(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 741 501**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01)
A61K 31/07	(2006.01)
A61K 31/10	(2006.01)
A61K 31/122	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)
A61K 31/355	(2006.01)
A61K 31/525	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2014** **PCT/IB2014/060892**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014** **WO14174430**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2014** **E 14731011 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019** **EP 2988782**

(54) Título: **Formas de dosificación para administración oral de sustancias activas**

(30) Prioridad:

24.04.2013 IT MI20130682

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2020

(73) Titular/es:

GIULIANI S.P.A. (100.0%)
Via P. Palagi 2
20129 Milano, IT

(72) Inventor/es:

GIULIANI, GIAMMARIA;
BENEDUSI, ANNA;
MASCOLO, ANTONIO y
LIMITONE, ANTONIO

(74) Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 741 501 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

Formas de dosificación para administración oral de sustancias activas

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a formas de dosificación para administración oral de sustancias activas.

[0002] La presente invención se origina en el campo de los sistemas sólidos en forma de comprimido o cápsula adecuados para administración oral, y para la liberación controlada de ingredientes activos.

Estado de la técnica

[0003] La administración sistémica de una sustancia o ingrediente activo (AP) requiere que la sustancia que se administra se incorpore o transporte en una forma de dosificación.

[0004] La ruta de administración oral es una ruta de administración más práctica y recurrente, debido a que permite que se ingiera una sustancia activa y se asimile a lo largo del tracto gastrointestinal. Esta forma de administración es una forma eficaz y conveniente de obtener niveles en sangre del ingrediente activo en un intervalo deseado y un tiempo relativamente corto.

[0005] El mantenimiento de los niveles en sangre del ingrediente activo en el tiempo, por debajo del umbral tóxico y por encima de la concentración en la que son ineficaces, sugiere que se adopten estrategias para mantener la concentración en sangre del ingrediente activo dentro del nivel de eficacia terapéutica, en un intervalo de tiempo tan prolongado como sea posible.

[0006] Este fin se puede perseguir a través de diferentes métodos.

[0007] Uno de estos consiste en la administración de dosis múltiples a lo largo del día. Este enfoque implica la aparición de desventajas, dado que la administración repetida del ingrediente activo, por lo general un fármaco, a intervalos regulares, además de tener un bajo cumplimiento puede determinar la aparición de perfiles en sangre inadecuados.

[0008] Para superar esta desventaja, se han desarrollado a lo largo del tiempo sistemas para la liberación controlada de los ingredientes activos.

[0009] Las ventajas principales de estos sistemas son las que siguen a continuación:

- aumento del cumplimiento del paciente con respecto al fármaco, debido a una reducción en la frecuencia de la ingestión de fármaco a lo largo del tiempo (por ejemplo, una vez al día).
- aumento de la tolerabilidad del fármaco con reducción de efectos secundarios.
- mayor eficacia: varios estudios clínicos han mostrado que para numerosos fármacos el paciente responde de la mejor manera a dosis mínimas durante periodos prolongados de tiempo.

[0010] Uno de los principales objetivos que se busca conseguir adoptando estas técnicas es regular el suministro del ingrediente activo que se transporta al cuerpo, mediante el control de su velocidad de liberación a lo largo del tiempo o en el espacio. De ese modo, se pueden obtener niveles en plasma del ingrediente activo dentro del intervalo de la eficacia terapéutica, reduciendo la frecuencia y a menudo también la cantidad de fármaco que se administra diariamente, y reduciendo la aparición de efectos secundarios y los riesgos relacionados.

[0011] Algunas formas específicas de modificar la liberación de ingredientes activos son las de tipo entérico, que se usan para evitar o reducir de forma considerable la liberación del ingrediente activo en el estómago.

[0012] Estas formas de dosificación se diseñan para resistir el pH ácido de los jugos gástricos del estómago y liberar el ingrediente activo en un entorno en el que están presentes valores de pH superiores, por lo general entre 5,5 y 6,5, como se produce en el intestino delgado y el colon, respectivamente.

[0013] También se conoce el uso de polímeros hidrófilos tales como, por ejemplo, éteres de celulosa, en la formulación de las preparaciones para administración oral.

[0014] Las variables que afectan a la liberación de los ingredientes activos presentes en estos sistemas son muchas y están relacionadas con la selección del tipo de matriz de polímero, con las numerosas características químicas y físicas de los ingredientes activos, pero también con los excipientes presentes en la formulación.

[0015] Otros factores tales como la permeabilidad (permeabilidad de poro), y el tamaño y la forma del comprimido, afectan también a la cinética de liberación del ingrediente activo contenido en la formulación.

[0016] Para modular la liberación de un ingrediente activo, se puede usar un procedimiento de acuerdo con el que se ponen en contacto ingredientes activos muy poco solubles en agua con sustancias muy solubles, con el fin de facilitar la solubilización o dispersión de las sustancias activas en el medio acuoso. Las sustancias usadas habitualmente para estos fines son alcoholes, polialcoholes, sustancias anfifílicas tales como tensioactivos o mezclas de sustancias que, en contacto con agua, producen efervescencia tal como una mezcla de ácidos con carbonatos y bicarbonatos.

[0017] También se conoce la posibilidad de situar sustancias hidrófobas en contacto con ingredientes para los que se reduciría la afinidad por el agua. El documento de Patente WO2006/087392 desvela composiciones de oligómeros de ácido hialurónico de peso molecular ultrabajo que se formulan en forma de fluido o de sólido.

[0018] El uso de las tecnologías específicas y las especificaciones de los equipos farmacéuticos permite cambios en el perfil de liberación de las sustancias activas. Sin embargo, el uso de tecnologías de formulación complementarias causa un aumento en la complejidad del estudio de la formulación con el consecuente aumento de costes y tiempo de desarrollo. Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación sólida para la liberación controlada de uno o más ingredientes activos, que sea sencilla de implementar y no suponga altos costes de realización.

Sumario de la invención

[0019] En un primer aspecto, el objeto de la presente invención es un sistema sólido en forma de un comprimido o cápsula para la liberación modificada y administración oral de uno o más ingredientes activos, que comprende una matriz polimérica que comprende un polímero iónico que es ácido hialurónico en forma de ácido libre con un peso molecular promedio en peso que varía de 100 a 100.000 Daltons (Da) medido con la técnica SEC-MALLS, y un polímero no iónico que gelifica en contacto con un líquido, y un ingrediente activo disperso en una matriz polimérica.

[0020] El solicitante ha descubierto de forma inesperada que el uso de una matriz polimérica que contiene un polímero iónico, en concreto ácido hialurónico que tiene un intervalo de MW seleccionado de 100 a 100.000 Da, preferentemente de 500 a 50.000 Daltons, y un polímero no iónico que gelifica en contacto con agua, hace posible modular de forma eficaz la liberación de los ingredientes activos contenidos o dispersos en la misma matriz polimérica.

