosis de ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 Ha habido un interés considerable en los ácidos grasos omega-3 durante los años recientes debido a la mayor consciencia de sus efectos beneficiosos en una diversidad de afecciones y enfermedades. Los tipos de ácidos grasos omega-3 especialmente relevantes son los denominados ácidos grasos omega-3 de cadena larga de origen marino, principalmente ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Estos ácidos grasos esenciales no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano, pero están disponibles de diversos organismos marinos. Se almacenan como aceites en los filetes de pescado azul y en el hígado de tipos de pescado blanco como el bacalao. Son componentes básicos clave de las membranas celulares humanas y afectan a diversas funciones celulares tales como fluidez de la membrana, señalización entre células, movilidad de las células y formación de señales secundarias. Están altamente concentrados en el cerebro y parecen ser particularmente importantes para la función cognitiva y conductual. Se liberan de la bicapa fosfolipídica de membranas celulares en respuesta a estímulos tales como heridas y tienen papeles clave en la modulación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

- 20 Se ha indicado que el aumento del consumo alimentario de aceite de pescado es cardioprotector, antiinflamatorio y anticarcinogénico. También son importantes para una neurología, psiquiatría y visión sanas, y suficiente aporte de omega-3 durante la vida perinatal parece reducir la probabilidad de desarrollar alergia. También se ha indicado que los ácidos grasos omega-3 tienen efectos beneficiosos en la piel, debido a los efectos como un constituyente de la membrana celular así como a papeles funcionales como por ejemplo un modulador inmunitario y estimulador de síntesis de colágeno. Los síntomas de deficiencia de ácidos grasos omega-3 incluyen cansancio extremo (fatiga), mala memoria, problemas cardíacos, cambios de humor o depresión, mala circulación y piel seca.

- 30 Es muy importante mantener un equilibrio entre omega-3 y omega-6 (otra clase de ácido graso esencial) en la dieta. Una dieta sana debería consistir en aproximadamente de una a cuatro veces más ácidos grasos omega-6 que ácidos grasos omega-3. Con el desarrollo de comidas precocinadas y una reducción general en el consumo de productos alimentarios no procesados tales como pescado fresco, fruta y verduras, la dieta americana típica tiende a contener de 11 a 30 veces más ácidos grasos omega-6 que ácidos grasos omega-3, y muchos investigadores creen que este desequilibrio es un factor significativo en el estado creciente de trastornos inflamatorios en los Estados Unidos. En cambio, sin embargo, la dieta mediterránea consiste en un equilibrio más sano entre ácidos grasos omega-3 y omega-6 y muchos estudios han mostrado que las personas que siguen esta dieta tienen menos probabilidades de desarrollar enfermedad cardíaca. La dieta mediterránea no incluye mucha carne (que es alta en ácidos grasos omega-6) y enfatiza alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 incluyendo cereales integrales, frutas y verduras frescas, pescado, aceite de oliva, ajo, así como consumo moderado de vino.

- 40 Por lo tanto, desde su descubrimiento en los años 70, y a medida que ha aumentado el entendimiento de los diversos efectos positivos del omega-3 marino durante años recientes, han aparecido en el mercado una diversidad de productos que contienen omega-3. La forma de dosificación predominante para formulación de ácidos grasos omega-3 es en la actualidad aceite libre o cápsulas que contienen una cantidad considerable de líquido oleoso y por lo tanto que administran una dosis suficiente. Se han desarrollado otras formas de dosificación tales como polvos y se usan cada vez más, especialmente como aditivos alimentarios, para alimentos funcionales enriquecidos con omega-3. Un reto para todas las formas de dosificación de omega-3 de origen marino es, sin embargo, el hecho de que estos ácidos grasos son muy susceptibles a oxidación, provocando un olor y sabor desagradables. El omega-3 oxidado puede provocar potencialmente también daño al cuerpo. Es por lo tanto crucial para obtener los máximos efectos beneficiosos mantener el omega-3 fresco y sin oxidar, y los expertos en la materia han estado buscando por lo tanto modos de evitar la oxidación.

- 50 Se usan productos basados en ácidos grasos en altas dosis por todo el mundo como productos farmacéuticos y productos nutracéuticos, y el uso de antioxidantes es habitual en aceites de pescado y cápsulas de aceite de pescado. Se usan habitualmente tocoferoles (vitamina E) y otros derivados solubles en lípidos de compuestos conocidos por sus propiedades antioxidativas, tales como palmitato de ascorbilo, en aceites y aceites capsulados. Para nuevas formas de dosificación, tales como polvos y comprimidos basados en polvo, los antioxidantes o combinaciones de antioxidantes tradicionalmente usados en aceites y cápsulas de aceites no son necesariamente eficaces, y existe la necesidad de desarrollar antioxidantes y combinaciones de antioxidantes que son eficaces en nuevas formas de dosificación tales como polvos y comprimidos. Los antioxidantes eficaces en estos tipos de formas de dosificación también podrían ser compuestos hidrófilos.

Anteriormente, el uso de antioxidantes hidrófilos tales como ácido ascórbico o su derivado lipófilo palmitato de

ascorbilo, solo o en combinación con otros compuestos tales como quelantes metálicos o neutralizador de radicales tradicional tales como tocoferoles o extractos naturales de polifenol, se ha descrito en algunas formas de aceite de pescado o productos derivados de aceite de pescado, con diversos grados de éxito con respecto a la protección contra la oxidación lipídica.

- 5 Han y col. (1990) describieron un procedimiento para solubilizar ácido ascórbico en ácido de sardina y soja usando micelas invertidas. El valor de peróxido de aceite con ácido ascórbico solubilizado permaneció bajo en comparación con el control o aceite con δ -tocoferol solubilizado o extracto de romero. Se mostró un efecto sinérgico para ácido ascórbico y δ -tocoferol y para ácido ascórbico y extracto de romero en aceite de pescado.
- 10 Nishina y col. (1991) describieron el efecto de α -, γ - y δ -tocoferol y L-ácido ascórbico en eicosapentanoato de etilo (EPA-éster de etilo) y linoleato de metilo (ALA éster de metilo), midiendo la absorción de oxígeno. Se mezcló una solución acuosa con ácido ascórbico con la solución lipídica que contiene tocoferoles mediante agitación continua. En linoleato de metilo, el ácido ascórbico tuvo efecto sinérgico con los tocoferoles. En eicosapentanoato de etilo, no hubo ningún efecto de ácido ascórbico.
- 15 Frankel y col. (2002) describieron el efecto de EDTA en aceites de pescado y algas, y en emulsiones basadas en estos aceites. En los aceites, EDTA fue un antioxidante eficaz debido a las bajas concentraciones molares de hierro:EDTA. En las emulsiones correspondientes, las concentraciones molares de hierro:EDTA fueron mayores y EDTA ejerció efectos prooxidativos. Cuando se añadieron concentraciones mayores de EDTA, de modo que la concentración molar fue mayor que la de hierro, EDTA fue un antioxidante eficaz en emulsiones también.
- 20 Nielsen y col. (2004) describieron la influencia de quelantes metálicos en la estabilidad oxidativa en emulsiones de aceite en agua (bebidas lácteas y mayonesa). EDTA tuvo un fuerte efecto antioxidativo especialmente en mayonesa, y el efecto dependió de la concentración.
- 25 Olsen y col. (2005) describieron el efecto del concentrado de α -tocoferol y una mezcla de α -tocoferol y palmitato de ascorbilo en el aceite de hígado de bacalao. Se usaron análisis sensorial, análisis de PV, análisis de AnV y medición de volátiles mediante CG-EM para evaluar los efectos. El palmitato de ascorbilo es ácido ascórbico esterificado con ácido palmítico, y se cree que es una forma más adecuada de añadir ácido ascórbico a muestras de aceite, ya que el ácido ascórbico en sí mismo es demasiado hidrófilo para poder disolverse en el aceite. Cuando el α -tocoferol no tuvo ningún efecto significativo en la percepción sensorial o PV, la mezcla de TOH y AP tuvo un efecto significativo tanto en la reducción del PV como en la mejora de las propiedades sensoriales del aceite. Los efectos se correlacionaron con cambios en los perfiles de volátiles en el aceite.
- 30 Let y col. (2005) describieron efectos antioxidativos de tocoferoles (mezcla de α - y γ -), palmitato de ascorbilo y EDTA en emulsiones de leche enriquecidas con aceites de pescado. El palmitato de ascorbilo retardó casi completamente la oxidación en las emulsiones, mientras que el EDTA no tuvo ningún efecto. Tampoco se observó ninguna interacción entre palmitato de ascorbilo y EDTA.
- 35 Olsen y col. (2006) describieron el enriquecimiento de paté de salmón con aceite de hígado de bacalao, y la adición de EDTA o ácido cítrico para limitar la oxidación lipídica. EDTA ejerció efectos leves en las propiedades sensoriales del paté, y muy poco en otros parámetros usados para caracterizar la oxidación lipídica.
- 40 Let y col. (2007) describe los efectos de tocoferol, EDTA y palmitato de ascorbilo en aliño de ensalada enriquecido con aceite de pescado. EDTA fue el antioxidante más eficaz. El palmitato de ascorbilo ejerció efectos prooxidativos a alta concentración en este sistema y un efecto antioxidativo débil a concentración baja. La adición de los tres compuestos simultáneamente inhibió completamente la oxidación. No se estudió la combinación de palmitato de ascorbilo y EDTA.
- 45 En una revisión de Jacobsen y col. (2008) se evaluaron diferentes antioxidantes y mezclas de antioxidantes en sistemas alimentarios enriquecidos con aceite de pescado, principalmente emulsiones de aceite en agua (O/W) tales como leche, mayonesa y aliño de ensalada. Se tuvieron en cuenta muchos factores que afectan tanto a la oxidación como a la antioxidación, incluyendo componentes de los sistemas, presencia de metales, concentración de ingredientes y antioxidantes, pH, factores de procesamiento, etc. Se evaluaron varios antioxidantes: EDTA, lactoferrina, tocoferoles, ácido ascórbico/palmitato de ascorbilo, galato de propilo/ácido gálico y fenólicos vegetales. Se descubrió que EDTA tiene efecto como un quelante metálico en sistemas en los que se cree que el inicio por ion metálico es significativo para el proceso de oxidación. Se descubrió que el ácido ascórbico es prooxidativo en algunos sistemas y sin efecto en otros, y se descubrió que el palmitato de ascorbilo tiene algo de efecto en algunos sistemas. La recomendación de los autores fue que el ácido ascórbico debería evitarse en emulsiones alimentarias enriquecidas con aceite de pescado. No se evaluaron efectos sinérgicos.
- 50 Haak y col. (2009) describieron el efecto del extracto de romero, extracto de té verde, tocoferol, trolox, ácido ascórbico y palmitato de ascorbilo en hamburguesas de cerdo (carne, no pescado). En este sistema, el ácido ascórbico era un prooxidante, mientras que el palmitato de ascorbilo no tuvo ningún efecto.
- 55

El documento WO2010/0305013 desvela composiciones en forma de un comprimido que comprende un aceite de kril y un vehículo y puede comprender vitamina C. El documento WO2008/146016 desvela composiciones en forma

de un comprimido que comprende ácido graso, vitaminas A, C, D y E, y ciclodextrina como un vehículo.

En consecuencia, la técnica anterior no ha tenido éxito en el desarrollo de productos lipídicos con buena estabilidad y vida útil. En la técnica se necesitan composiciones mejoradas que sean estables frente a oxidación.

Sumario de la invención

5 La presente invención describe antioxidantes y combinaciones de antioxidantes usados para evitar la oxidación de productos farmacéuticos y nutracéuticos en forma de polvos, granulados, comprimidos, emulsiones, geles y similares que comprenden uno o más ácidos grasos y/o derivados de ácidos grasos y, opcionalmente, al menos un vehículo
10 carbohidrato solo o junto con vitaminas, minerales y/o productos farmacéuticos. En particular, la invención se refiere al uso de antioxidantes para reducir la oxidación de polvos, comprimidos, geles y emulsiones que comprenden altas concentraciones y altas dosis de ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos.

La presente invención proporciona un polvo que comprende un compuesto de ácido graso, vehículo, ácido ascórbico y un quelante metálico que es EDTA. El polvo es capaz de mantener un Totox/kg de aceite de menos de 100, 50 o más preferentemente 25 durante 10, 20, 30, 40 o 50 semanas a temperatura ambiente en presencia de oxígeno y ausencia de luz. El ácido ascórbico se incluye a una concentración de 2 mmol - 500 mmol por kg de polvo,
15 preferentemente 20-100 mmol por kg de polvo. En algunas realizaciones, el vehículo se selecciona entre el grupo que consiste en ciclodextrina, celulosa microcristalina y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, la ciclodextrina es beta-ciclodextrina. En algunas realizaciones, el compuesto de ácido graso está en complejo con la ciclodextrina. El quelante metálico EDTA se incluye a una concentración de 10 micromol - 4 mmol por kg de polvo, preferentemente 50 micromol -1,0 mmol por kg de polvo. En algunas realizaciones, el compuesto de ácido graso se
20 selecciona entre el grupo que consiste en ácidos grasos libres, triglicéridos, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto de ácido graso comprende restos de ácidos grasos seleccionados entre el grupo que consiste en EPA, DHA y ácido linoleico conjugado. En algunas realizaciones, el compuesto de ácido graso comprende una preparación de compuesto de ácido graso seleccionada entre el grupo que consiste en aceite de pescado, aceite de salmón, aceite de hígado de bacalao, concentrado de
25 omega-3, aceite de kril, y aceite de alga. En algunas realizaciones, el polvo comprende de 10 por ciento a 50 por ciento de compuesto de ácido graso en p/p por masa total de polvo. En algunas realizaciones, los polvos estables comprenden además al menos un segundo antioxidante. En algunas realizaciones, el segundo antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en extracto de romero y extracto de mora de los pantanos. En algunas realizaciones, los polvos estables comprenden además al menos un agente gelificante.

