

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 785**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2015** **E 15202259 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019** **EP 3042648**

54 Título: **Granulado directo con principio activo de liberación retardada**

30 Prioridad:

23.12.2014 EP 14200223

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

20.02.2020

73 Titular/es:

HERMES ARZNEIMITTEL GMBH (100.0%)

Georg-Kalb-Str. 5-8

82049 Pullach, DE

72 Inventor/es:

DANDL, KLAUS y

HAALA, JOSEF

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 743 785 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

Granulado directo con principio activo de liberación retardada

La presente invención se refiere a granulados directos que contienen al principio activo fácilmente hidrosoluble ácido ascórbico (vitamina C) en forma de liberación retardada. Las composiciones se emplean, entre otros, como suplemento dietético y/o en la terapia o prevención de estados de deficiencia de vitamina C.

Antecedentes de la invención

Dado que el hombre, a diferencia de un gran número de animales, no es capaz de sintetizar por sí mismo glucosa, esta importante vitamina debe ser sustituida, en general, por fuentes externas, con el fin de asegurar en fases de demanda incrementada un abastecimiento suficiente de vitamina C; por ejemplo, en el caso de estrés, malnutrición, infecciones, alergias, enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis y/o en el caso de personas de edad. Como en el caso de muchos principios activos con una buena hidrosolubilidad (por ejemplo, soluble, fácilmente soluble y muy fácilmente soluble de acuerdo con la definición de la Farmacopea Europea), para la vitamina C existe en este caso el problema de que el cuerpo elimina rápidamente de nuevo con la orina vitamina C en exceso – es decir, aquellas cantidades que no puede utilizar de forma aguda o almacenar en depósitos endógenos -. Esto es tanto más relevante debido a que el cuerpo no posee depósitos propios para la vitamina C.

Con el fin de garantizar un abastecimiento continuo, en lo posible constante, de vitamina C del cuerpo, se desarrollaron ya formulaciones con liberación controlada; por ejemplo, la liberación retardada (liberación demorada) o la liberación pulsátil (es decir, en varios “pulsos” a lo largo de un espacio de tiempo prolongado).

Así, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 00/69420 A1 describe una forma medicamentosa en la que la vitamina C es liberada en el tracto gastrointestinal en tres pulsos de liberación. Para ello, se tamizan partículas de vitamina C habituales, usuales en el comercio, y la fracción mayor que 200 µm se provee entonces, mediante procedimientos de pulverización, de diferentes revestimientos poliméricos, con el fin de obtener las denominadas microcápsulas. Mediante mezclado de tres cargas diferentes de estas microcápsulas de vitamina C (una exenta de revestimiento, una con un revestimiento de ftalato de hipromelosa, así como una con un revestimiento de Eudragit®) se pueden alcanzar tres pulsos de liberación, cuyo momento depende, entre otros, también de en qué proporciones se mezclen las tres cargas.

Alternativamente a una liberación pulsada, también se conoce una liberación retardada en el tiempo para la vitamina C; por ejemplo, las denominadas vitaminas a largo plazo, tales como la “Cetebe Vitamin C Retard 500” usual en el comercio. En este caso, se trata de una formulación en cápsula, llena de gránulos de sacarosa revestidos (los denominados non-pareils) que en cada caso en capas alternantes contienen vitamina C, así como goma laca. Dado que la goma laca no se disuelve en el jugo gástrico humano (la goma laca es un denominado polímero entérico), el polímero se disuelve o bien se expande en el intestino solo capa por capa y, con ello, la vitamina C es liberada paulatinamente a lo largo de un espacio de tiempo de aprox. 6-9 h en pequeñas porciones.

El documento WO 00/54754 A2 propone la liberación retardada de vitamina C a partir de partículas de ácido ascórbico que están revestidas con materiales de revestimiento, tales como cera de abejas, monoestearato de glicerol, ácido esteárico, alcohol cetilesteárico o siliconas, en un grosor diferente. También pueden utilizarse mezclas de partículas de este tipo. Las partículas de ácido ascórbico revestidas están previstas de manera conveniente en una cápsula de gelatina habitual para la administración oral.

Desgraciadamente, formulaciones en cápsula de este tipo albergan diversos inconvenientes para el usuario. Las cápsulas se fabrican con frecuencia a partir de gelatina de ganado bovino o de cerdo, lo cual es problemático tanto para algunos grupos religiosos como para vegetarianos o veganos. Además de ello, para tragar cápsulas siempre se requiere una cantidad suficiente de líquido. Muchas personas tienen, además, problemas con el trago de cápsulas, dado que éstas flotan sobre líquidos (por ejemplo, también en la boca al beber), pueden adherirse fácilmente a la mucosa bucal y de la faringe y, en virtud de la carencia de compresión y el aire incluido, son la mayoría de las veces mayores que comprimidos con una dosis equiparable.