[0021] El ácido hialurónico que se usa en el presente contexto está en forma de ácido libre, es decir, en forma no salina.

[0022] En una realización de la invención, dicho sistema de liberación modificado de matriz implica el uso de una pluralidad de sistemas tales como microgránulos y microcápsulas que contienen uno o más ingredientes activos, seleccionados de forma conveniente a través de un método de cálculo innovador.

[0023] Por lo general, el sistema sólido que se desvela en el presente documento es un sistema dinámico regulado mediante una serie de eventos sucesivos tales como la hidratación del polímero, la formación del gel, el hinchamiento y la solubilización del polímero, siendo el último un evento que determina la erosión de la matriz.

[0024] Al mismo tiempo, los ingredientes solubles activos y no activos, presentes en la matriz polimérica, llegan a empaparse con el agua que permea a través de las capas superficiales de la composición. Una vez se disuelven los ingredientes, se pueden difundir a través de la capa de gel mientras que los componentes insolubles permanecen en la matriz hasta que se produce la hidratación y disolución del polímero y la erosión progresiva de las capas más exteriores de la matriz en el fluido gástrico.

[0025] El Solicitante ha descubierto que, cuando la matriz de polímero contiene un polímero no iónico y el ácido hialurónico está ausente, la modulación de la liberación del ingrediente activo disperso en la matriz de polímero o contenido en los microgránulos llega a ser difícil.

[0026] Además, el Solicitante ha descubierto que, cuando el ácido hialurónico está ausente de la matriz de polímero, pequeñas variaciones en la cantidad del polímero no iónico presente en la misma matriz, por ejemplo de un 1-5 % en el peso de la composición, causan una variación considerable de la velocidad de disolución del ingrediente activo en un entorno acuoso, por ejemplo de un 5-25 %.

[0027] En una realización de la invención, la matriz polimérica contiene ácido hialurónico con un peso molecular que varía de 500 a 500.000 Da.

[0028] Por lo general, el sistema sólido para la liberación y/o administración modificada de uno o más ingredientes activos es para uso farmacéutico.

[0029] En algunas realizaciones, la matriz polimérica contiene uno o más polímeros no iónicos, cuyos tiempos de hidratación y/o formación de gel son independientes del pH y se seleccionan de forma apropiada entre derivados de

celulosa, poliéter de óxido de etileno y las mezclas de los mismos.

[0030] En algunas realizaciones, se pueden obtener microgránulos y microcápsulas que contienen uno o más ingredientes activos mediante el tratamiento de sustancias funcionales o ingredientes activos con adyuvantes apropiados, que se pueden seleccionar mediante un método de cálculo innovador, que se describe a continuación, que puede reducir el tiempo de desarrollo de la formulación de las formas de dosificación sólidas que contienen uno o más ingredientes activos para las que se va a modificar el suministro.

[0031] Este método es particularmente eficaz y ventajoso en formas de dosificación que contienen más ingredientes activos, tales como productos de múltiples vitaminas, los que contienen minerales y elementos traza, extractos de plantas, productos que contienen probióticos.

[0032] Por lo tanto, de acuerdo con algunas realizaciones de la invención, el ingrediente activo presente en microesferas o microcápsulas con un índice de hidrofilicidad/lipofilicidad ($I_{p.a.}$) se combina con uno o más adyuvantes, por lo general anfifílicos, que tienen un índice de hidrofilicidad/lipofilicidad (I_c):

- mayor que $I_{p.a.}$ para aumentar la liberación de AP; o
- menor que $I_{p.a.}$ para disminuir la liberación de AP;

en el que

$$I.p.a. = \frac{9000\,e^{x} - 9000\,e^{-x}}{450e^{x} - 450e^{-x} + 10} \cdot \frac{x^{30}}{x^{30} + 0{,}01}$$

y

$$Ic = \frac{MWi}{MW} \cdot 20$$

[0033] Donde X es igual a la solubilidad S (mg/litro)/dosis (mg/dosis).

[0034] La solubilidad S del AP se expresa en mg por 1000 ml de agua a la temperatura de 20 ºC-25 ºC, y donde MWi es el peso molecular de la parte hidrófila del adyuvante y MW es el peso molecular del adyuvante en su totalidad.

[0035] La aplicación de dicho método puede ser ventajosa, por ejemplo, cuando las características de los ingredientes activos son muy diferentes las unas de las otras, de un modo tal que un enfoque basado en una pluralidad de estrategias combinadas permite que se obtenga una flexibilidad de formulación adecuada, con la consecuente reducción del tiempo y el coste de desarrollo.

[0036] Una de las características de tal sistema sólido es la amplia versatilidad, dado que es aplicable a ingredientes activos con características químicas muy diferentes y no requiere un equipo excesivamente complejo, diferente de los que están disponibles generalmente en los talleres destinados a la producción de formas de dosificación sólidas, o en los productores de materias primas para la industria farmacéutica u otra industria.

[0037] Un objeto de este sistema sólido es también mejorar la biocompatibilidad de los ingredientes activos.

Descripción detallada de la invención

[0038] De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona un sistema sólido en forma de un comprimido o cápsula para la liberación modificada y la administración oral de uno o más ingredientes activos según se define en la reivindicación anexa 1.

[0039] Para los fines de la presente invención, el Solicitante ha descubierto de forma sorprendente que el ácido hialurónico y el hialuronato de sodio, u otras sales del ácido hialurónico, no son equivalentes, en particular para los fines de obtener la modulación de la liberación del ingrediente activo desde la matriz de polímero.

[0040] El ácido hialurónico que se usa en el presente documento es un glicosaminoglicano caracterizado por la repetición de una unidad de disacárido que consiste en ácido glucurónico unido mediante un enlace glicosídico β1→4 y β1→3 a N-acetilglucosamina.

[0041] A un pH mayor que el del estómago, fuertemente ácido y que varía por lo general de 1 a 3, los grupos carboxílicos de las unidades glucurónicas están ionizados, una condición que da a la molécula una alta polaridad y por lo tanto una alta solubilidad en agua. Gracias a esta propiedad, el hialurónico puede establecer una diversidad de interacciones intramoleculares e intermoleculares con otras moléculas de polímero o agua, para alcanzar de ese modo un alto grado de hidratación.

[0042] En algunas realizaciones, el ácido hialurónico tiene un peso molecular que varía de 500 a 50.000 Da, y preferentemente tiene un intervalo de MW de 800 a 1500 Da. Por lo general, el peso molecular del ácido hialurónico del sistema sólido de liberación se determina con la técnica SEC-MALLS, o cromatografía por exclusión de tamaño-dispersión de luz con láser de múltiples ángulos.