30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un comprimido farmacéutico o nutracéutico para administración oral que comprende el polvo estable como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el comprimido comprende más del 20 % en peso, por ejemplo más del 25 % en peso, especialmente más del 50 % en peso del polvo estable. En algunas realizaciones, el comprimido comprende más de 120 mg, por ejemplo al menos 200 mg del compuesto de ácido graso. El comprimido puede comprender además al menos un segundo agente
35 activo. El segundo agente activo se selecciona entre el grupo que consiste en un producto farmacéutico, nutracéutico, vitamina, mineral u otro compuesto complementario de la salud. En algunas realizaciones, el comprimido comprende además un revestimiento funcional que comprende un material de revestimiento y al menos un material funcional. En algunas realizaciones, el material de revestimiento se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hipomelosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidina, poliacrilatos, polietilenglicol, azúcar, gelatina, quitina, quitosano, óxido de titanio, polímeros sensibles a pH y ftalato
40 acetato de celulosa. En algunas realizaciones, el material funcional se selecciona entre el grupo que consiste en un material específicamente degradable, un material absorbente de luz, un material que potencie la estabilidad hidrófoba y un material que potencie la estabilidad oxidativa, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el material específicamente degradable comprende un material enzimáticamente degradable. En
45 algunas realizaciones, el material que potencia la estabilidad oxidativa comprende un antioxidante, agente quelante y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los comprimidos comprenden además al menos una vitamina además de ácido ascórbico y/o al menos un mineral. Los comprimidos pueden comprender además un disgregante, excipiente y/o emoliente. El núcleo de comprimido puede comprender además al menos un agente activo adicional además del compuesto de ácido graso. El al menos un agente activo adicional puede ser un agente
50 farmacéutico o un agente nutracéutico.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un comprimido revestido para administración oral que comprende un núcleo de comprimido rodeado por un revestimiento que comprende un material de revestimiento y al menos un material funcional. En algunas realizaciones, el material de revestimiento se selecciona entre el grupo que
55 consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hipomelosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidina, poliacrilatos, polietilenglicol, azúcar, gelatina, quitina, quitosano, óxido de titanio, polímeros sensibles a pH y ftalato acetato de celulosa. En algunas realizaciones, el material funcional se selecciona entre el grupo que consiste en un material específicamente degradable, un material absorbente de luz, un material que potencie la estabilidad hidrófoba y un material que potencie la estabilidad oxidativa, y combinaciones de los mismos. En algunas
60 realizaciones, el material específicamente degradable comprende un material enzimáticamente degradable. En algunas realizaciones, el material que potencia la estabilidad oxidativa comprende un antioxidante, agente quelante y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones de la divulgación, el núcleo de comprimido comprende un

polvo comprimido que comprende el polvo estable descrito anteriormente. En algunas realizaciones de la divulgación, el núcleo de comprimido comprende además al menos un agente activo adicional además del compuesto de ácido graso. En algunas realizaciones de la divulgación, el al menos un agente activo adicional es un agente farmacéutico o un agente nutracéutico. En algunas realizaciones de la divulgación el núcleo de comprimido comprende además al menos una vitamina además de ácido ascórbico y/o al menos un mineral. En algunas realizaciones de la divulgación, el núcleo de comprimido comprende además un disgregante, excipiente y/o emoliente.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones que comprenden ácido ascórbico, un quelante metálico y una preparación de compuesto de ácido graso seleccionado entre el grupo que consiste en un gel de compuesto de ácido graso y emulsión de compuesto de ácido graso, dicho ácido ascórbico y quelante metálico dispersados en dicha preparación de compuesto de ácido graso, dicha composición caracterizada por ser capaz de mantener un Totox/kg de aceite de menos de 100, 50 o más preferentemente 25 durante 10, 20, 30, 40 o 50 semanas a temperatura ambiente en presencia de oxígeno y ausencia de luz. En algunas realizaciones de la invención, el gel de compuesto de ácido graso comprende un compuesto de ácido graso dispersado en un agente gelificante. En algunas realizaciones, la emulsión de compuesto de ácido graso comprende una fase oleosa de compuesto de ácido graso dispersa en una fase acuosa. En algunas realizaciones de la invención, el ácido ascórbico se incluye a una concentración de 2 mmol-500 mmol por kg de dicha composición. En algunas realizaciones, el EDTA se incluye a una concentración de 10 micromol - 4 mmol por kg de composición. En algunas realizaciones, el compuesto de ácido graso se selecciona entre el grupo que consiste en ácidos grasos libres, triglicéridos, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto de ácido graso comprende restos de ácidos grasos seleccionados entre el grupo que consiste en EPA, DHA y ácido linoleico conjugado. En algunas realizaciones, el compuesto de ácido graso comprende una preparación de compuesto de ácido graso seleccionada entre el grupo que consiste en aceite de pescado, aceite de salmón, aceite de hígado de bacalao, concentrado de omega-3, aceite de kril y aceite de alga. En algunas realizaciones, el polvo comprende de 10 por ciento a 50 por ciento de compuesto de ácido graso en p/p por masa total de polvo. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además al menos un segundo antioxidante. En algunas realizaciones, el segundo antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste en extracto de romero y extracto de mora de los pantanos.

Se describe un vehículo de administración oral de producto farmacéutico o nutracéutico para la administración oral que comprende la composición como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el vehículo de administración oral se selecciona entre el grupo que consiste en un comprimido y una cápsula. El vehículo de administración oral puede ser masticable. El vehículo de administración oral puede comprender además un segundo agente activo. Los vehículos de administración oral pueden comprender además al menos un segundo agente activo. El segundo agente activo se puede seleccionar entre el grupo que consiste en un producto farmacéutico, nutracéutico, vitamina, mineral u otro compuesto complementario de la salud.

Se describe el uso de las composiciones y los vehículos de administración oral anteriores para administración oral a un sujeto y procedimientos que comprenden administrar las composiciones y vehículos de administración oral a sujetos, preferentemente a sujetos que pueden aprovechar la administración de ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones de la divulgación, las composiciones y vehículos de administración oral se administran a sujetos que necesitan tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo que consiste en obesidad, síndrome metabólico, diabetes, triglicéridos en sangre altos, colesterol alto, arterioesclerosis, adhesión plaquetaria, agregación plaquetaria, formación de placas e inflamación.

Se describen alimentos, complementos alimentarios, productos alimentarios, complementos dietéticos, barras nutricionales, bebidas y otros alimentos funcionales que comprenden los polvos estables y las composiciones descritos anteriormente.

Descripción de las figuras

La Figura 1 proporciona un gráfico de resultados de un estudio de estabilidad acelerado de un polvo y el aceite a partir del que se preparó, con exposición a oxígeno a temperatura ambiente durante hasta 52 semanas

Definiciones

El "nutracéutico" se refiere a cualquier sustancia que es un alimento o una parte de un alimento y proporciona beneficios médicos o sanitarios, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedad.

La expresión "derivado de un ácido graso", por ejemplo ácido graso omega-3 u omega-6, significa una sal, amida o éster del mismo, o cualquier otro compuesto en el que el grupo COOH esté funcionalizado de tal manera que vuelva a un grupo COOH tras el tratamiento, por ejemplo tras hidrólisis, por ejemplo un fosfolípido del mismo. Típicamente, sin embargo, los compuestos de ácidos grasos en los comprimidos de la invención están en forma de ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo C₁₋₁₂, especialmente ésteres de metilo y etilo, o más especialmente glicéridos, en particular triglicéridos, es decir el derivado de ácido graso es un triglicérido. Son sales preferidas las de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o amonio, en particular sales de poliamino alcohol. Pueden estar presentes mezclas de derivados y/o ácidos.

La expresión "compuesto de ácido graso" se usa para abarcar un ácido graso en sí mismo o un derivado del mismo.

Se usa "valor de oxidación total (TOTOX)" para describir la oxidación total a la que se ha expuesto un aceite. $PV \times 2 + AV = TOTOX$. El valor de peróxido (PV) mide la oxidación primaria. El valor de anisidina (AV) es una medición de oxidación secundaria. Precisamente, es la medida de producción de aldehído durante la oxidación de grasas. Tanto para AV como para PV, y por lo tanto TOTOX, es mejor un número más bajo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a antioxidantes y combinaciones de antioxidantes usados para evitar la oxidación de productos farmacéuticos y nutracéuticos en forma de polvos estabilizados, granulados, comprimidos, geles y emulsiones que comprenden uno o más ácidos grasos y/o derivados de ácidos grasos (es decir, compuestos de ácidos grasos) y opcionalmente al menos un vehículo de carbohidrato opcionalmente junto con vitaminas, minerales y/o productos farmacéuticos. En particular, la invención se refiere al uso de antioxidantes para reducir la oxidación de polvos que comprenden altas concentraciones y altas dosis de ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos. Como se ha descrito anteriormente, la técnica anterior en general no ha tenido éxito para proporcionar productos basados en omega-3 con buena estabilidad de oxidación.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto ahora que el ácido ascórbico es altamente eficaz en la protección de polvos, geles y emulsiones que contienen altas dosis de ácidos grasos omega-3 poliinsaturados de cadena larga de origen marino (es decir, composiciones de ácidos grasos) frente a oxidación lipídica, y por lo tanto mantienen los compuestos de ácidos grasos marinos exentos de enranciamiento y posterior olor y sabor desagradable durante un largo tiempo. Es especialmente sorprendente el hecho de que el ácido ascórbico es mucho más eficaz a este respecto que la versión lipófila de ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo. Este efecto es potenciado adicionalmente en combinaciones de ácido ascórbico con otros compuestos, preferentemente quelantes metálicos y neutralizadores de radicales.

En consecuencia, la presente invención proporciona polvos de ácidos grasos estables que comprenden un compuesto o compuestos de ácido graso que son propensos a la oxidación. Los polvos de ácidos grasos estables comprenden un compuesto de ácido graso, vehículo, ácido ascórbico y un quelante metálico que es EDTA. El ácido ascórbico se incluye en el polvo a una concentración de 2 mmol - 500 mmol por kg de polvo, preferentemente a una concentración de aproximadamente 10 - 100 mmol por kg de polvo de ácido graso. Los polvos de ácidos grasos estables comprenden además el quelante metálico EDTA (ácido etilendiamintetraacético) a una concentración de 10 micromol - 4 mmol por kg de polvo, preferentemente aproximadamente 50 micromol - 1,0 mmol por kg de polvo.

Los polvos de ácidos grasos estables de la presente invención demuestran estabilidad a largo plazo excepcional. Los polvos de ácidos grasos estables de la presente invención tienen la propiedad de ser oxidativamente estables como se mide por el índice Totox (véase Figura 1). Los polvos de ácidos grasos estables de la presente invención tienen capacidad de un Totox/kg de aceite en el polvo de menos de 100, 50 o más preferentemente 25 Totox/kg de aceite en el polvo durante más de o al menos 10, 20, 30, 40 o 50 semanas a temperatura ambiente en presencia de oxígeno y ausencia de luz.

Los polvos de ácidos grasos estables de la presente invención pueden comprender uno o más antioxidantes además del ácido ascórbico. Los antioxidantes adicionales preferidos incluyen extractos vegetales tales como extracto de romero, extracto de mora de los pantanos, extracto de té, flavonoides, tocoferol, tochoferol, BRT, BRA, Butil hidroxil anisol (BHA), Butil hidroxil tolueno (BHT), galato de propilo, galato de octilo y cualquiera de los antioxidantes de la serie GRINDOX™.

La presente invención proporciona un polvo de ácido graso estable que comprende un compuesto de ácido graso, vehículo y ácido ascórbico y un quelante metálico que es EDTA. En algunas realizaciones preferidas, la composición de ácido graso es un polvo que es blanco y fluido. En algunas realizaciones, el polvo comprende al menos 10, 20, 30, 40 o hasta 50 por ciento de compuesto de ácido graso en p/p (masa de lípido como porcentaje de la masa total de polvo). En algunas realizaciones preferidas, el vehículo es beta-ciclodextrina. En algunas realizaciones especialmente preferidas, el vehículo y compuesto de ácido graso forman un complejo en el que el compuesto de ácido graso es absorbido por la beta-ciclodextrina.

Los compuestos de ácidos grasos de la presente invención comprenden uno o más derivados de ácidos grasos. Los ácidos grasos o derivados de los mismos presentes en los polvos de la invención están preferentemente insaturados, especialmente poliinsaturados. Más preferentemente, el polvo de la invención comprende al menos un compuesto de ácido graso omega-3.

Cualquier compuesto de ácido graso, preferentemente un compuesto de ácido graso omega-3, presente en el polvo puede preferentemente ser sintético o semisintético pero preferentemente se obtiene de una fuente natural tal como un aceite vegetal o un aceite animal. Se conocen bien en la técnica aceites que contienen ácidos grasos, típicamente presentes como ésteres de los ácidos grasos. Los aceites vegetales adecuados incluyen aceite de colza, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de girasol, aceite vegetal y aceite de oliva. La fuente natural del ácido graso también puede ser un aceite animal tal como aceite de sebo.

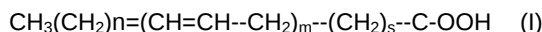
En algunas realizaciones preferidas, la fuente del compuesto de ácido graso es un aceite marino, tal como un aceite de pescado o aceite de kril. El aceite marino en bruto usado en la presente invención puede obtenerse de cualquier fuente marina tal como pescado, especialmente pescado de agua salada tal como atún, sardinas, salmón, caballa, arenque, trucha, halibut, bacalao, eglefino, siluro, lenguado, etc. Se prefiere el uso de pescado azul. En algunas realizaciones, el aceite se obtiene de kril. En algunas realizaciones, el aceite marino en bruto se obtendrá de mamíferos marinos tales como focas, morsas o leones marinos, preferentemente focas. Se ha descubierto que el aceite de foca es especialmente rico en compuestos de ácidos grasos omega-3, por ejemplo alrededor de 20-25 % en peso y por lo tanto forma un material de partida ideal para formar los comprimidos de la invención. Están disponibles aceites de foca de una diversidad de fuentes comerciales.

Los polvos de ácidos grasos pueden contener un compuesto de ácido graso o una mezcla de compuestos de ácidos grasos. Preferentemente, contiene una mezcla de compuestos de ácidos grasos, especialmente compuestos de ácidos grasos insaturados, especialmente una mezcla de compuestos de ácidos grasos poliinsaturados. Se apreciará que las composiciones de ácidos grasos de la invención también podrían contener compuestos de ácidos grasos saturados ya que estos también están presentes en fuentes de compuestos de ácidos grasos insaturados de origen natural.

Un compuesto de ácido graso insaturado contiene uno o más dobles enlaces carbono carbono en la cadena principal de carbono. Preferentemente, la cadena principal de carbono es poliinsaturada. Preferentemente, al menos un ácido graso es un compuesto de ácido graso omega-3 en el que el doble enlace más distante de la funcionalidad de ácido carboxílico se localiza en el tercer enlace contando desde el final (omega) de la cadena de carbono. El compuesto de ácido graso también puede ser un compuesto de ácido graso omega-6 en el que el doble enlace más distante de la funcionalidad de ácido carboxílico se localiza en el sexto enlace contando desde el final (omega) de la cadena de carbono. Un polvo de la invención contiene más preferentemente una diversidad de compuestos de ácidos grasos omega-3 y también algunos omega-6.

La concentración total de compuestos de ácidos grasos omega-3 en un aceite en bruto varía dependiendo de la fuente natural en cuestión pero, por ejemplo, en pescado marino, la cantidad de los compuestos omega-3 es de aproximadamente 20-35 % en peso.

Los compuestos de ácidos grasos insaturados que pueden formar parte del polvo de la invención pueden ser los de fórmula (I):

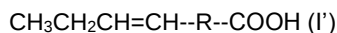


en la que n, m y s son números enteros, por ejemplo, de 1 a 10; o un derivado de los mismos.

Subíndice n es preferentemente 1. Subíndice m es preferentemente de 2 a 8. Subíndice s es preferentemente de 1 a 6. Idealmente, la cadena de carbono es lineal aunque está dentro del ámbito de la invención que la cadena principal porte cadenas laterales de alquilo tales como metilo o etilo. (Para esta fórmula DHA n=1, m=6 y s=1, para EPA n=1, m=5 y s=1. En ALA, n=4, m=2 y s=6).

Son compuestos de ácidos grasos omega-3 de uso en los polvos de la invención preferentemente los que contienen al menos 18 átomos de carbono en la cadena principal de carbono. Los ácidos grasos de cadena inferior (los de 17 átomos de carbono o menos en la cadena principal) parecen mostrar menos efectos terapéuticos útiles, pero pueden ser útiles en aplicaciones como pienso de pescado o animal.

Por lo tanto, son compuestos de ácidos grasos insaturados preferidos los de fórmula (I')



en la que R es un grupo alquileo C_{13+} (por ejemplo C_{13-25}) que contiene opcionalmente 1 o más dobles enlaces, preferentemente no conjugados; o un derivado de los mismos.