Este último problema está particularmente acusado para la vitamina C fácilmente soluble, en la que para dosis individuales elevadas de habitualmente aprox. 300 a 1000 mg se pretende una liberación controlada. Es conocido suficientemente por el experto en la materia que habitualmente se requieren coadyuvantes con el fin de alcanzar una liberación controlada; y, en general, en este caso se requieren tantos más coadyuvantes cuanto mayor sea la solubilidad del principio activo. De este modo, el peso total de la formulación final para un principio activo tal como vitamina C (dosis de liberación retardada, por ejemplo, 500 mg; solubilidad en agua_{20°C} = 333 mg/ml) puede oscilar rápidamente en el intervalo de 0,5 a 2 g; un peso que es lo suficientemente grande tanto en forma de comprimido como de cápsula como para acarrear claros trastornos en el caso de la aplicación oral.

Ciertamente está permitido abrir, por ejemplo, las cápsulas Cetebe e ingerir los gránulos contenidos sin la envoltura de la cápsula. No obstante, los gránulos revestidos con goma laca son todavía lo suficientemente grandes como para ser percibidos en la boca como cuerpos extraños en forma de grano-esfera; todavía intensificado debido a que no ofrecen una sensación agradable en la boca y son muy duros y lisos. Esto induce de nuevo al usuario a querer

5 masticar los gránulos; en particular cuando se requiera o desee una toma sin líquidos, por ejemplo, porque el usuario no tenga consigo agua alguna. Una masticación de este tipo afectaría a la liberación retardada o incluso la impediría. Además, una parte nada desconsiderable de la dosis diaria de vitamina C de 500 mg quedaría entonces libre en la boca lo cual, en virtud del carácter ácido de la vitamina C, podría conducir a un sabor fuertemente ácido y desagradable y, en el peor de los casos, a daños en los dientes.

Otras formulaciones de vitamina C revestidas se conocen de la industria de los piensos y alimentaria. En este caso, los revestimientos se emplean, sin embargo, de manera predominante para la estabilización de la vitamina C, por ejemplo, con el fin de proteger a la vitamina C frente a influencias por la humedad, el oxígeno, los metales, etc.

10 Así, por ejemplo, el documento FR 1601721 A describe partículas de vitamina C que son revestidas con lípidos, preferiblemente grasas duras con un punto de fusión (M_p) entre 35°C y 80°C, por ejemplo, sebo (M_p 38-40°C), manteca de cacao (M_p 36-38°C) o aceite de ricino endurecido (M_p 79-80°C). En este caso no se pretende una liberación controlada; más bien, el documento FR 16017121 A subraya que los revestimientos de lípidos, a diferencia de revestimientos poliméricos, por lo demás habituales, no impiden la absorción de la vitamina C, dado que los lípidos son digeridos simplemente en el tracto gastrointestinal. Además de ello, el producto revestido con lípidos obtenido parece ser adecuado solo bajo determinadas condiciones para la administración oral directa, dado que la proporción de vitamina C revestida en mezclas comestibles se elige siempre muy baja (por ejemplo, 1% en comprimidos de glucosa, 0,2% en leche en polvo, 0,05% en una mezcla de piensos para gallinas).

15 El documento JP H05221859 A describe vitamina C con múltiples revestimientos. Las partículas de vitamina C (de preferencia previamente granuladas para formar partículas redondas de un tamaño de aprox. 400-800 μm) se revisten en una bandeja de revestimiento con una primera masa fundida de un lípido o mezcla de lípidos (por ejemplo, aceite de soja endurecido, sebo vacuno, mono-, di- y tri-glicéridos, pero también ceras). Después del enfriamiento tiene lugar en el lecho fluidizado una etapa de revestimiento de polvo con materiales comestibles (por ejemplo, polvo de proteínas), a continuación de la cual se aplica en solución alcohólica una capa polimérica (por ejemplo, zeína o goma laca). Finalmente, le sigue una segunda capa de lípidos; de nuevo aplicada en la bandeja de revestimiento y, opcionalmente, consistente en el mismo material que la primera capa de lípidos. El producto de vitamina C revestido, obtenido de esta forma, se añade a continuación como aditivo vitamínico a mezclas de forraje y, en este caso, presenta una mayor estabilidad que la vitamina C no revestida. Sin embargo, se ha de asumir que la vitamina C cuatro veces revestida con un tamaño de partículas de aprox. 400 - 1000 μm genera en la boca una sensación de cuerpo extraño y, por consiguiente, induciría a la masticación en el caso de una administración oral directa.