[0043] De acuerdo con algunas realizaciones, la matriz polimérica indicada anteriormente comprende una mezcla polimérica de un polímero no iónico que, en contacto con agua, se hincha y forma un gel, y un polímero iónico basado en ácido hialurónico que tiene un MW que se ha descrito previamente.

[0044] Los polímeros no iónicos adecuados son polímeros que, en contacto con el agua, gelifican. Los polímeros no iónicos particularmente adecuados son aquellos para los que la hidratación y el tiempo de formación de gel no se ven afectados por el pH del entorno.

[0045] Algunos polímeros no iónicos adecuados se basan en celulosa o son derivados de celulosa, tales como éteres o ésteres de celulosa.

[0046] Algunos ésteres de celulosa adecuados incluyen ésteres orgánicos tales como acetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato propionato de celulosa (CAP), acetato butirato de celulosa (CAB), o ésteres inorgánicos tales como nitrocelulosa, sulfato de celulosa y las mezclas de ésteres orgánicos y/o inorgánicos.

[0047] Los éteres de celulosa adecuados incluyen i) alquil éteres que incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, etilmetil celulosa; ii) hidroxialquil éteres tales como hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxietil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), etilhidroxi etilcelulosa, o iii) éteres de carboxialquil celulosa tales como carboximetil celulosa (CMC).

[0048] Entre los polímeros no iónicos basados en celulosa también se encuentra la hemicelulosa.

[0049] Algunos polímeros no iónicos adecuados adicionales incluyen polietilenglicoles o PEG, que pueden tener un peso molecular entre 300 y 10.000.000 g/mol, por lo general de 100 a 50.000 g/mol, en particular de 1000 a 20.000 g/mol.

[0050] En el contexto de la presente divulgación, los términos polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno (PEO), o polioxietileno (POE) son intercambiables y se refieren a un poliéter preparado mediante la polimerización de óxido de etileno. Para los fines de la presente invención, por microgránulos se pretende indicar preparaciones sólidas que consisten en agregados lo suficientemente resistentes para su manipulación en los que no se puede definir una distinción clara entre la estructura interna y externa. En este sistema sólido, el ingrediente activo está disuelto o está finamente disperso.

[0051] Para los fines de la presente divulgación, por microcápsulas se pretende indicar sistemas vesiculares caracterizados por un núcleo central y un revestimiento o membrana exterior continuo.

[0052] Los adyuvantes adecuados o los excipientes útiles para la preparación de dichos microgránulos se pueden elegir entre las siguientes sustancias: sales de ácidos grasos, mono y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos con glicerol y poliglicerol y lecitinas.

[0053] Para los fines de la presente divulgación, se pueden usar lecitinas que se obtienen a partir de materias primas vegetales (por ejemplo, *Glycine max L, Helianthus annuus, Brassica carinata*, etc.) y sustancias animales (por ejemplo, yema de huevo) y fosfolípidos específicos con un alto grado de pureza, así como lecitinas y fosfolípidos sintéticos.

[0054] Para los fines de la presente divulgación, es preferente el uso de lecitina de soja (*Glycine max* L.), que es el fosfolípido concentrado obtenido a través de desengomado de la fracción de aceite extraída de las semillas de la soja. El producto resultante está compuesto principalmente por sn-glicerol-3-fosfato glicerofosfolípidos, tales como fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, etc.

[0055] Las lecitinas o fosfolípidos específicos también se pueden disolver o diluir en alcohol etílico, lo que permite una conservación más duradera de los mismos, y se usan como tales para la preparación de un gránulo o una mezcla semisólida.

[0056] Otros adyuvantes adecuados incluyen estearato de polioxietileno 40 (lc de aproximadamente 17,5);

polisorbato 20 (Ic de aproximadamente 16,7), polisorbato 80 (Ic de aproximadamente 15), polisorbato 40 (Ic de aproximadamente 15,6), polisorbato 65 (Ic de aproximadamente 10,5), ésteres de sacarosa tales como (laurato de sacarosa, estearato de sacarosa), ésteres de sorbitán (por ejemplo, monoestearato de sorbitán, Ic de aproximadamente 4,7; monolaurato de sorbitán, Ic de aproximadamente 8,6; monooleato de sorbitán, Ic de aproximadamente 4,3, monopalmitato de sorbitán, Ic de aproximadamente 4,7).

[0057] Para los fines de la presente invención, las sustancias o ingredientes activos contenidos en los microgránulos comprenden sustancias o ingredientes activos adecuados para administración sistémica, ya estén equipados con actividad terapéutica, nutricional, dietética o beneficiosa para el organismo.

[0058] Los ingredientes activos adecuados comprenden vitaminas hidrosolubles y/o liposolubles, aminoácidos, minerales, ingredientes farmacológicamente activos; mezclas de ingredientes vegetales tales como extractos de plantas y/o compuestos fitoquímicos; microorganismos vivos provistos con acción dietética tales como probióticos que, cuando se ingieren, tienen uno o más efectos funcionales o beneficios en la salud del hospedador.

[0059] Por ejemplo, los ingredientes activos adecuados incluyen fitocompuestos tales como ácidos elágicos, antocianinas, catequinas, compuestos de azufre, fitoesteroles o esteroles de plantas, flavonoles, isoflavonas de soja u otras legumbres, lignanos, terpenos, oleuropeína e hidroxitirosol, resveratrol, saponinas, taninos.

[0060] Los ingredientes activos adecuados contenidos en los sistemas sólidos que se desvelan en el presente documento pueden ser extractos de plantas, tales como el extracto de la corteza de pino marítimo Pycnogenol® (Horphag Research), galato de epigalocatequina (Teavigo - DSM Nutritional Products Ltd), extracto de *Ajuga reptans* (*labiatae*), por ejemplo, estandarizado del 50 % de fenilpropanoides expresado como teupoliósido (IRB - Istituto di Ricerche Biotecnologiche).

[0061] El sistema sólido puede contener uno o más ingredientes activos en una cantidad biológica o farmacéuticamente aceptable.

[0062] De acuerdo con algunas realizaciones, el sistema sólido que se desvela en el presente documento comprende además un revestimiento entérico exterior. El grosor del revestimiento exterior es el habitual para las formulaciones o preparaciones entéricas que se usan en el campo farmacéutico, dietético o nutricional.

[0063] Las características de resistencia gástrica se imparten generalmente a la composición de la invención usando sustancias poliméricas de diversa naturaleza, tales como derivados de celulosa, por ejemplo acetato ftalato de celulosa, acetato propionato de celulosa, y derivados de ácido acrílico y metacrílico.

[0064] También son adecuados polímeros de origen natural, tales como goma laca, almidones modificados (por ejemplo, Amprac) y alginatos.

[0065] El Amprac, un almidón de maíz modificado, es un polímero insoluble a temperaturas inferiores a 50 ºC. Su uso requiere altas temperaturas de proceso, que no siempre es posible o conveniente usar.