Idealmente, el grupo R es lineal aunque está dentro del ámbito de la invención que la cadena principal porte cadenas laterales de alquilo tales como metilo o etilo. El número total de átomos de carbono en la cadena es preferentemente de 16 a 22. Además, R es preferentemente 13, 15, 17, 19, etc., es decir, el número de átomos de carbono en la cadena es preferentemente par. Aunque se apreciará que los polvos enriquecidos con omega-3 de la invención contendrán, muy probablemente, una diversidad de compuestos basados en omega-3 diferentes, son compuestos altamente preferidos de fórmula (I) ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) o derivados de los mismos, por ejemplo, triglicérido, fosfolípido, sal de sodio o sal de poliamino alcohol de los mismos.

En una realización muy preferida, los compuestos de ácidos grasos comprenden una mezcla de DHA y EPA o derivados de los mismos. La relación de dichos compuestos puede ser de 30:70 a 70:30, preferentemente de 40:60 a 60:40 EPA/DHA. La mayoría de mezclas de compuestos son mezclas que comprenden al menos EPA y DHA en forma de ácidos libres, sales fisiológicamente aceptables, ésteres de etilo, fosfolípidos y triglicéridos.

Los polvos de la invención pueden contener también ácidos grasos omega-6. Son ácidos grasos omega-6 preferidos los de fórmula (II):



en la que R'' es un grupo alquileo C₅+ (por ejemplo C₁₀₋₂₂) que contiene opcionalmente 1 o más dobles enlaces; o derivados de los mismos.

En algunas realizaciones preferidas, el grupo R'' es lineal aunque está dentro del ámbito de la invención que la cadena principal porte cadenas laterales de alquilo tales como metilo o etilo.

El número de átomos de carbono en R'' es preferentemente 10, 12, 14, 16, etc., es decir el número de átomos de carbono en la cadena es preferentemente par. En una realización preferida el compuesto de ácido graso omega-6 es ALA, ácido gamma-linolénico (GLA) o ácido linoleico conjugado (CLA), o un derivado de los mismos, por ejemplo, un triglicérido, fosfolípido, sal de sodio o sal de poliamino alcohol de los mismos.

Aunque se apreciará que las composiciones de ácidos grasos de la invención contendrán, muy probablemente, una diversidad de compuestos basados en omega-3 y 6 diferentes, son compuestos altamente preferidos de fórmula (II) compuestos C18, C20 y C22.

La relación en peso de compuestos de ácidos grasos omega-3 con respecto a omega-6 en el componente de ácido graso de las composiciones de ácidos grasos de la invención puede ser de alrededor de 1:1 a 100:1.

Preferentemente, los ácidos grasos de la invención tendrán al menos 10 átomos de carbono, por ejemplo al menos 12 átomos de carbono, tal como al menos 14 átomos de carbono en la parte de ácido graso de la molécula, es decir un ácido graso debe comprender al menos 10 átomos de carbono.

En realizaciones preferidas, los compuestos de fórmula (I), (I') o (II) estarán insaturados múltiples veces, por ejemplo contendrán de 2 a 10 dobles enlaces, especialmente de 4 a 7 dobles enlaces. Preferentemente los dobles enlaces no se conjugan entre sí o con la funcionalidad de carbono. Al menos uno, por ejemplo 2 o 3, preferentemente todos los dobles enlaces están preferentemente en la configuración *cis*.

Los aceites en bruto contienen una diversidad de ácidos grasos o derivados de los mismos (por ejemplo ésteres de los mismos, en particular triglicéridos) que tienen diferentes longitudes de cadenas de carbono y diferentes niveles de insaturación. Por supuesto no todos estos ácidos grasos serán compuestos de ácidos grasos insaturados omega-3, algunos serán insaturados omega-6, algunos pueden ser aceites saturados. Por lo tanto determinadas realizaciones de la presente invención abarcan composiciones de ácidos grasos que comprenden una mezcla de estos compuestos de ácidos grasos.

Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a polvos de ácidos grasos estabilizados que comprenden compuestos de ácidos grasos concentrados, que comprenden por ejemplo principalmente éster de dietilo o triglicérido de EPA o DHA. Sea cual sea la naturaleza del material de ácido graso, está fácilmente disponible de fuentes comerciales. Puede comprarse DHA y EPA concentrados y convertirse en un derivado apropiado usando procedimientos conocidos.

En algunas realizaciones, las composiciones de ácidos grasos estabilizadas de la invención pueden contener al menos 10 % en peso de compuesto de ácido graso (en total), por ejemplo al menos 20 % en peso o al menos 25 % en peso o al menos 30 % en peso o al menos 40 % en peso tal como al menos 50 % en peso de compuesto de ácido graso (en total).

La presente invención proporciona polvos de ácidos grasos estabilizados. En algunas realizaciones preferidas, los polvos estabilizados comprenden al menos un ácido graso o derivado del mismo (especialmente ácido graso o ácidos grasos omega-3 y/u omega-6 o ésteres) y ciclodextrina, especialmente en forma de un complejo de ciclodextrina con compuesto de ácido graso. Puede usarse cualquier forma de ciclodextrina en la invención, por ejemplo, ciclodextrina alfa, beta o gamma. Estos son materiales disponibles en el mercado. Los polvos estables de la presente invención comprenden preferentemente un complejo entre el compuesto de ácido graso y el vehículo. En algunas realizaciones, los polvos de la presente invención son directamente comprimibles y/o moldeables por compresión, con o sin vehículos o excipientes adicionales. Los polvos tienen preferentemente la propiedad de conservar el lípido sin expresión del compuesto de ácido graso del comprimido después de la compresión. En algunas realizaciones, los polvos de la presente invención se caracterizan porque el complejo de compuesto de ácido graso-vehículo no comprende partículas microencapsuladas que comprenden, por ejemplo, microgotas formadas a partir de emulsiones de fosfolípidos. En cambio, los complejos de compuesto de ácido graso-vehículo de la presente invención se caracterizan preferentemente por ser de un tamaño de nanoescala.

El término "complejo" se usa aquí para designar que el compuesto de ácido graso se asocia con un vehículo, por ejemplo, ciclodextrina o celulosa microcristalina, mediante alguna forma de enlaces no covalente intermoleculares. Estos enlaces incluyen enlaces normalmente relativamente débiles como interacciones hidrófobas. Cuando el vehículo es ciclodextrina, el ácido graso en el complejo normalmente se localiza en el núcleo de la molécula de

ciclodextrina pero también podría asociarse con otras partes de la molécula. El tamaño más preferido de las ciclodextrinas es alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina. Pueden sustituirse adicionalmente con ciclodextrinas con diferente tamaño de cavidad. El sustituyente preferido incluye grupos alquilo, grupos hidroxialquilo, grupos acilo. Para revisiones sobre derivados de ciclodextrina farmacéuticamente aceptables véase: K. Uekama y col. en J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry (2006) 56: páginas 3-8, T. Loftsson y col. en Am. J. Drug Deliv. (2004)2: páginas 261-275 y J. Szejtli en J. Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry (2005)52:1-11. Las ciclodextrinas más preferidas según la presente invención son sustancialmente alfa, beta o gamma-ciclodextrinas no sustituidas y derivados de metilo o hidroxipropilo de las mismas. La ciclodextrinas aún más preferidas son beta-ciclodextrina e hidroxipropil-ciclodextrina. La expresión "complejo estabilizado" se refiere a complejos como se acaban de describir que se estabilizan con ácido ascórbico y más preferentemente con ácido ascórbico y un quelante metálico.

La relación entre compuesto de ácido graso (o compuestos totales) y vehículo puede variar sobre límites amplios. La relación en peso puede estar en el intervalo de 1:10 a 10:1 (entre compuesto de ácido graso (o compuestos totales) y, por ejemplo, ciclodextrina), tal como de 1:5 a 5:1, preferentemente de 1:2 a 2:1. En algunas realizaciones la relación entre compuesto de ácido graso (o compuestos totales) y vehículo (por ejemplo, beta-ciclodextrina) es de aproximadamente 1:5 a 2:3.

Un procedimiento conveniente para formar complejos estabilizados de la presente invención implica el uso de agua como un disolvente para la ciclodextrina y el ácido ascórbico que pueden después mezclarse con los ácidos grasos por ejemplo en forma de un éster. El complejo se forma y puede separarse, por ejemplo por filtración, y lavarse. En algunas realizaciones, la beta ciclodextrina se mezcla con agua y antioxidantes hasta obtener una pasta, y después el compuesto de ácido graso (por ejemplo, aceite de pescado) se añade a la mezcla por un procedimiento de amasado hasta obtener una textura de hielo blando a yogur líquido.

Por lo tanto, los complejos estabilizados de la presente invención pueden prepararse usando técnicas actuales para la preparación de complejos de ciclodextrina. Los procedimientos típicos incluyen por ejemplo la formación del complejo en agua, en mezcla de agua y disolventes orgánicos o disolventes orgánicos sin agua a temperaturas ambiente. Los disolventes orgánicos típicos incluyen metanol, etanol, isopropanol, acetona, DMSO, DMF y acetonitrilo. La relación entre ciclodextrina y compuesto de ácido graso debería ser preferentemente baja, típicamente menor de 1. El complejo de ciclodextrina con compuesto de ácido graso y ácido ascórbico se aísla por filtración, evaporación o liofilización.

El complejo estabilizado de compuesto de ácido graso con ciclodextrina y ácido ascórbico es un sólido, preferentemente un polvo estable. No debería ser un material oleoso. Se apreciará que en ocasiones para conseguir un polvo estable puede ser necesario moler un sólido. En una realización preferida adicional por lo tanto el complejo estabilizado será adecuado para moler para formar un polvo estable.

El secado de los complejos estabilizados puede llevarse a cabo por cualquier medio conocido. El material puede secarse al vacío o simplemente dejarse secar en una atmósfera de nitrógeno. Se podría calentar suavemente para estimular el secado. Los procedimientos de secado preferidos sí incluyen, sin embargo, liofilización y secado por pulverización, incluida granulación por pulverización. Se desvelan técnicas de secado por pulverización en "Spray Drying Handbook", K. Masters, 5ª edición, Longman Scientific Technical UK, 1991, cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia al menos por su enseñanza de procedimientos de secado por pulverización.

Se apreciará que cuando haya más de un compuesto de ácido graso presente, puede formarse más de un complejo de ciclodextrina. También está dentro del ámbito de la invención usar una mezcla de ciclodextrinas, por ejemplo beta y gamma ciclodextrina o derivados de las mismas. Las combinaciones más preferidas incluyen mezclas de éster de etilo/ciclodextrina de EPA/DHA.

Los polvos estables descritos anteriormente se usan preferentemente para la fabricación de los comprimidos de la invención. Los comprimidos de la invención preferentemente comprenden un complejo estable de compuesto de ácido graso/ciclodextrina/ácido ascórbico en el que el peso de la composición es más del 50 %, tal como mayor del 80 %. En algunas realizaciones, el complejo puede formar más del 90 % del peso del comprimido, más preferentemente más del 95 % del peso del comprimido y más preferentemente más del 99 % del peso del comprimido. Los comprimidos de la invención contienen preferentemente al menos 100 mg, por ejemplo al menos 125 mg, preferentemente al menos 150 mg, tal como al menos 200 mg, por ejemplo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg.

Para formar comprimidos se prefiere en gran medida que el compuesto de ácido graso esté en forma de un sólido, especialmente un polvo estable, especialmente un sólido cristalino. Esto puede conseguirse mediante la formación de complejo como se ha descrito anteriormente o conseguirse aislando un compuesto de ácido graso en forma sólida.

Los comprimidos de la invención pueden producirse por compresión o compactación de una formulación que contiene polvo estable y determinados excipientes, típicamente seleccionados para ayudar en el procesamiento y para mejorar las propiedades del comprimido. Los comprimidos de la invención pueden estar revestidos o no

revestidos y pueden prepararse a partir de materiales cristalinos, en polvo. Los comprimidos pueden ser sencillos, revestidos con película o azúcar, divididos, con relieve, en capas o de liberación sostenida. Cualquier revestimiento de película comprende preferentemente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente aceptable. Estos pueden realizarse en una diversidad de tamaños, formas y colores.

- 5 Los excipientes que pueden estar presente incluyen diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes y, en muchos casos, colorantes. Los excipientes usados se clasifican según la función que realicen. Por ejemplo, puede usarse un emoliente para mejorar el flujo de la mezcla de polvo en la tolva y al troquel de comprimido.

Se añaden típicamente lubricantes para evitar que los materiales de formación de comprimidos se adhieran a perforadoras, minimizar la fricción durante la compresión de comprimidos y permitir la retirada del comprimido formado por compresión del troquel. Dichos lubricantes se incluyen habitualmente en la mezcla de comprimido final en cantidades habitualmente menores de 1 % en peso. Los lubricantes más habitualmente usados son estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite hidrogenado y estearilfumarato de sodio. Pueden añadirse preferentemente antiadherentes como talco para evitar que el material de formación de comprimidos se adhiera a perforadoras.

15 Los comprimidos contienen con frecuencia diluyentes, tales como lactosa, que se añaden para aumentar el peso total de la mezcla dando como resultado un tamaño práctico para compresión. Esto es con frecuencia necesario cuando la dosis del fármaco sea relativamente pequeña de modo que se favorezca el uso de diluyentes en la presente invención cuando sean necesarias altas dosis de los compuestos de ácidos grasos. Los diluyentes típicos incluyen por ejemplo fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro sódico, almidón seco y otros azúcares. La celulosa puede ser preferentemente celulosa microcristalina (Avicel).

20 Los aglutinantes son agentes que transmiten cualidades cohesivas al material en polvo. Los aglutinantes habitualmente usados incluyen almidón, gelatina, azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa, gomas naturales y sintéticas, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, etilcelulosa y ceras.

25 Se incluyen con frecuencia disgregantes para asegurar que el comprimido tenga una tasa de disgregación aceptable. Los disgregantes típicos incluyen derivados de almidón, crospovidona, croscarmelosa y sales de carboximetilcelulosa. Algunos aglutinantes, tales como almidón y celulosa, también son excelentes disgregantes.

Otras características deseables de excipientes incluyen alta capacidad de compresión para permitir la preparación de comprimidos fuertes a bajas fuerzas de compresión, buenas propiedades de flujo que pueden mejorar el flujo de otros excipientes en la fórmula y cohesión (para evitar que el comprimido se desmenuce durante el procesamiento, el envío y la manipulación). El experto en la materia conoce el tipo de excipientes apropiados para la formulación de comprimidos.

30 Se prefiere que el peso total de excipientes (es decir, excipientes distintos del vehículo usado para preparar el polvo tales como beta-ciclodextrina o celulosa microcristalina) en un comprimido de la invención no sea más de 20 % en peso de ese comprimido, preferentemente menos del 15 % en peso del comprimido, especialmente menos del 10 % en peso del comprimido.

35 Los tres procedimientos para preparar comprimidos son granulación húmeda, compresión directa y granulación seca (doble compresión o compactación rotatoria). Aunque pueden usarse los tres procedimientos para formar los comprimidos de la invención, se prefiere emplear compresión directa.