[0066] La goma laca es un polímero natural, obtenido por refinado de secreciones de un insecto de la familia de los hamípteros (*Kerria lacca*) y comprende una mezcla de poliésteres que incluyen ácido aleurítico y shelloico.

[0067] Un alginato adecuado es la sal de sodio del ácido algínico, un ácido poliurónico presente en diferentes especies de algas marinas. El ácido algínico es un polímero lineal que consiste en restos de ácido manurónico unidos conjuntamente de un modo tal que dejan un carboxilo libre en cada unidad. La longitud de la cadena depende del tipo de alga marina y del estado de maduración de la misma.

[0068] En ciertas realizaciones, se añaden sustancias lipófilas, tales como ácido esteárico, al ácido algínico, para aumentar la hidrofobicidad del polímero.

[0069] En algunas realizaciones, este revestimiento exterior entérico comprende ácido algínico o las sales del mismo, con metales alcalinos, y/o goma laca.

[0070] El sistema sólido que se desvela en el presente documento puede comprender además excipientes convencionales en los productos farmacéuticos o dietéticos, nutricionales tales como diluyentes, lubricantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agregantes, disgregantes, y las mezclas de los mismos. El sistema sólido de la invención está en forma de comprimidos o cápsulas para la liberación modificada y administración oral.

[0071] De acuerdo con otro aspecto, en el presente documento se desvela un sistema sólido en forma de un comprimido o una cápsula que comprende una matriz polimérica basada en ácido hialurónico con un peso molecular que varía de 100 a 100.000 Daltons para su uso en la modulación de la liberación de uno o más ingredientes activos a partir de una composición.

[0072] La matriz polimérica contiene además un polímero no iónico del tipo que se ha descrito anteriormente.
[0073] No se reivindican ciertas realizaciones, en las que el sistema sólido para la liberación modificada de ingredientes activos es una composición por lo general para uso farmacéutico, o un dispositivo médico que comprende uno o más excipientes fisiológica o farmacéuticamente aceptables.

[0074] En algunas realizaciones, los ingredientes activos presentes en la matriz de polímero están contenidos en micropartículas o microcápsulas.

[0075] En ciertas realizaciones, el ácido hialurónico tiene un peso molecular que varía de 500 a 50.000 Daltons.

[0076] También se proporciona un sistema sólido para su uso de acuerdo con la reivindicación 9.

[0077] Por lo general, los polímeros, tales como el ácido hialurónico y/o PEG, posiblemente presentes en la matriz de polímero del sistema sólido de liberación desvelado, tienen un peso molecular que es un peso molecular promedio en peso (Mw), obtenido como se ha descrito anteriormente.

[0078] Se proporcionan los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

[0079] Los ejemplos que usan ácido hialurónico en la forma de ácido libre están de acuerdo con la invención.

Descripción de un sistema sólido para la liberación de sustancias activas con una matriz de polímero mixta formada por un polímero no iónico y una matriz basada en polímero iónico de ácido hialurónico.

[0080] Se descubrieron cuatro tipos de polímeros, que se enumeran en la siguiente tabla.

Ácido hialurónico, sal de sodio p.m. 10^3 kilodaltons kDa "alto peso molecular"
Ácido hialurónico, sal de sodio p.m. 250 - 400 (kDa). "bajo peso molecular"
Ácido hialurónico < 1000 Da "bajo peso molecular"
Ácido hialurónico < 100.000 Da "bajo peso molecular"

[0081] Por lo tanto, se produjo un sistema para la liberación de ingredientes activos en forma de comprimidos usando una máquina de formación de comprimidos (máquina rotativa de formación de comprimidos de 8 punzones Minipress- - Officine Meccaniche F.lli Ronchi, Cinisello Balsamo - MI), y un conjunto de punzones ovalados de 16,4 x 9,3 mm, curvado, de doble haz, anónimo.

[0082] Se usó riboflavina como ingrediente activo soluble en agua debido a que, como presenta color, la liberación y la evolución del comprimido se pueden verificar por observación visual en un ensayo de disolución de comprimidos, llevado a cabo de acuerdo con el método que se informa en USP 35.

[0083] Se produjeron comprimidos que contienen el ingrediente activo riboflavina en combinación con un modificador de la cinética de liberación de acuerdo con el mecanismo de matriz, tal como hidroxipropil metilcelulosa sola y en asociación con ácido hialurónico con bajo peso molecular y su sal con bajo y alto peso molecular.

[0084] La composición de las formulaciones sometidas a ensayo se muestra en la siguiente Tabla.

Ingrediente del sistema	Ensayo 13	Ensayo 14	Ensayo 15	Ensayo 17	Ensayo 18	Ensayo 19
	%	%	%	%	%	%
Fosfato dicálcico	50,79	51,79	52,79	50,79	50,79	50,79
Celulosa microcristalina	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
Hidroxipropil metilcelulosa	7,60	6,60	5,60	6,60	6,60	6,60
Ácido hialurónico, sal de sodio MW 1*10 exp 6 Da				1,00		

(continuación)

Ingrediente del sistema	Ensayo 13	Ensayo 14	Ensayo 15	Ensayo 17	Ensayo 18	Ensayo 19
Ácido hialurónico, sal de sodio MW 250 - 400 exp 3 Da						1,00
Ácido hialurónico MW 1*10 exp 3 Da					1,00	
Estearato de magnesio	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Riboflavina	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21	0,21
Dióxido de silicio	0,50	0,50	0,5	0,5	0,5	0,5
	100	100	100	100	100	100

[0085] Las tres fórmulas que contienen solo HPMC se destinaron a confirmar el comportamiento definido en el interior y el exterior para esta materia prima que produce, incluso con pequeñas variaciones del polímero, diferencias significativas en la cinética de liberación.

[0086] El mayor riesgo en el caso de los suplementos, cuando los ingredientes activos son vitaminas y elementos traza, que se usan dentro de la indicación dada por la RDA o LARN nacional, es no obtener una modulación real del ingrediente activo o, por el contrario, no obtener en absoluto ninguna liberación del mismo.

[0087] En el caso de un principio farmacéutico activo, el efecto de modulación es de relevancia en el contexto de mejorar la eficacia terapéutica.

[0088] Los otros comprimidos se prepararon con combinaciones de HPMC (6,6 %) y hialuronato de sodio (1 %) con bajo y alto peso molecular, junto con comprimidos que incluyen HPMC (6,6 %) - ácido hialurónico (1 %).

[0089] Los comprimidos producidos se compararon con respecto al grosor, dureza y friabilidad. Los lotes fueron comparables los unos con los otros con respecto a estos tres parámetros. En lo que respecta al perfil de liberación de la sustancia a lo largo del tiempo, que se observa en el curso del ensayo de disolución realizado de acuerdo con el método de USP, se ha observado que los comprimidos preparados con combinaciones de HPMC (6,6 %) y hialuronato de sodio (1 %) con alto peso molecular, mostraron un comportamiento comparable a los que contenían HPMC solo (7,6 %). Del mismo modo, se ha mostrado que los comprimidos preparados con HPMC (6,6 %) y hialuronato de sodio (1 %) con bajo peso molecular ya se disgregan después de seis horas desde el comienzo del ensayo, señalando un comportamiento de disgregación del hialuronato de sodio con el menor grado de polimerización. Los comprimidos con solo un 6,6 % de HPMC se disgregaron completamente ya después de 6 horas, mientras que los comprimidos que contienen un 7,6 % de HPMC aún estaban bien estructurados después de 8 horas del ensayo.

[0090] De forma inesperada, se observa que los comprimidos de un ingrediente activo individual en combinación con modificadores de la cinética de liberación con una matriz polimérica que contiene HPMC (6,6 %) y ácido hialurónico (1 %) con bajo peso molecular mostraron un perfil de disolución más lineal en el tiempo, acompañado por una descomposición total del núcleo, que se produjo entre la séptima y la octava hora del ensayo; solo en ciertos casos, se descubrió la presencia de un núcleo blando, impalpable e hidratado, casi descargado de ingrediente activo.

[0091] El sistema de liberación de matriz implica el paso de moléculas de sustancias solubles a través de la matriz de gel hinchada, mientras que para las moléculas solubles en grasas la erosión progresiva de dicho gel permite el paso de la sustancia al medio. Por lo tanto, en el caso de sustancias solubles en grasas, la descomposición incompleta durante el ensayo de disolución es equivalente a mostrar que estas sustancias no están disponibles para su asimilación. El uso de riboflavina como sustancia de ensayo para los ingredientes activos solubles en agua se debe a su color, y la presencia de un núcleo naranja disgregado al final del ensayo es equivalente a demostrar que la riboflavina no se ha liberado en el medio líquido.

[0092] Las tesis que se han enumerado anteriormente se repitieron a continuación usando microesferas de zeaxantina (zeaxantina al 5 %), también de un color naranja vivo.

Ingrediente	Ensayo 23	Ensayo 24	Ensayo 25
	%	%	%
Fosfato dicálcico	45,61	45,61	45,61
Celulosa microcristalina	40,00	40,00	40,00

(continuación)

Ingrediente	Ensayo 23	Ensayo 24	Ensayo 25
	%	%	%
Hidroxipropil metilcelulosa	6,60	6,60	6,60
Ácido hialurónico, sal de sodio MW 1*10 exp 6 Da	1,00		
Ácido hialurónico, sal de sodio MW 250-400 exp 3 Da			1,00
Ácido hialurónico MW 1*10 exp 3 Da		1,00	
Estearato de magnesio	0,90	0,90	0,90
Microesferas vegetarianas de zeaxantina al 5 %	5,39	5,39	5,39
Dióxido de silicio	0,5	0,5	0,5
	100	100	100

[0093] Los resultados observados confirmaron lo que se había observado para la riboflavina.

[0094] La presencia de ácido hialurónico en la matriz de polímero es significativa para la realización de los comprimidos de liberación modificada.

[0095] Por lo tanto, se decidió repetir el ensayo y realizar un seguimiento analítico mediante HPLC-UV del suministro del ingrediente activo riboflavina en diversas etapas (después de 2 horas de pH ácido, 6 y 8 horas).

[0096] Sin embargo, esta investigación ha proporcionado resultados que no son consistentes entre sí debido a la diferente solubilidad de la riboflavina en función del pH, que produjo una sobreestimación de la cantidad liberada a pH ácido.

[0097] Por lo tanto, se eligió determinar la cantidad de riboflavina dentro de los comprimidos mediante el vaciado del recipiente y la recuperación de los comprimidos.

[0098] Los resultados analíticos confirmaron lo que se observó visualmente. Tal ensayo se consideró adecuado para la cuantificación, por diferencia, de la liberación de sustancias activas insolubles, o casi insolubles, en agua a lo largo del tiempo, monitorizando su cantidad en el comprimido con un método de toma de muestra distribuido durante el tiempo de ensayo de ocho horas.

[0099] De ese modo, se ha observado sorprendentemente que el ácido hialurónico se puede usar como excipiente/componente para modular la liberación de ingredientes activos en sistemas de matriz que contienen polímeros no iónicos, tales como HPMC.

[0100] La misma serie de ensayos se llevó a cabo para la nicotinamida (Vitamina PP).

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Un método para el análisis cuantitativo de Riboflavina

Instrumentación

[0101]

- HPLC mod. 1220 Infinity LC (Agilent Technologies) equipado con:

  - Columna Zorbax SB-C18 (5 µm) 250 mm x 4,6 mm d.i. (Agilent Technologies);
  - Precolumna Metaguard 2.0 Polaris C18 Ether (3 µm) 2 mm x 4,6 d.i. (Agilent Technologies);
  - Detector UV de longitud de onda variable;
  - Computadora con software ChemStation ver. B.04.03 (Agilent Technologies) para el procesamiento de datos cromatográficos y el control del instrumento.

Condiciones cromatográficas:

Fase móvil:

[0102]

Fase A: solución 50 mM de K_2HPO_4 llevada a pH 3,0 por adición de H_3PO_4 en agua ultrapura.
Fase B: Acetonitrilo
Gradiente: de 0 a 10 min de un 85 % de Fase A y un 15 % de Fase B;
Caudal: 1 ml/min;
Volumen de inyección: 20 µl;
Longitud de onda del detector: 282 nm

[0103] Se llevó a cabo analizando el estándar de Riboflavina a diferentes concentraciones, con el fin de determinar la LOD (1 µg/ml).

Método para el análisis cuantitativo de Riboflavina

Instrumentación

[0104] HPLC mod. 1220 Infinity LC (Agilent Technologies) equipado con:

Columna Zorbax SB-C18 (5 µm) 250 mm x 4,6 mm d.i. (Agilent Technologies);
- Precolumna Metaguard 2.0 Polaris C18 Ether (3 µm) 2 mm x 4,6 d.i. (Agilent Technologies);
Detector UV de longitud de onda variable;
Computadora con software ChemStation ver. B.04.03 (Agilent Technologies) para el procesamiento de datos cromatográficos y el control del instrumento.

Condiciones cromatográficas:

Fase móvil:

[0105]

Fase A: solución 50 mM de K_2HPO_4 llevada a pH 3,0 por adición de H_3PO_4 en agua ultrapura.
Fase B: Acetonitrilo
Gradiente: de 0 a 10 min de un 90 % de Fase A y un 10 % de Fase B;
Caudal: 0,5 ml/min;
Volumen de inyección: 20 µl;
Longitud de onda del detector: 260 nm

[0106] Se llevó a cabo analizando el estándar de Nicotinamida a diferentes concentraciones, con el fin de determinar la LOD (1 µg/ml).