40 La granulación seca consiste en mezcla, doble compresión de los ingredientes, tamizado en seco, lubricación y compresión. El procedimiento de granulación húmeda se usa para convertir una mezcla de polvo en gránulos que tienen flujo estable y propiedades cohesivas para preparación de comprimidos. El procedimiento consiste en mezclar los polvos en un mezclador adecuado seguido de la adición de la solución de granulación con cizalla a los polvos mixtos para obtener una granulación. La masa húmeda se tamiza después a través de un tamiz adecuado y se seca por secado en bandeja o secado en lecho fluido. Como alternativa, la masa húmeda puede secarse y pasarse a través de un molino. El procedimiento general incluye: pesado, mezclado de polvo seco, granulación húmeda, secado, molienda, lubricación de mezclado y compresión.

45 La compresión directa es un procedimiento relativamente rápido en el que los materiales en polvo se comprimen directamente sin cambiar las propiedades físicas y químicas del fármaco. El compuesto de ácido graso, excipientes de compresión directa y cualquier otra sustancia adyuvante, tal como un emoliente y lubricante, se mezclan, por ejemplo en un mezclador de pared doble o aparato de baja cizalla similar antes de comprimirse en comprimidos.

50 Las ventajas de la compresión directa incluyen uniformidad de mezcla, pocas etapas de fabricación implicadas, (es decir el procedimiento general implica pesado de polvos, mezclado y compresión, por lo tanto tiene menor coste), eliminación de calor y humedad, disociación de partículas principales y estabilidad física.

55 Sin embargo, la compresión directa se limita habitualmente a las situaciones en las que el fármaco o principio activo tiene una estructura cristalina y características físicas requeridas para formar comprimidos farmacéuticamente aceptables. Ya que los compuestos de ácidos grasos de la invención típicamente se presentan como aceites, no se ha indicado el uso de compresión directa para formar formas de dosificación oral de compuestos de ácidos grasos.

Además, ya que es necesario añadir excipientes a una formulación de compresión directa para permitir que tenga lugar el procedimiento de compresión los fabricantes están limitados con frecuencia al uso del procedimiento de compresión directa en formulaciones que contienen una dosis baja del principio activo por comprimido preparado por compresión ya que de otro modo los tamaños de los comprimidos sería demasiado grandes para tragar.

- 5 Una forma de dosificación sólida que contiene una alta dosis de fármaco (es decir, cuando el fármaco en sí mismo comprenda una parte sustancial del peso del comprimido preparado por compresión total) solamente puede comprimirse directamente si el fármaco en sí mismo tiene suficientes características físicas (por ejemplo, cohesión) para que los ingredientes se compriman directamente. Sorprendentemente, los inventores han descubierto que compuestos de ácidos grasos y complejos de la invención poseen las características físicas necesarias. Los compuestos de ácidos grasos y complejos de la invención tienen características de flujo y compresión inesperadamente buenas. El material, opcionalmente mezclado con excipientes como se ha descrito anteriormente, por ejemplo celulosa microcristalina, talco y estearato de magnesio, es fluido y suficientemente cohesivo para actuar como un aglutinante.

- 15 En algunas realizaciones preferidas, los compuestos de ácidos grasos que pueden presentarse en forma sólida, especialmente como complejos de ciclodextrina, especialmente complejos que comprenden altas cantidades de compuesto de ácido graso, pueden comprimirse sin granulación previa (es decir por compresión directa). El procedimiento más preferido de producción de comprimidos de la invención es por lo tanto por compresión directa.

- 20 El tamaño de los comprimidos, según la presente invención, puede variar. El diámetro del comprimido puede variar de 6 mm a 20 mm, preferentemente de 8 a 14 mm. El peso del comprimido puede variar de 100 mg a 3 gramos. Los comprimidos más preferidos tienen pesos de comprimidos entre 200 mg y 1 gramo con un diámetro de 10 a 15 mm.

Los comprimidos son para administración oral por deglución directa de los mismos o por cualquier otro medio conocido, por ejemplo, comprimidos masticables, disolución o suspensión del comprimido en un líquido bebible y así sucesivamente.

- 25 Aunque los comprimidos son principalmente para su uso con consumidores humanos, los comprimidos también podrían administrarse a animales, especialmente mamíferos, por ejemplo mamíferos superiores.

Los compuestos de ácidos grasos pueden dispersarse en una emulsión, preferentemente una emulsión estabilizada que comprende los antioxidantes solubles en agua desvelados en el presente documento.

- 30 Las emulsiones pueden ser emulsiones de aceite en agua (O/W). Esto significa que contienen una fase acuosa continua y una fase lipófila discontinua, es decir una fase de compuesto de ácido graso. Las gotas de aceite son preferentemente de tamaño micrométrico o menores, por ejemplo con una moda de diámetros de gotas en el intervalo de 50 a 100000 nm, preferentemente de 100 a 50000 nm, especialmente de 160 a 6000 nm, más especialmente de 500 a 6000 nm. Las emulsiones pueden ser estériles y sin pirógenos. Pueden prepararse emulsiones estériles usando componentes estériles en condiciones estériles. Como alternativa la fase oleosa puede prepararse, esterilizarse, y después emulsionarse en condiciones estériles con una fase acuosa estéril. Como una alternativa adicional, la emulsión puede producirse y después esterilizarse, por ejemplo por tratamiento con calor (por ejemplo autoclave), por irradiación (por ejemplo irradiación gamma) o, cuando el tamaño de gota del aceite sea pequeño, por filtración estéril. Las emulsiones pueden contener componentes adicionales, por ejemplo estabilizadores, antioxidantes, modificadores de la viscosidad, vitaminas, minerales, agentes de ajuste del pH, aniones de plasma (por ejemplo Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , especialmente Na^+ y Ca^{2+} , que opcionalmente se obtienen de sus sales de cloruro), emulsionantes, etc.

- 45 Las emulsiones pueden administrarse por vía oral y pueden incorporarse en geles como se describe en más detalle posteriormente. Cuando la emulsión se vaya a administrar por vía parenteral, tiene preferentemente una fase acuosa que tiene una tonicidad que está a una distancia del 20 % de la isotonicidad, más preferentemente a una distancia del 10 % de la isotonicidad, especialmente a una distancia del 2 % de la isotonicidad. La isotonicidad a este respecto puede considerarse 300 mOsm/kg para sujetos humanos.

- 50 Esto puede conseguirse de forma particularmente conveniente mediante el uso de sales fisiológicamente tolerables (por ejemplo sales de cloruro) de aniones de plasma tales como Na^+ , Ca^{2+} y K^+ . Se prefieren sales de sodio y combinaciones de sales de sodio y calcio; sin embargo pueden usarse agentes no iónicos tales como glicerol o azúcares para aumentar la tonicidad. La formulación de esta manera tiene un efecto cardioprotector que es especialmente importante para pacientes envejecidos o con la función inmunitaria reducida.

- 55 Los ejemplos de agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen compuestos anfífilos tales como fosfolípidos (por ejemplo lecitina), sorbatos de polioxietileno (Tweens), ésteres de ácidos carboxílicos de sorbitano (Spans), polialquilenóxidos (por ejemplo PEG y Pluronic). Dichos emulsionantes se usan preferentemente en la preparación de las emulsiones de la invención y convenientemente están presentes en las emulsiones en cantidades de 0,02 a 10 % en peso en relación con el peso de la emulsión total. Pueden incluirse agentes modificadores del pH en las composiciones si esto no perjudica la estabilidad del agente farmacéutico. En general la fase acuosa de las emulsiones debería tener un pH en el intervalo de 4,5 a 7,5, especialmente de 5,5 a 7,0.

Las emulsiones preferentemente contienen de 5 a 300 mg/ml de un compuesto de ácido graso, preferentemente

compuestos de ácidos grasos marinos o compuestos de ácidos grasos omega-3, por ejemplo de 50 a 250 mg/ml, especialmente de 100 a 200 mg/ml y preferentemente tienen viscosidades a 20 °C de 100 mPas o menos. Sin embargo, las emulsiones pueden prepararse en forma de concentrado, en lugar de listas para usar, y por lo tanto pueden contener por ejemplo hasta 400 mg/ml de compuestos de ácidos grasos omega-3.

- 5 Los compuestos de ácidos grasos pueden dispersarse en un gel, preferentemente un gel estabilizado que comprende los antioxidantes solubles en agua desvelados en el presente documento. El agente gelificante usado en la fase acuosa de la emulsión puede ser cualquier agente gelificante fisiológicamente tolerable (preferentemente un sacárido (por ejemplo un oligosacárido o polisacárido), una proteína o una glucoproteína) o combinación capaz de formar una emulsión de aceite en agua gelificada blanda, masticable, autosustentable. Muchos de dichos materiales se conocen de la industria alimentaria y farmacéutica y se analizan por ejemplo en Handbook of hydrocolloids, G O Phillips y P A Williams (Eds.), 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 de parámetros fisicoquímicos tales como temperatura, pH, presencia de iones metálicos (por ejemplo iones metálicos de grupo 1 o 2), etc. Los agentes gelificantes preferidos incluyen gelatinas, alginatos y carrageninas.
- 10 Sin embargo, el uso de gelatinas se prefiere especialmente ya que se asegura la degradación en la garganta de fragmentos inmovilizados y ya que pueden producirse núcleos que tienen las propiedades deseadas fácilmente usando gelatinas.

- Los compuestos de ácidos grasos pueden dispersarse en una emulsión que incluye el agente gelificante. Se prefieren gelatinas que tienen un contenido de iminoácido del 5 al 25 % en peso, más especialmente las que tienen un contenido de iminoácido del 10 al 25 % en peso. Las gelatinas tendrán típicamente un peso molecular promedio en peso en el intervalo de 10 a 250 kDa, preferentemente de 75 a 220 kDa, especialmente de 80 a 200 kDa. Se prefieren especialmente gelatinas que no tienen ningún valor de Bloom o bajos valores de Bloom de 60-300, especialmente 90-200. Cuando se usa una gelatina sin valor de Bloom, por ejemplo una gelatina de pescado de agua fría, esta se usará típicamente junto con otra gelatina u otro agente gelificante. Se prefiere especialmente la combinación de gelatinas de pescado de agua fría y agua caliente. La gelatina típicamente estará presente en la fase acuosa a una concentración de 1 a 50 % en peso, preferentemente de 2 a 35 % en peso, particularmente de 5 a 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 será típicamente de 50:1 a 5:1, preferentemente de 40:1 a 9:1, especialmente de 20:1 a 10:1. El pH de la fase acuosa de la emulsión está preferentemente en el intervalo de 2 a 9, particularmente de 3 a 7,5. La fase acuosa tiene preferentemente una temperatura de gelificación en el intervalo de 10 a 30 °C, más preferentemente de 15 a 28 °C, y una temperatura de fusión en el intervalo de 20 a 80 °C, más preferentemente de 24 a 60 °C, especialmente de 28 a 50 °C.
- 20
- 25
- 30

- Cuando se incluye un edulcorante en la fase acuosa, este se seleccionará típicamente de edulcorantes naturales tales como sacarosa, fructosa, glucosa, glucosa reducida, maltosa, xilitol, maltitol, sorbitol, manitol, lactitol, isomalt, eritritol, poliglicitol, poliglucitol y glicerol y edulcorantes artificiales tales como aspartamo, acesulfamo-K, neotamo, sacarina, sucralosa. Se prefiere el uso de edulcorantes no carcinogénicos y se prefiere especialmente el uso de xilitol.
- 35

- Los geles de ácidos grasos estabilizados y emulsiones pueden proporcionarse en un vehículo de administración oral tal como un comprimido, cápsula (por ejemplo, cápsula de gel), jarabe u otra forma de dosificación sólida o líquida, incluyendo emboladas de gel. En realizaciones particularmente preferidas, el vehículo de administración oral es preferentemente un sólido o gel blando, masticable. El vehículo de administración oral puede además formularse o revestirse preferentemente como se describe en otra parte del presente documento.
- 40

- En un aspecto preferido adicional de la divulgación, los polvos de ácidos grasos pueden formularse junto con otros agentes activos. Los agentes activos que podrían combinarse con los complejos de la invención incluyen productos farmacéuticos, nutracéuticos, vitaminas, minerales u otros compuestos complementarios de la salud. Es altamente preferible la combinación con fármacos.
- 45

- Los fármacos más preferidos para formular junto con compuestos de ácidos grasos en comprimidos son fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en el sistema cardiovascular y en hueso. Dichos fármacos típicos incluyen inhibidores de ACE; como por ejemplo enalapril, antagonistas del receptor de angiotensina II como losartán, beta bloqueadores como propranolol, compuestos reductores de colesterol en plasma como estatinas, típicamente sinvastatina o atorvastatina, y bisfosfonatos como por ejemplo alendronato. Otros fármacos favorables incluyen glucosamina.
- 50

- Los componentes adicionales altamente preferidos en los polvos de la invención también incluyen sinvastatina, atorvastatina, glucosamina, vitaminas y/o minerales en particular calcio.
- 55 También se describen en la divulgación comprimidos que comprenden polvos de ácidos grasos de la invención junto con estos ingredientes nutracéuticos o farmacéuticos. Los ingredientes nutracéuticos típicos pueden ser calcio u otros minerales, vitaminas hidrosolubles como Vitamina B o Vitamina C, vitaminas liposolubles como Vitamina A, D, K (por ejemplo K2) o E e ingredientes presentes en la naturaleza como por ejemplo bayas, hierbas y extractos de las mismas.

También es posible que un ingrediente adicional presente en los polvos de la divulgación esté presente como un complejo de ciclodextrina estabilizado, especialmente cuando este es una vitamina, especialmente vitamina K2 y más especialmente MK-7. Esto forma aun un aspecto adicional más de la invención que por lo tanto proporciona un complejo estabilizado formado entre vitamina K2 y ciclodextrina, en particular un complejo formado entre MK-7 y ciclodextrina, especialmente un comprimido farmacéutico o nutracéutico para administración oral que comprende dicho complejo. Estos complejos también pueden combinarse con complejos de ácido graso/ciclodextrina para formar comprimidos especialmente preferidos de la invención.

Los polvos de la divulgación también pueden contener ácido fólico y otros suplementos de salud sin receta bien conocidos tales como echinacea.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona estructuras centrales tales como comprimidos, polvos, granulados, micropartículas o nanopartículas que se revisten con un revestimiento funcional. El revestimiento funcional comprende preferentemente al menos un material funcional además de un material de revestimiento. El revestimiento funcional puede usarse para protección de comprimidos con cualquier núcleo de comprimido propenso a la oxidación. El revestimiento puede usarse para protección de comprimidos con cualquier núcleo de comprimido que contenga omega-3 contra la oxidación. El revestimiento funcional puede usarse para revestir comprimidos formados a partir de los polvos estables descritos anteriormente.

La expresión "revestimiento funcional" como se usa en el presente documento se refiere a un revestimiento con una función diferente de revestimientos convencionales como revestimiento de película (que suaviza la superficie del comprimido para mejorar la deglución) y revestimiento entérico (liberación del contenido del comprimido en el intestino y no en el estómago). El revestimiento funcional puede cumplir varias funciones, por ejemplo, administración de principio activo farmacéutico (API) o el ingrediente nutracéutico (NI), mejora de la fotoestabilidad del API o NI, mejora de la estabilidad hidrófila de API o NI, mejora de la estabilidad oxidativa del API o NI, así como otras funciones relacionadas con la estabilidad, el uso o la administración.