EJEMPLO 2

Descripción de la formulación de gránulos y microgránulos que contienen al menos un ingrediente activo de acuerdo con un método de cálculo innovador

[0107] La solubilidad en agua se demostró más útil y conveniente (debido a una determinación y disponibilidad más sencilla de los datos) para los fines de ajustar de forma precisa el método. Esta característica se usó para construir una escala de hidrofilicidad-lipofilicidad para un gran número de moléculas de muestra, elegidas entre ingredientes activos farmacéuticos y no farmacéuticos.

[0108] La solubilidad (S) de un soluto es la cantidad máxima de soluto que se disuelve en una cantidad fija de un disolvente particular a una temperatura especificada.

[0109] Con el fin de determinar la hidrofilicidad-lipofilicidad (requerida) para un ingrediente activo, además de la solubilidad en agua, también fueron útiles otros datos, tales como log Pow, solubilidad en soluciones ácidas y alcalinas o en disolventes orgánicos.

[0110] La primera etapa es proporcionar una forma de dosificación o sistema de liberación de ingredientes activos para los que se quiere conseguir una liberación dada, en función de su ventana de absorción, con el sistema de matriz que se ha descrito previamente. Si se proporcionan de ese modo, los núcleos se pueden revestir con una película delgada, que también puede ser entérica.

[0111] La segunda etapa consiste en llevar a cabo un ensayo de disolución, en comprimidos revestidos y no revestidos, con el fin de verificar el comportamiento del sistema de base.

[0112] En el caso de que se considere útil un cambio en el suministro de uno o más ingredientes activos, se debe

determinar el índice de hidrofilicidad lipofilicidad para una dosis individual $I_{p.a.}$ del ingrediente activo de acuerdo con la siguiente fórmula, obtenida experimentalmente:

$$I.p.a. = \frac{9000\,e^{x} - 9000\,e^{-x}}{450e^{x} - 450e^{-x} + 10} \cdot \frac{x^{30}}{x^{30} + 0{,}01}$$

[0113] Donde $I_{p.a.}$ indica el índice de hidrofilicidad-lipofilicidad para el ingrediente activo en dosis individual.

[0114] El coeficiente X es igual a la solubilidad del ingrediente activo S (mg/litro) dividida por la cantidad de ingrediente activo expresada en mg por dosis individual (mg/dosis).

[0115] La solubilidad S del AP está expresada en mg de sustancia que está disuelta en 1000 ml de agua a una temperatura de 20 ºC-25 ºC.

[0116] En el caso de sustancias que muestran una diferencia significativa en solubilidad entre el entorno ácido y el entorno neutro, tendrán que realizarse las evaluaciones apropiadas.

[0117] El parámetro X es muy importante, dado que representa la cantidad de ingrediente activo que debe portar una dosis individual, dado que la necesidad de un tratamiento con el mismo está fuertemente influenciada por esta última.

[0118] La solubilidad de las sustancias iónicas se verificaría posiblemente en el pH del estómago (aproximadamente pH = 1).

[0119] Una sustancia que sea miscible en cualquier proporción en agua tiene una solubilidad en agua infinita, y en ese caso considerar una sustancia como soluto y la otra como disolvente puede no tener sentido. Por lo tanto, en estas condiciones, el uso de la ecuación anterior, que presenta una asíntota horizontal, no se requiere necesariamente. En su lugar, se asigna arbitrariamente el valor de 20 en la escala de hidrofilicidad lipofilicidad, mientras se atribuye el valor 0, o mejor que tiende a 0, a sustancias consideradas insolubles en agua.

[0120] En el caso de moléculas consideradas insolubles, el valor en la escala del índice de solubilidad tenderá a cero y, por lo tanto, la escala se puede considerar por conveniencia entre los valores 0-20.

[0121] Siguiendo este criterio, la sustancia, cuyo índice se determinó que era $I_{p.a.}$, se pondrá en contacto íntimo, de acuerdo con la técnica más útil para conseguir el fin, con un adyuvante, para el que se ha determinado el índice de hidrofilicidad-lipofilicidad (I_c) de forma diferente.

[0122] Para el cálculo de I_c, se debe tener en cuenta el porcentaje en peso de la parte hidrófila con respecto a la molécula total, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Ic = \frac{MWi}{MW} \cdot 100 \cdot \frac{1}{5}$$

[0123] La fórmula se puede simplificar como sigue a continuación:

$$Ic = \frac{MWi}{MW} \cdot 20$$

donde MWi es el peso molecular de la parte hidrófila del adyuvante y MW es el peso molecular del adyuvante en su totalidad.

[0124] La escala de hidrofilicidad-lipofilicidad de adyuvantes también se calcula para valores que varían de 0 a 20.

Ejemplo de cálculo, estearato de Polioxilo 40:

[0125] El cálculo se puede realizar rápidamente, considerando los constituyentes de la sustancia anfifílica que se forma a partir de ácido esteárico de M.W. 248,5 y polietileno-40 y por lo tanto con 40 unidades de repetición de aproximadamente 44 * 40 = 1760 Daltons. La suma de las dos partes hidrófila y lipófila es por lo tanto aproximadamente igual a 2008,5 Daltons. Al hacerlo de ese modo, se obtiene un índice I_c de 17,5.

[0126] Al hacerlo de ese modo, se debe considerar que el cálculo devuelve un valor aproximado, y no aparece ninguna información en el mismo en lo que respecta a la afinidad química entre el ingrediente activo y el adyuvante. Además, en este caso específico, se debería añadir que el número 40 representa el valor medio de la parte hidrófila del polietileno.

[0127] A partir de este método, se puede entender que no tiene ningún sentido calcular el número I_c con una precisión excesiva y, viceversa, que la verdadera composición de la materia prima que se usa es más importante (por ejemplo, el diéster presenta una menor anfifilicidad en comparación con el monoéster).

[0128] Este aspecto es evidente cuando se consideran materias primas complejas, como en el caso de las lecitinas, en las que puede haber una variación en lo que respecta tanto a los ácidos grasos presentes en posición 1 y 2 en la molécula de glicerol, como al radical alcohol (amino, aminoácido con grupo alcohol, azúcar) unido al ácido ortofosfórico, que a su vez está unido a la molécula de glicerol.

[0129] Las condiciones de proceso incluyen la retirada del disolvente del producto semiacabado.

[0130] Si el ingrediente activo se combina con un adyuvante que tiene un I_c mayor que $I_{p.a.}$ la liberación aumenta, todo en proporción con respecto a la variación entre $I_{p.a.}$ e I_c.