El revestimiento funcional puede ayudar en la administración de un API o NI. El material de revestimiento puede usarse por ejemplo para asegurar la administración específico de API o NI. Puede usarse un material de revestimiento que se degrada en la parte inferior del sistema gastrointestinal para administración específica de colon. Puede utilizarse material de revestimiento que se degrada enzimáticamente en el colon o en la parte inferior del intestino delgado mediante enzimas específicas presentes en la parte inferior del sistema gastrointestinal. Estos revestimientos funcionales pueden ser útiles para la administración de agentes fotodinámicos específicos de colon para diagnóstico y/o tratamiento.

Los ejemplos de materiales para usar en el revestimiento funcional incluyen, pero sin limitación, 5-ALA y ésteres de 5-ALA.

El revestimiento funcional puede proporcionar mejora de la fotoestabilidad del API o NI. El material de revestimiento puede, por ejemplo, ser un revestimiento que comprende una sustancia coloreada que absorbe luz y de este modo mejora la estabilidad para cualquier API o NI sensible a la luz. Varios compuestos son sensibles a la luz; incluyendo aceites que comprenden omega-3, polvos y comprimidos. La sustancia coloreada puede ser por ejemplo una sustancia verde oscuro, azul o negra.

El revestimiento funcional puede proporcionar mejora de la estabilidad hidrófila del API o NI. El material de revestimiento puede ser cualquier material que mantenga el agua separada del API o NI en el núcleo del comprimido, el polvo o el granulado. El material de revestimiento puede ser un material que reaccione con agua y/o un material que mantenga físicamente el agua separada del API y/o el NI.

El revestimiento funcional puede proporcionar mejora de la estabilidad oxidativa del API o NI. Varios API y NI son sensibles a oxidación. Por ejemplo, un envasado inteligente que mantenga el aire (oxígeno) separado de los productos mejorará la estabilidad oxidativa. En consecuencia, los comprimidos, polvos o granulados pueden envasarse con un material que sea impermeable al oxígeno, por ejemplo, envasado en blíster, envasado en papel metálico y otros sistemas de empaquetamiento bien conocidos para otros productos. Un revestimiento que protege contra la oxidación puede ser uno que mantenga físicamente el oxígeno separado del API o NI. Dichos materiales de revestimiento pueden formar una membrana estanca al gas o estanca al oxígeno alrededor del material e incluyen materiales bien conocidos para revestimiento de productos nutracéuticos y farmacéuticos. El material de revestimiento funcional puede ser un material que protege contra la oxidación mediante reacción con especies oxidadas de oxígeno. Este tipo de revestimiento neutraliza químicamente el proceso de oxidación. Los ejemplos de dichos materiales incluyen, pero sin limitación, materiales que reaccionan fácilmente con oxígeno, radicales de oxígeno u otros compuestos generados por oxígeno. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, antioxidantes, agentes quelantes y otros compuestos que se sabe que mejoran la estabilidad oxidativa. Los antioxidantes típicos incluyen cualquier antioxidante fisiológicamente aceptable; natural, sintético y semisintético. Puede utilizarse una mezcla de antioxidantes. Uno o más antioxidantes se combinan con EDTA o más quelantes metálicos. Los ejemplos de antioxidantes útiles en el revestimiento funcional de la presente invención incluyen, pero sin limitación, extracto de romero, extracto de mora de los pantanos, extracto de té, flavonoides, tocoferol, tochoferol, BRT, BRA, Butil hidroxi anisol (BHA), Butil hidroxi tolueno (BHT), galato de propilo, galato de octilo y cualquiera de los antioxidantes de la serie GRINDOX™.

En algunas realizaciones, el antioxidante, ácido ascórbico se incluye en el polvo a una concentración de 2 mmol - 500 mmol por kg de revestimiento, más preferentemente a una concentración de 20-100 mmol por kg de revestimiento. En algunas realizaciones, EDTA se incluye en el revestimiento a una concentración de 10 micromol - 4 mmol por kg de revestimiento, más preferentemente 50 micromol - 1,0 mmol por kg de revestimiento. En algunas realizaciones preferidas, los antioxidantes se combinan con materiales de revestimiento como se describe en más detalle posteriormente. Pueden usarse revestimientos que mejoran la estabilidad oxidativa para mejorar la estabilidad de cualquier API y NI oxidativamente sensible, por ejemplo, aceite y polvos que comprenden compuestos de ácidos grasos omega-3 como se ha descrito anteriormente.

Como resulta evidente, la presente invención proporciona una formulación en partículas tal como un comprimido, polvo o granulado que comprende un núcleo revestido con un revestimiento funcional. El revestimiento aplicado en los núcleos puede en principio ser cualquier revestimiento tal como, por ejemplo, un revestimiento de película, un revestimiento de azúcar, un revestimiento bioadhesivo o un revestimiento denominado de liberación modificada, al que se añade un material funcional adicional tal como un antioxidante. El revestimiento proporciona por ejemplo el perfil de liberación deseado de la sustancia activa incluida en los núcleos o, como alternativa, enmascara el sabor de sustancias activas con mal sabor, por ejemplo sustancias activas de sabor amargo tales como, por ejemplo, noscapina o teofilina. En algunos casos, los núcleos de acuerdo con la invención pueden contener dos o más capas de revestimiento por ejemplo un primer revestimiento que controla la velocidad de liberación de la sustancia activa y una segunda capa que es bioadhesiva. Cualquiera de las capas puede comprender el material de revestimiento funcional adicional tal como un antioxidante.

Las formulaciones pueden diseñarse para liberar la sustancia activa sustancialmente inmediatamente después de la administración o en cualquier momento o periodo de tiempo adecuado después de la administración. Este último tipo de formulaciones se conoce en general como formulaciones de liberación modificada.

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, la expresión "formas de dosificación de liberación modificada" incluye dos tipos de formas de dosificación, concretamente formas de dosificación de "liberación extendida" y forma de dosificación de "liberación retardada". Una forma de dosificación de liberación extendida se define como una que permite al menos una reducción doble en la frecuencia de dosificación en comparación con ese fármaco presentado como una forma de dosificación convencional (es decir como una solución o una forma de dosificación sólida convencional de liberación de fármaco inmediata). Una forma de dosificación de liberación retardada se define como una que libera un fármaco (o fármacos) en un momento distinto de inmediatamente después de la administración. Las formulaciones de revestimiento entérico son formas de dosificación de liberación retardada.

En el presente contexto, la expresión "formulación de liberación modificada" abarca las formas de dosificación de "liberación extendida" y "liberación retardada" anteriormente mencionadas y, en consecuencia, también se incluyen los siguientes tipos de formulación en la definición de la expresión "formulación de liberación modificada": i) formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante de la sustancia activa dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado, ii) formulaciones que después de un periodo de retardo predeterminado crean una concentración sustancialmente constante de la sustancia activa dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado, iii) formulaciones que mantienen la acción de la sustancia activa (tal como una sustancia farmacológica) durante un periodo de tiempo predeterminado manteniendo un nivel de fármaco eficaz, relativamente constante, en el cuerpo y al mismo tiempo minimizando la incidencia de efectos secundarios indeseables asociados con fluctuaciones en el nivel en plasma de la sustancia activa (patrón cinético en diente de sierra), iv) formulaciones que intentan localizar la acción farmacológica mediante, por ejemplo, colocación espacial de una formulación de liberación modificada adyacente a o en el tejido u órgano enfermo, v) formulaciones que intentan dirigir la acción farmacológica usando vehículos o derivados químicos para administrar la sustancia activa a un particular adyacente a o en el tejido u órgano enfermo, v) formulaciones que intentan dirigir la acción farmacológica usando vehículos o derivados químicos para administrar la sustancia activa a un tipo celular diana particular, y vi) formulaciones que se revisten con un revestimiento entérico (formulaciones "gastro-resistentes", "enterosolubles", "entero-revestidas" o sencillamente "entéricas").

Las formulaciones de liberación modificada también pueden denominarse formulaciones de "liberación extendida", "liberación retardada", "liberación controlada", "liberación sostenida", "liberación prolongada", "liberación programada", "liberación temporalizada", "de velocidad controlada" y/o "liberación dirigida".

Un revestimiento adecuado puede, por ejemplo, ser un material funcional tal como un antioxidante junto con: un revestimiento de película, por ejemplo un revestimiento basado en uno o más del material seleccionado de los siguientes: alcoholes polivinílicos, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polímeros de acrilato (tales como, por ejemplo Eudragit™), polietilenglicoles y polivinilpirrolidona; un revestimiento de azúcar; un revestimiento bioadhesivo, tal como, por ejemplo, un revestimiento que comprende una sustancia bioadhesiva tal como, por ejemplo, un ésteres de ácido graso tal como, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos en los que el componente de ácido graso del éster de ácido graso es un ácido graso saturado o insaturado que tiene un número total de átomos de carbono de Cs a C₂₂; son ejemplos específicos monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolinolenato de glicerol, o mezclas de los mismos, un revestimiento de liberación modificada, tal como, por ejemplo, un revestimiento entérico, por ejemplo un

revestimiento que es tal que cuando los núcleos revestidos son tragados por un ser humano o un animal, sustancialmente no se verá afectado por el producto químico, prevaleciendo las condiciones enzimáticas y otras en el estómago durante el paso a través de esta parte del sistema digestivo, pero sustancialmente se disolverá o se desintegrará de otro modo en el tracto intestinal del ser humano o animal en cuestión, liberando de este modo la sustancia activa en los intestinos. Un revestimiento entérico basado en uno o más del material seleccionado de los siguientes: copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo Eudragit™ L o S), ftalato acetato de celulosa, etilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo y goma laca; o un revestimiento de liberación modificada, por ejemplo un revestimiento basado en uno o más materiales seleccionados de los siguientes: goma laca; ceras tales como, por ejemplo, cera de abejas, glycowax, cera de ricino, cera de carnauba; aceites hidrogenados tales como, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, aceite de soja hidrogenado; derivados de ácidos grasos o alcoholes grasos tales como, por ejemplo, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo; polímeros acrílicos tales como, por ejemplo, resinas acrílicas (Eudragit™ RL y RS, las resinas acrílicas son copolímeros de ésteres de ácidos acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario) poli(metacrilato de metilo), hidrogeles de metacrilato, metacrilato de etilenglicol; derivados de polilactida tales como, por ejemplo, ácido DL-poliláctico, copolímero de ácido poliláctico glicólico; derivados de celulosa, tales como, por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, butirato de celulosa, valerato de celulosa, propionato acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa; polímeros de vinilo tales como, por ejemplo, acetato de polivinilo, formal de polivinilo, butirilo de polivinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-propileno-acetato de vinilo, polivinilpirrolidona; glicoles tales como, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, polietilenglicoles; polietileno; poliéster; polibutadieno; y otros polímeros sintéticos moleculares altos. En algunas realizaciones, el revestimiento de la presente invención comprende copolímeros de las sustancias anteriormente mencionadas, injertadas o mezcladas química o físicamente. Los copolímeros preferidos incluyen, pero sin limitación, copolímeros de alcohol polivinílico y PEG.

El material de revestimiento puede mezclarse con diversos excipientes tales como, por ejemplo, plastificantes; antiadhesivos tales como, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal (sílice pirógena), talco y estearato de magnesio; colorantes; aromas; y disolventes de una manera conocida en sí misma. Los ejemplos de plastificantes para su uso de acuerdo con la invención incluyen alcoholes polihídricos tales como, por ejemplo, propilenglicol, glicerol y polietilenglicol; ésteres de acetato tales como, por ejemplo, triacetato de glicerilo (Triacetina), acetato de trietilo y acetato de acetilo trietilo; ésteres de ftalato tales como, por ejemplo, dietilftalato; glicéridos tales como, por ejemplo, monoglicéridos acetilados; aceites tales como, por ejemplo, aceite de ricino, aceite mineral y aceite de coco fraccionado; y sebacato de dibutilo.

El revestimiento se aplica en los núcleos de una solución y/o suspensión en un disolvente orgánico o en un medio acuoso. Se prefiere el empleo de un medio acuoso debido a la seguridad, economía y ambiente. Son ejemplos de disolventes orgánicos adecuados para su uso en el revestimiento de los núcleos alcoholes tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y propanol; cetonas tales como, por ejemplo, acetona y tolueno; ésteres tales como, por ejemplo, acetato de etilo y lactato de etilo; hidrocarburos clorados tales como, por ejemplo cloruro de metileno y 1,1,1-tricloroetano.

La aplicación del revestimiento puede realizarse en un lecho fluido pero puede aplicarse cualquier aparato de revestimiento adecuado tal como los bien conocidos por un experto en la materia (por ejemplo revestimiento en cuba, secado por pulverización, revestimiento electrostático, etc.). Cuando los núcleos se revisten en un aparato de lecho fluido ha resultado ventajoso aplicar la composición de revestimiento de una boquilla situada en el fondo del aparato de lecho fluido, es decir tener el flujo del líquido (la composición de revestimiento) y el aire de fluidificación en un flujo mixto excepto cuando el revestimiento se realiza con una grasa o una cera. Usando un flujo mixto se ha mostrado que es posible revestir partículas relativamente pequeñas sin aglomeración. La cantidad de revestimiento aplicado en los núcleos depende entre otros del tamaño de los núcleos, el tipo de revestimiento empleado, el tipo de la sustancia activa empleada y el patrón de liberación deseado.

Se describen estructuras de núcleo tales como comprimidos, polvos, granulados, micropartículas o nanopartículas que se revisten con un revestimiento funcional. El revestimiento funcional comprende preferentemente al menos un material funcional además de un material de revestimiento. El revestimiento funcional puede usarse para protección de comprimidos con cualquier núcleo de comprimido propenso a la oxidación. El revestimiento puede usarse para protección de comprimidos con cualquier núcleo de comprimido que contenga omega-3 contra la oxidación. El revestimiento funcional se usa para revestir comprimidos formados a partir de los polvos estables descritos anteriormente.

La expresión "revestimiento funcional" como se usa en el presente documento se refiere a un revestimiento con una función diferente de revestimientos convencionales como revestimiento de película (que suaviza la superficie del comprimido para mejorar la deglución) y revestimiento entérico (liberación del contenido del comprimido en el intestino y no en el estómago). El revestimiento funcional puede cumplir varias funciones, por ejemplo, administración de principio activo farmacéutico (API) o el ingrediente nutracéutico (NI), mejora de la fotoestabilidad del API o NI, mejora de la estabilidad hidrófila de API o NI, mejora de la estabilidad oxidativa del API o NI, así como otras funciones relacionadas con la estabilidad, el uso o la administración.

El revestimiento funcional puede ayudar en la administración de un API o NI. El material de revestimiento puede usarse por ejemplo para asegurar la administración específica de API o NI. En algunas realizaciones, se usa un material de revestimiento que se degrada en la parte inferior del sistema gastrointestinal para administración específica de colon. Se puede utilizar material de revestimiento que se degrada enzimáticamente en el colon o en la parte inferior del intestino delgado por enzimas específicas presentes en la parte inferior del sistema gastrointestinal. Estos revestimientos funcionales pueden ser útiles para la administración de agentes fotodinámicos específicos de colon para diagnóstico y/o tratamiento. Los ejemplos de materiales para usar en el revestimiento funcional incluyen, pero sin limitación, 5-ALA y ésteres de 5-ALA.