[0131] Si el ingrediente activo se combina con un adyuvante que tiene un I_c menor que $I_{p.a.}$ la liberación disminuye, de forma proporcional a la variación entre $I_{p.a.}$ e I_c.

[0132] Si el adyuvante con el I_c deseado no está disponible, se pueden mezclar dos adyuvantes que tengan diferentes I_c, uno mayor y uno menor, en las proporciones adecuadas, de un modo tal que la suma de las dos fracciones devuelva el valor.

[0133] Los adyuvantes con un I_c igual a $I_{p.a.}$ de la sustancia se pueden usar como diluyentes.

[0134] Este adyuvante, o mezcla de adyuvantes, entra dentro de la categoría de las sustancias que a menudo se denominan agentes humectantes, tensioactivos, emulgentes, diluyentes.

[0135] Este sistema se puede usar para modificar la liberación de ingredientes activos a lo largo del tiempo o para moverlos al sitio deseado de acción.

[0136] A continuación, se dan las solubilidades de algunos ingredientes activos adecuados:

Sustancia	Solubilidad	S (mg/l)	dosis (mg)	X = (mg/l)/ (mg/dosis)	$I_{p.a.}$
Vitamina A	Prácticamente insoluble en agua	0,00001	0,1	0,0001	0,00000
Vitamina E	Prácticamente insoluble en agua	0,00001	10	0,000001	0,00000
Riboflavina (forma A)	1 g/3-15 l**	33	2	16,5	20,00000
Riboflavina (forma A)	1 g/3-15 l**	33	40	0,825	4,69503
Riboflavina (forma B)	80 mg/l	80	8	10	19,99998
L-Metionina	48 g/l a 293 K	48000	300	160	20,00000
resveratrol	0,003 g en 100 ml	30	10	3	19,97784
Ubidecarenona	Prácticamente insoluble en agua	0,00001	10	0,000001	0,00000
Dimetil sulfona o metil sulfonil metano	150 g/l a 25 ºC	150000	500	300	20,00000
tirosina	25 ºC	453	45,3	10	19,99998
tirosina	25 ºC	453	453,0	1	19,61651
tirosina	25 ºC	453	498,3	0,909090909	16,84853
tirosina	25 ºC	453	543,6	0,833333333	5,85835
tirosina	25 ºC	453	588,9	0,769230769	0,72578
tirosina	25 ºC	453	634,2	0,714285714	0,08114

(continuación)

Sustancia	Solubilidad	S (mg/l)	dosis (mg)	X = (mg/l)/ (mg/dosis)	$I_{p.a.}$
* Las variaciones en la solubilidad se deben a diferentes formas cristalinas					

[0137] Ejemplos de lecitinas adecuadas:
lecitina disuelta en alcohol etílico, que también permite el almacenamiento a temperatura ambiente durante 12 meses, obtenida a partir de materias primas vegetales (*Glycine max L.*) en las que el componente de fosfolípido más representativo es el siguiente:

70-85 % de 3-sn-fosfatidilcolina
3-10 % de 3-sn-lisofosfatidilcolina
3-10 % de fosfatidiletanolamina
3-10 % de ácido fosfatídico

[0138] A continuación se retiró el alcohol etílico.

[0139] Polvo de lecitina rico en fosfatidilcolina (no menos de un 90 %) con lisofosfatidilcolina (no más de un 6 %).

[0140] Polvo de lecitina rico en fosfatidilcolina (no menos de un 94-102 %) con lisofosfatidilcolina (no más de un 4 %).

[0141] Polvo de lecitina rico en fosfatidilcolina (no menos de un 85 %) con lisofosfatidilcolina (no más de un 6 %, ácido fosfatídico no más de un 7 %, fosfatidiletanolamina no más de un 7 %, lípidos no polares no más de un 4,0 %).

Ejemplo 3

Ensayos de mezcla/granulación del ingrediente activo con adyuvantes con diferente índice hidrófilo-lipófilo

[0142] Se produjeron granulados que contienen riboflavina usando adyuvantes con diferente índice de hidrofilicidad-lipofilicidad I_c.

[0143] De acuerdo con el Índice de Merck, la solubilidad de la riboflavina se encuentra entre 1 g en 3-15 litros, dependiendo de la forma cristalina que se usa.

[0144] La solubilidad de la riboflavina se dedujo a continuación experimentalmente. Para esto, se obtuvo una solubilidad a 20 ºC del orden de 80 mg/litro.
Ingrediente activo soluble en agua: Riboflavina

ENSAYO PS1

[0145]

Riboflavina	7,5 %
Monolaurato de propilenglicol (tipo 1) EP/NF Ic = 4	30 %
Palmitato de sacarosa (mono, di y triésteres de sacarosa con ácido palmítico) (Ic = 15)	46 %
Dióxido de silicio 1	16,50 %
I_c global = 8.	

[0146] Método de preparación: Introducir el éster de sacarosa y el monolaurato de propilenglicol en un homogeneizador rápido, fundir la masa y añadir la riboflavina, y mezclar hasta homogeneidad. Añadir la sílice e iniciar la refrigeración. Después de alcanzar la solidificación, reducir el granulado al tamaño deseado mediante un granulador de brazo oscilante equipado con una red especial.

ENSAYO PS2

[0147]

Riboflavina	7,50 %
Monolaurato de propilenglicol (tipo I) EP/NF (I_c = 4)	30 %

Dipalmitoestearato de glicerilo E471/GRAS (I_c = 2)	46 %
Dióxido de silicio	16,50 %

I_c = 2,83

[0148] Método de preparación: Introducir el monolaurato de propilenglicol y el dipalmitoestearato de glicerilo, en este orden, en un homogeneizador mecánico rápido, fundir la masa y añadir la riboflavina, y mezclar hasta homogeneidad. Añadir la sílice e iniciar la refrigeración. Pasar a través de un tamiz mediante un granulador de brazos oscilantes.

[0149] La ingesta diaria recomendada de riboflavina es de 1,4 mg/día, e indica la cantidad de vitamina B2 que una persona debería tomar diariamente para cumplir la necesidad mínima personal de esa vitamina. Estas consideraciones particulares en lo que respecta a las necesidades de factores nutricionales pueden variar de un país a otro, o incluso a lo largo del tiempo como resultado de la reevaluación de los Comités Científicos. Sin embargo, se puede considerar realista una administración de riboflavina entre 0,3 mg/día hasta un máximo de 2 mg. Por lo tanto, no existe ningún problema de solubilidad con una dosis de 2 mg y, en un sistema complejo, que contiene vitaminas insolubles y vitaminas solubles, la erosión de la matriz de ácido hialurónico/polímero no iónico debería ser tal que produzca una erosión progresiva del núcleo para que permita la liberación de las vitaminas insolubles. Sin embargo, puede ocurrir que, tras ajustar la cantidad correcta de los dos polímeros, se deba reducir el suministro en el tiempo de una o más vitaminas solubles. Los ejemplos que se han descrito anteriormente para la riboflavina muestran la forma en la que se puede reducir el suministro de este ingrediente mediante la aplicación del método de cálculo con una dosis de 2 mg, que corresponde a un $I_{p.a.}$ ~/=20.