El revestimiento funcional puede proporcionar mejora de la fotoestabilidad del API o NI. El material de revestimiento puede, por ejemplo, ser un revestimiento que comprende una sustancia coloreada que absorbe luz y de este modo mejora la estabilidad para cualquier API o NI sensible a la luz. Varios compuestos son sensibles a la luz; incluyendo aceites que comprenden omega-3, polvos y comprimidos. La sustancia coloreada puede ser por ejemplo una sustancia verde oscuro, azul o negra.

El revestimiento funcional puede proporcionar mejora de la estabilidad hidrófila del API o NI. El material de revestimiento puede ser cualquier material que mantenga el agua separada del API o NI en el núcleo del comprimido, el polvo o el granulado. El material de revestimiento puede ser un material que reaccione con agua y/o un material que mantenga físicamente el agua separada del API y/o el NI.

El revestimiento funcional puede proporcionar mejora de la estabilidad oxidativa del API o NI. Varios API y NI son sensibles a oxidación. Por ejemplo, un envasado inteligente que mantenga el aire (oxígeno) separado de los productos mejorará la estabilidad oxidativa. En consecuencia, los comprimidos, polvos o granulados pueden envasarse con un material que sea impermeable al oxígeno, por ejemplo, envasado en blíster, envasado en papel metálico y otros sistemas de empaquetamiento bien conocidos para otros productos. Un revestimiento que protege contra la oxidación puede ser uno que mantenga físicamente el oxígeno separado del API o NI. Dichos materiales de revestimiento forman una membrana estanca al gas o estanca al oxígeno alrededor del material e incluyen materiales bien conocidos para revestimiento de productos nutracéuticos y farmacéuticos. El material de revestimiento funcional puede ser un material que protege contra la oxidación por reacción con oxígeno o especies oxidadas. Este tipo de revestimiento neutraliza químicamente el proceso de oxidación. Los ejemplos de dichos materiales incluyen, pero sin limitación, materiales que reaccionan fácilmente con oxígeno, radicales de oxígeno u otros compuestos generados por oxígeno. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, antioxidantes, agentes quelantes y otros compuestos que se sabe que mejoran la estabilidad oxidativa. Los antioxidantes típicos incluyen cualquier antioxidante fisiológicamente aceptable; natural, sintético y semisintético. Puede utilizarse una mezcla de antioxidantes. Pueden combinarse uno o más antioxidantes con uno o más quelantes metálicos tales como EDTA. Los ejemplos de antioxidantes útiles en el funcional incluyen, pero sin limitación, tocoferol, ácido ascórbico, BRT y BRA. En algunas realizaciones, el antioxidante, por ejemplo, ácido ascórbico se incluye en el polvo a una concentración de 2 mmol - 1500 mmol por kg de revestimiento, más preferentemente a una concentración de 20-100 mmol por kg de revestimiento. Un quelante metálico, por ejemplo, EDTA, puede incluirse en el revestimiento a una concentración de 10 micromol - 4 mmol por kg de revestimiento, más preferentemente 50 micromol - 1,0 mmol por kg de revestimiento. Los antioxidantes se pueden combinar con materiales de revestimiento como se describe en más detalle posteriormente. Pueden usarse revestimientos que mejoran la estabilidad oxidativa para mejorar la estabilidad de cualquier API y NI oxidativamente sensible, por ejemplo, aceite y polvos que comprenden compuestos de ácidos grasos omega-3 como se ha descrito anteriormente.

Se describe una formulación en partículas tal como un comprimido, polvo o granulado que comprende un núcleo revestido con un revestimiento funcional. El revestimiento aplicado en los núcleos puede en principio ser cualquier revestimiento tal como, por ejemplo, un revestimiento de película, un revestimiento de azúcar, un revestimiento bioadhesivo o un revestimiento denominado de liberación modificada, al que se añade un material funcional adicional tal como un antioxidante. El revestimiento proporciona por ejemplo el perfil de liberación deseado de la sustancia activa incluida en los núcleos o, como alternativa, enmascara el sabor de sustancias activas con mal sabor, por ejemplo sustancias activas de sabor amargo tales como, por ejemplo, noscapina o teofilina. En algunos casos, los núcleos de acuerdo con la invención pueden contener dos o más capas de revestimiento por ejemplo un primer revestimiento que controla la velocidad de liberación de la sustancia activa y una segunda capa que es bioadhesiva. Cualquiera de las capas puede comprender el material de revestimiento funcional adicional tal como un antioxidante.

Las formulaciones pueden diseñarse para liberar la sustancia activa sustancialmente inmediatamente después de la administración o en cualquier momento o período de tiempo adecuado después de la administración. Este último tipo de formulaciones se conoce en general como formulaciones de liberación modificada.

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos, la expresión "formas de dosificación de liberación modificada" incluye dos tipos de formas de dosificación, concretamente formas de dosificación de "liberación extendida" y forma de dosificación de "liberación retardada". Una forma de dosificación de liberación extendida se define como una que permite al menos una reducción doble en la frecuencia de dosificación en comparación con ese fármaco presentado como una forma de dosificación convencional (es decir como una solución o una forma de dosificación sólida convencional de liberación de fármaco inmediata). Una forma de dosificación de liberación

retardada se define como una que libera un fármaco (o fármacos) en un momento distinto de inmediatamente después de la administración. Las formulaciones de revestimiento entérico son formas de dosificación de liberación retardada.

En el presente contexto, la expresión "formulación de liberación modificada" abarca las formas de dosificación de "liberación extendida" y "liberación retardada" anteriormente mencionadas y, en consecuencia, también se incluyen los siguientes tipos de formulación en la definición de la expresión "formulación de liberación modificada": i) formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante de la sustancia activa dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado, ii) formulaciones que después de un periodo de retardo predeterminado crean una concentración sustancialmente constante de la sustancia activa dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado, iii) formulaciones que mantienen la acción de la sustancia activa (tal como una sustancia farmacológica) durante un periodo de tiempo predeterminado manteniendo un nivel de fármaco eficaz, relativamente constante, en el cuerpo y al mismo tiempo minimizando la incidencia de efectos secundarios indeseables asociados con fluctuaciones en el nivel en plasma de la sustancia activa (patrón cinético en diente de sierra), iv) formulaciones que intentan localizar la acción farmacológica mediante, por ejemplo, colocación espacial de una formulación de liberación modificada adyacente a o en el tejido u órgano enfermo, v) formulaciones que intentan dirigir la acción farmacológica usando vehículos o derivados químicos para administrar la sustancia activa a un tipo celular diana particular, y vi) formulaciones que se revisten con un revestimiento entérico (formulaciones "gastro-resistentes", "enterosolubles", "entero-revestidas" o sencillamente "entéricas").

Las formulaciones de liberación modificada también pueden denominarse formulaciones de "liberación extendida", "liberación retardada", "liberación controlada", "liberación sostenida", "liberación prolongada", "liberación programada", "liberación temporalizada", "de velocidad controlada" y/o "liberación dirigida".

Un revestimiento adecuado para una formulación puede, por ejemplo, ser un material funcional tal como un antioxidante junto con: un revestimiento de película, por ejemplo un revestimiento basado en uno o más del material seleccionado de los siguientes: hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polímeros de acrilato (tales como, por ejemplo Eudragit™), polietilenglicoles y polivinilpirrolidona; un revestimiento de azúcar; un revestimiento bioadhesivo, tales como, por ejemplo, un revestimiento que comprende una sustancia bioadhesiva tal como, por ejemplo, un ésteres de ácido graso tal como, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos en los que el componente de ácido graso del éster de ácido graso es un ácido graso saturado o insaturado que tiene un número total de átomos de carbono de Cs a C₂₂; son ejemplos específicos monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolinolenato de glicerol, o mezclas de los mismos, un revestimiento de liberación modificada, tales como, por ejemplo, un revestimiento entérico, por ejemplo un revestimiento que es tal que cuando los núcleos revestidos son tragados por un ser humano o un animal, sustancialmente no se verá afectado por el producto químico, prevaleciendo las condiciones enzimáticas y otras en el estómago durante el paso a través de esta parte del sistema digestivo, pero sustancialmente se disolverá o se desintegrará de otro modo en el tracto intestinal del ser humano o animal en cuestión, liberando de este modo la sustancia activa en los intestinos. Un revestimiento entérico basado en uno o más del material seleccionado de los siguientes: copolímeros de ácido metacrílico (por ejemplo Eudragit™ L o S), ftalato acetato de celulosa, etilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo y goma laca; o un revestimiento de liberación modificada, por ejemplo un revestimiento basado en uno o más materiales seleccionados de los siguientes: goma laca; ceras tales como, por ejemplo, cera de abejas, glycowax, cera de ricino, cera de carnauba; aceites hidrogenados tales como, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, aceite de soja hidrogenado; derivados de ácidos grasos o alcoholes grasos tales como, por ejemplo, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo; polímeros acrílicos tales como, por ejemplo, resinas acrílicas (Eudragit™ RL y RS, las resinas acrílicas son copolímeros de ésteres de ácidos acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario) poli(metacrilato de metilo), hidrogeles de metacrilato, metacrilato de etilenglicol; derivados de polilactida tales como, por ejemplo, ácido DL-poliláctico, copolímero de ácido poliláctico glicólico; derivados de celulosa, tales como, por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, butirato de celulosa, valerato de celulosa, propionato acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa; polímeros de vinilo tales como, por ejemplo, acetato de polivinilo, formal de polivinilo, butirato de polivinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acetato de vinilo, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-propileno-acetato de vinilo, polivinilpirrolidona; glicoles tales como, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, polietilenglicoles; polietileno; poliéster; polibutadieno; y otros polímeros sintéticos moleculares altos.

El material de revestimiento puede mezclarse con diversos excipientes tales como, por ejemplo, plastificantes; antiadhesivos tales como, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal (sílice pirógena), talco y estearato de magnesio; colorantes; y disolventes de una manera conocida en sí misma. Los ejemplos de plastificantes para su uso de acuerdo con la invención incluyen alcoholes polihídricos tales como, por ejemplo, propilenglicol, glicerol y polietilenglicol; ésteres de acetato tales como, por ejemplo, triacetato de glicerilo (Triacetina), acetato de trietilo y acetato de acetilo trietilo; ésteres de ftalato tales como, por ejemplo, dietilftalato; glicéridos tales como, por ejemplo, monoglicéridos acetilados; aceites tales como, por ejemplo, aceite de ricino, aceite mineral y aceite de coco fraccionado; y sebacato de dibutilo.

El revestimiento se aplica en los núcleos de una solución y/o suspensión en un disolvente orgánico o en un medio

acuoso. Se prefiere el empleo de un medio acuoso debido a la seguridad, economía y ambiente. Son ejemplos de disolventes orgánicos adecuados para su uso en el revestimiento de los núcleos alcoholes tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol y propanol; cetonas tales como, por ejemplo, acetona y tolueno; ésteres tales como, por ejemplo, acetato de etilo y lactato de etilo; hidrocarburos clorados tales como, por ejemplo cloruro de metileno y 1,1,1-tricloroetano.

La aplicación del revestimiento puede realizarse en un lecho fluido pero puede aplicarse cualquier aparato de revestimiento adecuado tal como los bien conocidos por un experto en la materia (por ejemplo revestimiento en cuba, secado por pulverización, revestimiento electrostático, etc.). Cuando los núcleos se revisten en un aparato de lecho fluido ha resultado ventajoso aplicar la composición de revestimiento de una boquilla situada en el fondo del aparato de lecho fluido, es decir tener el flujo del líquido (la composición de revestimiento) y el aire de fluidificación en un flujo mixto excepto cuando el revestimiento se realiza con una grasa o una cera. Usando un flujo mixto se ha mostrado que es posible revestir partículas relativamente pequeñas sin aglomeración. La cantidad de revestimiento aplicado en los núcleos depende entre otros del tamaño de los núcleos, el tipo de revestimiento empleado, el tipo de la sustancia activa empleada y el patrón de liberación deseado.

Los beneficios para la salud de los polvos de ácidos grasos de la invención se han confirmado en muchos estudios. Se ha descubierto que los ácidos grasos poliinsaturados mantienen los niveles de colesterol en suero bajos, estabilizan un latido cardíaco irregular, reducen la tensión arterial, mejoran la enfermedad autoinmunitaria, mejoran los trastornos de depresión, tratan la psoriasis, tratan la artritis reumatoide y previenen el cáncer de colon. En general se aplican en trastornos cardiovasculares y para el tratamiento de trastornos óseos. Los comprimidos de la invención son de interés particular en el tratamiento o la prevención de hipertrigliceridemia e infección cardíaca. La hipertrigliceridemia es una afección médica caracterizada por aumento de la concentración de triglicéridos en plasma.

Sección experimental

Ejemplo 1 - comparativo

Suspensión que comprende forma omega-3 de EPA-éster de etilo y β -ciclodextrina

Se mezclaron β -ciclodextrina (700 gramos) y agua (630 ml) en un amasador durante 5 minutos. Se añadió EPA-éster de etilo (300 gramos) (Epax, Noruega) y se mezcló en el amasador durante 10 minutos. La relación de aceite: β -ciclodextrina fue de 3:7.

Ejemplo 2 - comparativo

Polvo que comprende omega-3 y ácido ascórbico (concentración baja)

A 36,2 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 1, se añadieron con agitación 300 μ l de ácido ascórbico_(aq) 0,5 M con un agitador magnético. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 50 μ mol de ácido ascórbico por gramo de aceite.

Ejemplo 3 - comparativo

Polvo que comprende omega-3 y CaNa_2EDTA

A 36,2 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 1, se añadieron con agitación 75 μ l de $\text{CaNa}_2\text{EDTA}_{(aq)}$ 5 mM con un agitador magnético. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 125 nmol de CaNa_2EDTA por gramo de aceite.

Ejemplo 4 - comparativo

Polvo que comprende omega-3 y extracto de romero

A 36,2 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 1, se añadieron con agitación 75 mg de extracto de romero (extracto de romero Guardian™ 11, Danisco, Dinamarca) con un agitador magnético. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 25 mg extracto de romero por gramo de aceite.

Ejemplo 5

Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico y CaNa_2EDTA (bajas concentraciones)

A 36,2 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 1, se añadieron con agitación 300 μ l de ácido ascórbico_(aq) 0,5 M y 75 μ l de $\text{CaNa}_2\text{EDTA}_{(aq)}$ 5 mM con un agitador magnético. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 50 μ mol de ácido ascórbico y 125 nmol de CaNa_2EDTA por gramo de aceite.

Ejemplo 6 - comparativo

Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico y extracto de romero

A 36,2 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 1, se añadieron con agitación 300 µl de ácido ascórbico_(aq) 0,5 M y 75 mg de extracto de romero (extracto de romero Guardian™ 11, Danisco, Dinamarca) con un agitador magnético. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 50 µmol de ácido ascórbico y 25 mg de extracto de romero por gramo de aceite.

5 Ejemplo 7 - comparativo

Polvo que comprende omega-3, EDTA y extracto de romero

10 A 36,2 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 1, se añadieron con agitación 75 µl de CaNa₂EDTA_(aq) 5 M y 75 mg de extracto de romero (extracto de romero Guardian™ 11, Danisco, Dinamarca) con un agitador magnético. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 125 nmol de CaNa₂EDTA y 25 mg de extracto de romero por gramo de aceite.

Ejemplo 8

Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico, EDTA y extracto de romero (bajas concentraciones)

15 A 36,2 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 1, se añadieron con agitación 300 µl de ácido ascórbico_(aq) 0,2 M, 75 µl de CaNa₂EDTA_(aq) 2 mM y 30 mg de extracto de romero (extracto de romero Guardian™ 11, Danisco, Dinamarca) con un agitador magnético. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 20 µmol de ácido ascórbico, 50 nmol de CaNa₂EDTA y 10 mg de extracto de romero por gramo de aceite.

Ejemplo 9

Polvo de aceite de EPA-éster de etilo que contiene ácido ascórbico, EDTA y extracto de romero (altas concentraciones)

20 A 36,2 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 1, se añadieron con agitación 300 µl de ácido ascórbico_(aq) 0,8 M, 75 µl de CaNa₂EDTA_(aq) 8 mM y 120 mg de extracto de romero (extracto de romero Guardian™ 11, Danisco, Dinamarca) con un agitador magnético. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 80 µmol de ácido ascórbico, 200 nmol de CaNa₂EDTA y 40 mg de extracto de romero por gramo de aceite.

Ejemplo 10 - comparativo

Suspensión que comprende omega-3 de aceite de hígado de bacalao y β-ciclodextrina

25 Se mezclaron β-ciclodextrina (150 gramos) y agua (52,5 ml) en un mortero durante 10 minutos. Se añadió aceite de hígado de bacalao (35 gramos) (Mollers Tran, Axellus, Noruega) y se mezcló en el mortero durante 10 minutos. La relación de aceite:β-ciclodextrina fue de 1:3.

Ejemplo 11 - comparativo

Polvo que comprende omega-3 y ácido ascórbico (alta concentración)

30 A 40 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 10, se añadieron 10 ml de ácido ascórbico_(aq) 1 M y se mezclaron con una varilla de vidrio. El producto se secó al vacío a temperatura ambiente. El polvo contenía 1375 µmol de ácido ascórbico por gramo de aceite.

Ejemplo 12

Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico y CaNa₂EDTA (altas concentraciones)

35 A 40 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 10, se añadieron 10 ml de ácido ascórbico_(aq) 1 M y 2 ml de CaNa₂EDTA_(aq) 10 mM y se mezclaron con una varilla de vidrio. El producto se secó al vacío a temperatura ambiente. El polvo contenía 1375 µmol de ácido ascórbico y 2750 nmol de CaNa₂EDTA por gramo de aceite.

Ejemplo 13 - comparativo

Preparación de extracto de mora de los pantanos

40 Se homogeneizaron moras de los pantanos (*Rubus chamaemorus*) (220 g) en un mortero durante 15 minutos. Se extrajeron 200 gramos del homogeneizado con 690 ml de metanol y 1,7 ml de ácido acético concentrado con un imán durante 5 minutos, ultrasonidos durante 5 minutos y agitación con un imán durante 15 minutos. Después de centrifugación a 3000 rpm durante 5 minutos el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El jarabe resultante se diluyó hasta 200 ml con agua.

Ejemplo 14 - comparativo

Suspensión que comprende omega-3 de aceite de hígado de bacalao y β-ciclodextrina

Se mezclaron β -ciclodextrina (525 gramos) y agua (375 ml) en un amasador durante 10 minutos. Se añadió aceite de hígado de bacalao (225 gramos) (Denomega, Noruega) y se mezcló en el mortero durante 10 minutos. La relación de aceite: β -ciclodextrina fue de 3:7.

Ejemplo 15 - comparativo

5 Polvo que comprende omega-3 y quercetina

A 150 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 14, se añadieron 6 ml de una suspensión 2,5 M de quercetina en agua y se agitaron con una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 500 nmol de quercetina por gramo de aceite.

Ejemplo 16 - comparativo

10 Polvo que comprende omega-3 y ácido cítrico

A 150 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 14, se añadieron 300 μ l de ácido cítrico_(aq) 10 mM y se agitaron con una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 100 nmol de ácido cítrico por gramo de aceite.

Ejemplo 17 - comparativo

15 Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico y quercetina

A 150 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 14, se añadieron 3 ml de ácido ascórbico_(aq) 1 M y 6 ml de una suspensión 2,5 M de quercetina en agua y se agitaron con una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 100 μ mol de ácido ascórbico y 500 nmol de quercetina por gramo de aceite.

Ejemplo 18 - comparativo

20 Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico y ácido cítrico

A 150 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 14, se añadieron 3 ml de ácido ascórbico_(aq) 1 M y 300 μ l de ácido cítrico_(aq) 10 mM y se agitaron con una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 100 μ mol de ácido ascórbico y 100 nmol de ácido cítrico por gramo de aceite.

Ejemplo 19 - comparativo

25 Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico, quercetina y ácido cítrico

A 150 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 14, se añadieron 3 ml de ácido ascórbico_(aq) 1 M, 6 ml de una suspensión 2,5 M de quercetina en agua y 300 μ l de ácido cítrico_(aq) 10 mM y se agitaron con una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 100 μ mol de ácido ascórbico, 500 nmol de quercetina y 100 nmol de ácido cítrico por gramo de aceite.

30 Ejemplo 20

Polvo de aceite de hígado de bacalao que contiene ácido ascórbico, quercetina y EDTA

A 150 gramos de la suspensión preparada en el ejemplo 14, se añadieron 3 ml de ácido ascórbico_(aq) 1 M, 6 ml de una suspensión 2,5 M de quercetina en agua y 750 μ l de CaNa₂EDTA_(aq) 10 mM y se agitaron con una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 100 μ mol de ácido ascórbico, 500 nmol de quercetina y 250 nmol de CaNa₂EDTA por gramo de aceite.

Ejemplo 21 - comparativo

Suspensión que comprende omega-3 de aceite de salmón y β -ciclodextrina

Se mezclaron β -ciclodextrina (210 gramos) y agua (147 ml) en un mortero durante 20 minutos. Se añadió aceite de salmón (70 gramos) (Xalar, Marine Harvest, Noruega) y se mezcló en el mortero durante 10 minutos. La relación de aceite: β -ciclodextrina fue de 1:3

Ejemplo 22 - comparativo

Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico (baja concentración) y extracto de mora de los pantanos (alta concentración)

A 20 g de la suspensión preparada en el ejemplo 21, se añadieron 721 μ l de ácido ascórbico_(aq) 1 M y 904 μ l del extracto de mora de los pantanos preparado en el ejemplo 16 y se agitaron usando una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 220 μ mol de ácido ascórbico y 275 μ l de extracto de mora de los pantanos

por gramo de aceite.

Ejemplo 23 - comparativo

Polvo que comprende omega-3, EDTA (bajas concentraciones) y extracto de mora de los pantanos (alta concentración)

- 5 A 20 g de la suspensión preparada en el ejemplo 21, se añadieron 357 µl de $\text{CaNa}_2\text{EDTA}_{(\text{aq})}$ 10 mM y 904 µl del extracto de mora de los pantanos preparado en el ejemplo 16 y se agitaron usando una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 358 µmol de CaNa_2EDTA y 275 µl de extracto de mora de los pantanos por gramo de aceite.

Ejemplo 24

- 10 **Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico, EDTA y extracto de mora de los pantanos (bajas concentraciones)**

- A 20 g de la suspensión preparada en el ejemplo 21, se añadieron 292 µl de ácido ascórbico_(aq) 1 M y 145 µl de CaNa_2EDTA 0 mM y 366 µl del extracto de mora de los pantanos preparado en el ejemplo 16 y se agitaron usando una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 89 µmol de ácido ascórbico, 142 nmol de CaNa_2EDTA y 112 µl de extracto de mora de los pantanos por gramo de aceite.

Ejemplo 25

Polvo que comprende omega-3, ácido ascórbico, EDTA y extracto de mora de los pantanos (altas concentraciones)

- 20 A 20 g de la suspensión preparada en el ejemplo 21, se añadieron 1150 µl de ácido ascórbico_(aq) 1 M, 568 µl de CaNa_2EDTA 10 mM y 1442 µl del extracto de mora de los pantanos preparado en el ejemplo 16 y se agitaron usando una varilla de vidrio. El producto se secó por liofilización. El polvo contenía 351 µmol de ácido ascórbico, 554 nmol de CaNa_2EDTA y 440 µl de extracto de mora de los pantanos por gramo de aceite.

Ejemplo 26 - comparativo

Suspensión que comprende forma omega-3 de EPA-éster de etilo y β-ciclodextrina

- 25 Se mezclaron β-ciclodextrina (600 gramos) y agua (600 ml) en un amasador durante 5 minutos. Se añadió EPA-éster de etilo (400 gramos) (Epax, Noruega) y se mezcló en el amasador durante 10 minutos. La relación de aceite:β-ciclodextrina fue de 4:6.

Ejemplo 27 - comparativo

Comprimidos que comprenden EPA-éster de etilo, β-ciclodextrina, Flowlac 100 y estearato de magnesio

- 30 Los comprimidos fueron del polvo preparado en el ejemplo 26, Flowlac 100 (Meggler, Alemania) y estearato de magnesio en la relación de 9,9:89,1:1. Los comprimidos tuvieron un peso medio de 687 mg.

Ejemplo 28

Comprimidos que comprenden omega-3, β-ciclodextrina, Flowlac y estearato de magnesio, revestidos con Kollicoat con ácido ascórbico y EDTA añadidos

- 35 Se disolvió Kollicoat protect (10 gramos) (BASF) en una mezcla de ácido ascórbico_(aq) 1 M (40 gramos) y $\text{CaNa}_2\text{EDTA}_{(\text{aq})}$ 10 mM (40 gramos). Se suspendió talco (6,3 gramos) (Fluka) en agua (20 gramos). Las dos soluciones se mezclaron y se aplicaron como un revestimiento para comprimidos en el ejemplo 20 usando un revestidor de tambor (Glatt, Alemania).

Ejemplo 29

- 40 **Estudio de estabilidad acelerada de polvos con exposición a oxígeno a 37 °C durante hasta 10 semanas**

- Los polvos descritos en los ejemplos 2-9 se almacenaron a 37 °C en recipientes de plástico permeables a oxígeno. Se recogieron muestras en las semanas 0, 2, 4, 7 y 10 y se analizaron con respecto a productos de oxidación primarios (PV = valor de peróxido) y secundarios (AC = recuento alcalino) mediante kit de ensayo PeroxySafe™ y kit de ensayo AlkalSafe™, respectivamente. Se calculó Totox con la fórmula $[\text{Totox} = (2 \times \text{PV}) + (\text{AC}/10)]$. Los resultados se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de estudio de estabilidad de polvos en los ejemplos 2-9

Ejemplo	Totox por kg de aceite				
	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 7	Semana 10
2	8,9	149	373		
3	6,4	425	2286		
4	3,7	6,4	7,4	30	92
5	4,3	25	40	130	
6	9,2	8,5	4,1	7,4	23
7	3,1	65	447		
8	8	279	3103		
9	3,8	7,9	41	140	

Ejemplo 30**Estudio de estabilidad acelerada de polvos con exposición a oxígeno a temperatura ambiente y 37 °C durante una semana**

- 5 Los polvos descritos en los ejemplos 11-12 se dividieron entre recipientes de plástico permeables a oxígeno y luz y recipientes de plástico permeables a oxígeno pero no a luz. Los recipientes permeables a luz se almacenaron a 37 °C y los recipientes permeables a luz se almacenaron a temperatura ambiente. Se recogieron muestras semanalmente durante tres semanas y se analizaron con respecto a productos de oxidación primarios (PV = valor de peróxido) y secundarios (AC = recuento alcalino) mediante kit de ensayo PeroxySafe™ y kit de ensayo AlkalSafe™, respectivamente. Se recogieron muestras adicionales después de 6 semanas de almacenamiento para las muestras almacenadas a temperatura ambiente. Se calculó Totox con la fórmula $[Totox = (2 \times PV) + (AC/10)]$. Los resultados se
- 10 enumeran en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados de estudio de estabilidad de polvos en los ejemplos 11-12

Ejemplo	Temperatura de almacenamiento	Totox por kg de aceite		
		Semana 0	Semana 3	Semana 6
11	37 °C	17	84	
12	37 °C	11	22	
11	Ambiental	17	24	74
12	Ambiental	11	17	18

Ejemplo 31

- 15 **Estudio de estabilidad acelerada de polvos, comprimidos y aceites con exposición a oxígeno a 37 °C durante una semana**

Los polvos descritos en los ejemplos 15 - 20 se almacenaron a 37 °C en recipientes de plástico permeables a oxígeno durante dos semanas. Se recogieron muestras al comienzo y después de una semana de almacenamiento y se analizaron con respecto a productos de oxidación primaria (PV = valor de peróxido) mediante kit de ensayo PeroxySafe™. Los resultados se enumeran en la tabla 5.

- 20 Tabla 5: Resultados de estudio de estabilidad de polvos en los ejemplos 15 - 20

Ejemplo	Matriz	Totox por kg de aceite	
		Semana 0	Semana 2
15	Polvo	1,8	156

(continuación)

Ejemplo	Matriz	Totox por kg de aceite	
		Semana 0	Semana 2
16	Polvo	1,4	145
17	Polvo	3,2	9,8
18	Polvo	2,7	18
19	Polvo	2,5	8,5
20	Polvo	2,0	3,0

Ejemplo 32**Estudio de estabilidad acelerada de polvos con exposición a oxígeno a 37 °C durante hasta 10 semanas**

5 Los polvos descritos en los ejemplos 22 - 25 se almacenaron a 37 °C en recipientes de plástico permeables a oxígeno. Se recogieron muestras en las semanas 0, 1, 2 y 4 y se analizaron con respecto a productos de oxidación primarios (PV = valor de peróxido) y secundarios (AC = recuento alcalino) mediante kit de ensayo PeroxySafe™ y kit de ensayo AlkalSafe™, respectivamente. Se calculó Totox con la fórmula $[Totox = (2 \times PV) + (AC/10)]$. Los resultados se enumeran en la tabla 6.

Tabla 6: Resultados de estudio de estabilidad de polvos en los ejemplos 22-25

Ejemplo	Totox por kg de aceite			
	Semana 0	Semana 1	Semana 2	Semana 4
22	8,8	8,4	11	421
23	5,6	51	556	3611
24	7,3	6,8	62	2611
25	4,2	10	15	183

Ejemplo 33**Polvo que comprende beta-ciclodextrina, triacilglicerol omega-3 altamente concentrado, ácido ascórbico y EDTA**

15 Se mezclaron β-ciclodextrina (4,2 kg) y agua (10,32 l) y una solución acuosa que contiene ácido ascórbico a una concentración de 1 M y CaNa2EDTA a 10 mM (180 ml) en un amasador durante 10 minutos. Se añadió omega-3 triacilglicerol altamente concentrado (1,8 kg) (aceite GC Rieber, Noruega) y se mezcló en el amasador durante 90 minutos. La suspensión se secó por granulación de pulverización. La relación de aceite:β-ciclodextrina fue de 3:7.

Ejemplo 34**Polvo que comprende beta-ciclodextrina, éster de etilo de EPA, ácido ascórbico y EDTA**

20 Se mezclaron β-ciclodextrina (7 kg) y agua (15 l) y una solución acuosa que contiene ácido ascórbico a una concentración de 1 M y CaNa2EDTA a 10 mM (300 ml) en un reactor durante 60 minutos. Se añadió EPA-éster de etilo (3 kg) (Epax, Noruega) y se mezcló en el amasador durante 90 minutos. La suspensión se secó por granulación de pulverización. La relación de aceite:β-ciclodextrina fue de 3:7.