EJEMPLO 4

Ingrediente activo liposoluble: Ubidecarenona

[0150] La ubidecarenona o coenzima Q-10 es una molécula del grupo de las ubiquinonas liposolubles, benzoquinonas implicadas en el transporte de electrones en las mitocondrias y en la membrana celular. La ubidecarenona se ha propuesto en la actualidad como suplemento dietético en combinación con otros antioxidantes tales como vitamina C, vitamina E, betacaroteno, selenio y cinc, para contrarrestar el envejecimiento del organismo.

[0151] La dosis habitual para adultos es de 10-20 mg, tres veces al día, o 50 mg en una administración diaria, después de las comidas. La ubidecarenona es prácticamente insoluble en agua, como de hecho son la vitamina A y la vitamina E. Por lo tanto, dada su mala solubilidad, la única forma de facilitar la liberación desde la forma de dosificación es ponerla en contacto íntimo con adyuvantes particularmente hidrófilos y por lo tanto con un I_c elevado.

ENSAYO PS3

[0152]

Ubidecarenona	5 %
Glicéridos de lauroil macrogol-32 EP (I_c = 14)	68 %
Carbonato de magnesio	27 %

I_c = 2,83

[0153] Método de preparación: Introducir la ubidecarenona y el carbonato de magnesio, en este orden, en un granulador rápido Viani, equipado con un picador y un sistema de mezcla de cuatro vías. Mezclar los glicéridos de lauroil macrogol-32 EP en un recipiente de tamaño apropiado. Añadir los glicéridos de lauroil macrogol-32 EP a la mezcla en polvo, y amasar el producto para obtener una mezcla homogénea. Descargar y pasar a través de un tamiz mediante un granulador de brazos oscilantes, que hace vibrar el filtro o equivalente.

[0154] En paralelo, la ubidecarenona se trata con un adyuvante con bajo I_c. De este modo, se pretende demostrar la relación entre bajo I_c.

ENSAYO PS4

[0155]

Ubidecarenona	5 %
Dioleato de poliglicerol 3 (líquido) (I_c = 6)	68 %

Carbonato de magnesio	27 %

$I_c = 6$

EJEMPLO 5

[0156] Sistema de liberación en forma de comprimido sin revestir

Fosfato dicálcico	300 mg
Celulosa microcristalina	300 mg
Ácido hialurónico MW < 1000 Da	7 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	47 mg
Estearato de magnesio	7 mg
Dióxido de silicio	3,5 mg
Riboflavina granular (riboflavina, monolaurato de propilenglicol, palmitato de sacarosa, dióxido de silicio. Título 7,5 %)	18,66 mg
Acetato de tocoferilo en polvo al 50 %	36 mg

EJEMPLO 6

[0157] Sistema de liberación en forma de comprimido provisto con una capa entérica

L-Metionina Granular (metionina al 85 %)	352,94 mg
Triclorhidrato de N-(3-aminopropil)-tetrametileno	0,55 mg
Microesferas vegetarianas de zeaxantina (zeaxantina al 5 %)	44 mg
Rutina	2,99 mg
d-Pantotenato de calcio	9,90 mg
d-Biotina	0,055 mg
Ácido ascórbico (97 %)	101,5 mg
Acetato de vitamina E (50 %)	36,0 mg
Clorhidrato de piridoxina	2,67 mg
Bisglicinato de cinc	26,60 mg
Bisglicinato de cobre	4 mg
Ácido fólico	0,22 mg
Hojas y semillas e.d. de *Vitis vinifera*	60 mg
Extracto de hoja de olivo	10 mg
Levadura de selenio	30 mg
Fosfato dicálcico	24 mg
Hidroxipropil metilcelulosa	10 mg
Ácido hialurónico MW < 1000 Da	10 mg
Celulosa microcristalina	65 mg

[0158] Revestimiento entérico basado en Alginato de sodio, Polietilenglicol, Sorbato de potasio, Talco 13,4 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema sólido en forma de un comprimido o cápsula para la liberación modificada y administración oral de uno o más ingredientes activos, que incluye una matriz polimérica que comprende un polímero iónico que es ácido hialurónico en forma de ácido libre con un peso molecular promedio en peso que varía de 100 a 100.000 Daltons (Da) medido con la técnica SEC-MALLS, un polímero no iónico que gelifica en contacto con un líquido, y un ingrediente activo disperso en la matriz polimérica.

2. Un sistema sólido para la liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido hialurónico en forma de ácido libre tiene un peso molecular promedio en peso que varía de 500 a 50.000 Daltons (Da).

3. Un sistema sólido para la liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el polímero no iónico es un polímero basado en celulosa, un derivado de celulosa, o un poliéter de óxido de etileno y/o mezclas de los mismos.

4. Un sistema sólido para la liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dichos ingredientes activos están en forma de microgránulos o microcápsulas dispersos en la matriz de polímero.

5. Un sistema sólido para la liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 4, en el que los microgránulos comprenden un ingrediente activo y un adyuvante anfifílico.

6. Un sistema sólido para la liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que los ingredientes activos comprenden vitaminas, aminoácidos, minerales, ingredientes farmacológicamente activos, extractos de plantas, fitocompuestos, microorganismos probióticos y mezclas de los mismos.

7. Un sistema sólido para liberación modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además un revestimiento entérico.

8. Un sistema sólido para liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el revestimiento entérico comprende derivados de celulosa, seleccionados preferentemente entre acetato ftalato de celulosa, acetato propionato de celulosa, derivados de ácido acrílico o metacrílico, goma laca, almidón modificado, alginatos, propóleos y mezclas de los mismos.

9. Un sistema sólido en forma de un comprimido o cápsula para administración oral que comprende una matriz polimérica que comprende un polímero iónico que es ácido hialurónico en forma de ácido libre con un peso molecular promedio en peso que varía de 100 a 100.000 Daltons (Da) medido con la técnica SEC-MALLS, un polímero no iónico que gelifica en contacto con un líquido, para su uso en la modulación de la liberación de uno o más ingredientes activos desde el sistema sólido.

10. El sistema sólido para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho polímero no iónico se selecciona entre hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, carboxietil celulosa, o un poliéter de óxido de etileno y mezclas de los mismos.

11. El sistema sólido para uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que el sistema sólido está en forma de un comprimido y el ingrediente activo está contenido en microgránulos o microcápsulas dispersas en la matriz polimérica.