Ejemplo 35**Cápsulas masticables que comprenden polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado, ácido ascórbico y EDTA a alta concentración**

25 Se disolvieron 10 g de gelatina en 40 ml de una solución de ácido ascórbico 1 M + CaNa2EDTA 10 mM y se agitaron a 60 °C durante 60 minutos. Después de enfriar hasta aproximadamente 40 °C, el gel se mezcló con 50 g de polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (ejemplo 33) y se vertió en moldes de tamaños de porciones.

Ejemplo 36**Cápsulas masticables que comprenden polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado, ácido ascórbico y EDTA a baja concentración**

- 5 Se disolvieron 10 g de gelatina en 39,6 ml de agua y se agitaron a 60 °C durante 45 minutos. Después de enfriar hasta aproximadamente 40 °C, se añadieron 400 µl de una solución de ácido ascórbico 1 M + CaNa₂EDTA 10 mM y el gel se mezcló con 50 g de polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (ejemplo 33) y se vertió en moldes de tamaños de porciones.

Ejemplo 37**Cápsulas masticables que comprenden polvo de éster de etilo de EPA de pulverización, ácido ascórbico y EDTA a alta concentración**

- 10 Se disolvieron 10 g de gelatina en 40 ml de una solución de ácido ascórbico 1 M + CaNa₂EDTA 10 mM y se agitaron a 60 °C durante 60 minutos. Después de enfriar hasta aproximadamente 40 °C, el gel se mezcló con 50 g de polvo de éster de etilo de EPA (ejemplo 34) y se vertió en moldes de tamaños de porciones.

Ejemplo 38

- 15 **Cápsulas masticables que comprenden polvo de éster de etilo de EPA, ácido ascórbico y EDTA a baja concentración**

Se disolvieron 10 g de gelatina en 39,6 ml de agua y se agitaron a 60 °C durante 45 minutos. Después de enfriar hasta aproximadamente 40 °C, se añadieron 400 µl de una solución de ácido ascórbico 1 M + CaNa₂EDTA 10 mM y el gel se mezcló con 50 g de polvo de éster de etilo de EPA (ejemplo 34) y se vertió en moldes de tamaños de porciones.

- 20 **Ejemplo 39**

Galletas de tamaño de porción que comprenden polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado, ácido ascórbico y EDTA a alta concentración

- 25 Se trituraron dos galletas de avena (30 g) y se mezclaron con polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (ejemplo 53) en un mortero. Se añadieron en mezcla 10 ml de una solución de ácido ascórbico (1 M) y CaNa₂EDTA (10 mM). La pasta se formó en galletas de tamaño de porción y se secó por liofilización.

Ejemplo 40**Galletas de tamaño de porción que comprenden polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado, ácido ascórbico y EDTA a baja concentración**

- 30 Se trituraron dos galletas de avena (30 g) y se mezclaron con polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (ejemplo 33) en un mortero. Se añadieron en mezcla 10 ml de una solución de ácido ascórbico (10 M) y CaNa₂EDTA (100 µM). La pasta se formó en galletas de tamaño de porción y se secó por liofilización.

Ejemplo 41**Galletas de tamaño de porción que comprenden polvo de éster de etilo de EPA, ácido ascórbico y EDTA a alta concentración**

- 35 Se trituraron dos galletas de avena (30 g) y se mezclaron con polvo de éster de etilo de EPA (ejemplo 34) en un mortero. Se añadieron en mezcla 10 ml de una solución de ácido ascórbico (1 M) y CaNa₂EDTA (10 mM). La pasta se formó en galletas de tamaño de porción y se secó por liofilización.

Ejemplo 42

- 40 **Galletas de tamaño de porción que comprenden polvo de éster de etilo de EPA, ácido ascórbico y EDTA a baja concentración**

Se trituraron dos galletas de avena (30 g) y se mezclaron con polvo de éster de etilo de EPA (ejemplo 34) en un mortero. Se añadieron en mezcla 10 ml de una solución de ácido ascórbico (10 M) y CaNa₂EDTA (100 µM). La pasta se formó en galletas de tamaño de porción y se secó por liofilización.

Ejemplo 43

- 45 **Comprimidos efervescentes que comprenden polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado, ácido ascórbico y EDTA**

Se mezcló polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (ejemplo 53) (6 g) con ácido cítrico (2,5 g), bicarbonato sódico (2 g), polivinilpirrolidona (230 mg) y talco (100 mg) en un mortero. Se prepararon 4 comprimidos

a 2,7 g a partir de la mezcla.

Ejemplo 44

Comprimidos efervescentes que comprenden polvo de éster de etilo de EPA alto, ácido ascórbico y EDTA

- 5 Se mezcló polvo de éster de etilo de EPA (ejemplo 54) (6 g) con ácido cítrico (2,5 g), bicarbonato sódico (2 g), polivinilpirrolidona (230 mg) y talco (500 mg) en un mortero. Se prepararon 4 comprimidos a 2,8 g a partir de la mezcla.

Ejemplo 45

Comprimidos efervescentes que comprenden polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado, ácido ascórbico y EDTA

- 10 Se mezcló polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (ejemplo 53) (3 g) con ácido cítrico (5 g), bicarbonato sódico (4 g), polivinilpirrolidona (230 mg) y talco (500 mg) en un mortero. Se prepararon 5 comprimidos a 2,5 g a partir de la mezcla.

Ejemplo 46

Comprimidos efervescentes que comprenden polvo de éster de etilo de EPA alto, ácido ascórbico y EDTA

- 15 Se mezcló polvo de éster de etilo de EPA (ejemplo 54) (3 g) con ácido cítrico (5 g), bicarbonato sódico (4 g), polivinilpirrolidona (230 mg) y talco (500 mg) en un mortero. Se prepararon 5 comprimidos a 2,5 g a partir de la mezcla.

Ejemplo 47

Polvo que comprende beta-ciclodextrina, éster de etilo de EPA, ácido ascórbico y EDTA

- 20 Se mezclaron β -ciclodextrina (900 g) y agua (1070 ml) y una solución acuosa que contiene ácido ascórbico a una concentración de 1 M y CaNa_2EDTA a 10 mM (30 ml) en un reactor durante 10 minutos. Se añadió EPA-éster de etilo (300 g) (Epax, Noruega) y se mezcló en el amasador durante 10 minutos. La suspensión se secó por granulación de pulverización. La relación de aceite: β -ciclodextrina fue de 25:75.

Ejemplo 48

- 25 **Comprimidos que comprenden polvo de éster de etilo de EPA, ácido ascórbico y EDTA**

Se mezclaron polvo de éster de etilo de EPA (ejemplo 54) (98,75 % p/p), talco (1 % p/p) y estearato de magnesio (0,25 % p/p). Se prepararon comprimidos a 800 mg a partir de la mezcla.

Ejemplo 49

- 30 **Cápsulas masticables que comprenden emulsión de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado con ácido ascórbico y EDTA a baja concentración**

Se disolvieron 10 g de gelatina en 40 ml de una solución de ácido ascórbico 1 M + CaNa_2EDTA 10 mM y se agitaron a 60 °C durante 60 minutos. Se añadieron 50 g de sorbitol y se disolvieron con agitación durante 60 minutos. Después de enfriar hasta aproximadamente 40 °C, el gel se mezcló con 50 g de aceite de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (aceite GC Rieber) y se vertió en moldes de tamaños de porciones.

- 35 **Ejemplo 50**

Cápsulas masticables que comprenden emulsión de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado con ácido ascórbico y EDTA a alta concentración

- 40 Se disolvieron 10 g de gelatina en 39,6 ml de agua y se agitaron a 60 °C durante 60 minutos. Se añadieron 50 g de sorbitol y se disolvieron con agitación durante 60 minutos. Después de enfriar hasta aproximadamente 40 °C, se añadieron 400 μl de una solución de ácido ascórbico 1 M + CaNa_2EDTA 10 mM y el gel se mezcló con 50 g de aceite de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (aceite GC Rieber) y se vertió en moldes de tamaños de porciones.

Ejemplo 51

- 45 **Comprimidos efervescentes que comprenden polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado, ácido ascórbico y EDTA**

Se mezcló polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (ejemplo 33) (6 g) con ácido cítrico (2,5 g),

bicarbonato sódico (2 g), sorbitol (1 g), polivinilpirrolidona (230 mg) y talco (100 mg) en un mortero. Se prepararon 4 comprimidos a 2,8 g a partir de la mezcla.

Ejemplo 52

Comprimidos efervescentes que comprenden polvo de éster de etilo de EPA alto, ácido ascórbico y EDTA

- 5 Se mezcló polvo de éster de etilo de EPA (ejemplo 34) (6 g) con ácido cítrico (2,5 g), bicarbonato sódico (2 g), sorbitol (1 g), polivinilpirrolidona (230 mg) y talco (500 mg) en un mortero. Se prepararon 4 comprimidos a 2,8 g a partir de la mezcla.

Ejemplo 53

Comprimidos efervescentes que comprenden polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado, ácido ascórbico y EDTA

- 10 Se mezcló polvo de triacilglicerol omega-3 altamente concentrado (ejemplo 33) (3 g) con ácido cítrico (5 g), bicarbonato sódico (4 g), sorbitol (2 g), polivinilpirrolidona (230 mg) y talco (500 mg) en un mortero. Se prepararon 5 comprimidos a 2,8 g a partir de la mezcla.

Ejemplo 54

- 15 **Comprimidos efervescentes que comprenden polvo de éster de etilo de EPA alto, ácido ascórbico y EDTA**

Se mezcló polvo de éster de etilo de EPA (ejemplo 34) (3 g) con ácido cítrico (5 g), bicarbonato sódico (4 g), sorbitol (2 g), polivinilpirrolidona (230 mg) y talco (500 mg) en un mortero. Se prepararon 5 comprimidos a 2,8 g a partir de la mezcla.

REFERENCIAS

- 20 Han, D., Yi, O. S., Shin, H. K. (1990): "Antioxidative effect of ascorbic acid solubilized in oils via reversed micelles", *Journal of Food Science*, 55, 247-249.
- Nishina, A. (1991): "Antioxidant effects of tocopherols and L-ascorbic acid on ethyl eicosapentanoate and methyl linoleate", *Agricultural and Biological Chemistry*, 55, 1665-1667.
- 25 Olsen, E., Vogt, G., Saarem, K., Greibrokk, T., Nilsson, A. (2005): "Autooxidation of cod liver oil with tocopherol and ascorbyl palmitate", *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 82, 97-103.
- Let, M. B., Jacobsen, C., Pham, K. A., Meyer, A. S. (2005): "Protection against oxidation of fish-oil-enriched milk emulsions through addition of rapeseed oil or antioxidants", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 5429-5437.
- 30 Jacobsen, C., Let, M. B., Nielsen, N. S., Meyer, A. S. (2008): "Antioxidant strategies for preventing oxidative flavor deterioration in foods enriched with n-3 polyunsaturated lipids: a comparative evaluation", *Trends in Food Science and Technology*, 19, 76-93.
- Frankel, E. N., Satué-Gracia, T., Meyer, A.S., German, J. B. (2002): "Oxidative stability of fish and algae oils containing long-chain polyunsaturated fatty acids in bulk and in oil-in-water emulsions", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 2094-2099.
- 35 Nielsen, N. S., Petersen, A., Meyer, A. S., Timm-Heinrich, M., Jacobsen, (2004): "Effects of lactoferrin, phytic acid, and EDTA in oxidation in two food emulsions enriched with long-chain polyunsaturated fatty acids", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 7690-7699.
- Let, M. B., Jacobsen, C., Meyer, A. S. (2007): "Ascorbyl palmitate, γ -tocopherol, and EDTA affect lipid oxidation in fish oil enriched salad dressing differently", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 2369-2375.
- 40 Olsen, E., Veberg, A., Vogt, G., Tomic, O., Kirkhus, B., Ekeberg, D., Nilsson, A. (2006): "Analysis of early lipid oxidation in salmon pâté with cod liver oil and antioxidants", *Journal of Food Science*, 71, S284-S292.
- Haak, L., Raes, K., De Smet, S. (2009): "Effect of plant phenolics, tocopherol and ascorbic acid on oxidative stability of pork patties", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 89, 1360-1365.

REIVINDICACIONES

1. Un polvo estable que comprende un compuesto de ácido graso, vehículo, ácido ascórbico a una concentración de 2 mmol - 500 mmol por kg de polvo y un quelante metálico que es EDTA a una concentración de 10 micromol – 4 mmol por kg de polvo, siendo dicho polvo capaz de mantener un Totox/kg de aceite menor de 100 durante 10, 20, 30, 40 o 50 semanas a temperatura ambiente en presencia de oxígeno y ausencia de luz.
2. El polvo estable de la reivindicación 1, siendo dicho polvo capaz de mantener un Totox/kg de aceite menor de 50 durante 10, 20, 30, 40 o 50 semanas a temperatura ambiente en presencia de oxígeno y ausencia de luz.
3. El polvo estable de la reivindicación 2, siendo dicho polvo capaz de mantener un Totox/kg de aceite menor de 25 durante 10, 20, 30, 40 o 50 semanas a temperatura ambiente en presencia de oxígeno y ausencia de luz.
4. El polvo estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho vehículo se selecciona entre el grupo que consiste en ciclodextrina, celulosa microcristalina y combinaciones de las mismas.
5. El polvo estable de la reivindicación 4, en el que dicha ciclodextrina es beta-ciclodextrina.
6. El polvo estable de las reivindicaciones 3 o 4, en el que dicho compuesto de ácido graso está en complejo con dicha ciclodextrina.
7. El polvo estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho compuesto de ácido graso se selecciona entre el grupo que consiste en ácidos grasos libres, triglicéridos, ésteres de ácidos grasos, fosfolípidos y combinaciones de los mismos, comprendiendo dicho compuesto de ácido graso preferentemente restos de ácidos grasos seleccionados entre el grupo que consiste en EPA, DHA y ácido linoleico conjugado, comprendiendo dicho compuesto de ácido graso una preparación de compuesto de ácido graso seleccionada entre el grupo que consiste en aceite de pescado, aceite de salmón, aceite de hígado de bacalao, concentrado de omega-3, aceite de kril y aceite de alga.
8. El polvo estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el polvo comprende de 10 por ciento a 50 por ciento de compuesto de ácido graso en p/p por masa total de polvo.
9. El polvo estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un agente gelificante.
10. Un vehículo de administración oral farmacéutico o nutracéutico para administración oral que comprende el polvo estable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Vehículo de administración oral según la reivindicación 10, que está en forma de un comprimido o una cápsula.
12. El vehículo de administración oral de la reivindicación 11, que comprende además un revestimiento funcional que comprende un material de revestimiento y al menos un material funcional.
13. El vehículo de administración oral de la reivindicación 12, en el que dicho material de revestimiento se selecciona entre el grupo que consiste en alcohol polivinílico, copolímeros de alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hipomelosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidina, poliacrilatos, polietilenglicol, azúcar, gelatina, quitina, quitosano, óxido de titanio, polímeros sensibles a pH y ftalato acetato de celulosa.
14. El vehículo de administración oral de la reivindicación 12 o 13, en el que dicho material funcional se selecciona entre el grupo que consiste en un material específicamente degradable, un material absorbente de luz, un material que potencie la estabilidad hidrófoba y un material que potencie la estabilidad oxidativa, y combinaciones de los mismos.

Figura 1