20 El documento EP 0443743 A2 da a conocer asimismo vitamina C revestida con lípidos que está pensada como aditivo vitamínico estabilizado para forraje o bien comida para peces (aprox. 0,0001 - 5% de contenido de vitamina C). Las partículas de vitamina C se revisten con una mezcla en forma de polvo a base de vitamina E y un lípido con un punto de fusión de al menos 40°C (por ejemplo, aceite de colza o soja endurecido), eligiéndose el punto de fusión de modo que se evite una aglomeración de las partículas de vitamina C revestidas durante el almacenamiento a temperatura ambiente. Opcionalmente, la vitamina C puede ser previamente granulada, por ejemplo, con ayuda de soluciones de azúcar o proteínas. Las partículas de vitamina C revestidas con lípidos alcanzan una mayor estabilidad de la vitamina C en mezclas de piensos, así como una capacidad de resorción ligera/elevada.

25 La presente invención tiene, por consiguiente, la misión de proporcionar una composición de liberación retardada alternativa para la vitamina C fácilmente hidrosoluble. La composición debería poder ser administrada de forma más fácil y agradable que los comprimidos y cápsulas habituales con vitamina C de liberación retardada, preferiblemente también sin una administración adicional de líquido. Además, debería garantizar la estabilidad de la vitamina C y poder ser preparada de forma sencilla y rentable.

30 Esta misión se alcanza mediante la composición farmacéutica sólida de acuerdo con la invención en forma de un granulado directo oral con liberación retardada del principio activo conforme a la reivindicación 1, que contiene:

(a) partículas de liberación retardada con un núcleo a base de ácido ascórbico cristalino y un revestimiento a base de un lípido con un punto de fusión de al menos 50°C y, opcionalmente, uno o varios coadyuvantes adicionales, oscilando la relación ponderal entre el núcleo y el revestimiento entre 50:50 y 90:10; y

35 (b) uno o varios coadyuvantes hidrosolubles, elegidos del grupo de los azúcares, alcoholes de azúcares y oligosacáridos; así como

(c) opcionalmente, uno o varios coadyuvantes adicionales,

en donde los coadyuvantes conformes a (b) o (c) están presentes opcionalmente en forma granulada.

40 En sentido estricto, los granulados son los denominados agregados que se producen mediante agregación o aglomeración de polvos espolvoreables y/o polvos y, por consiguiente, son la mayoría de las veces más toscos y granulares que los polvos espolvoreables y los polvos, solapándose no obstante a menudo los límites de los tamaños de partículas, en particular de polvos y granulados. Procedimientos habituales para la granulación o bien agregación son conocidos por el experto en la materia y están descritos en la bibliografía.

La expresión “granulados directos orales” se entiende, por el contrario, de manera claramente más amplia por parte del experto en la materia. A diferencia de los granulados en sentido estricto, en el caso de los granulados directos orales no es la mayoría de las veces importante que el agregado se haya obtenido realmente mediante una agregación de partículas de polvo o si uno o varios componentes del granulado directo se hayan elaborado de otro modo. En el caso de los granulados directos orales se trata de manera primaria de agregados administrables por vía oral y fluibles en su mayor parte, los cuales se aplican directamente, es decir, en su forma granular o bien de partículas. Por ejemplo, pueden esparcirse en la boca y/o sobre la lengua y luego tragarse fácilmente.

La ventaja del granulado directo de acuerdo con la invención estriba en que habitualmente puede ser humedecido a fondo o bien suspendido sin un líquido adicional, solamente mediante la saliva presente en la boca y luego ser tragado de forma sencilla y agradable, pero en este caso al mismo tiempo garantiza la liberación retardada de la vitamina C fácilmente soluble incluso cuando ésta esté presente en dosis elevadas de, por ejemplo, 500 mg. Esto último se consigue, por lo demás, solo en forma de formulaciones de cápsulas o comprimidos voluminosas difícilmente tragables.

Esta capacidad de trago ventajosa se alcanza, entre otros, mediante una selección de forma ajustada de forma precisa entre sí y una combinación de parámetros, tales como, por ejemplo, el tamaño de las partículas de liberación retardada, su proporción en peso en el granulado directo final, la elección de los materiales de revestimiento, así como el tipo y la cantidad de los coadyuvantes que son añadidos a las partículas de liberación retardada.

En relación con la invención, la expresión “partículas de liberación retardada” designa a aquellas partículas que contienen un principio activo y al menos un coadyuvante y que están constituidas de modo que el coadyuvante determina una liberación lenta del principio activo. Para ello, el principio activo puede estar disuelto o suspendido en el coadyuvante (los denominados sistemas de matriz), o una partícula de principio activo puede estar presente envuelta con una capa de coadyuvante (los denominados sistemas de depósito).

La composición de acuerdo con la invención contiene partículas de liberación retardada con un núcleo a base de ácido ascórbico cristalino y un revestimiento a base de un lípido y, opcionalmente, uno o varios coadyuvantes adicionales. El lípido tiene un punto de fusión de al menos 50°C. Para el caso de que el revestimiento contenga un lípido adicional, al menos uno de los lípidos tiene un punto de fusión de 50°C. En el caso no inusual de que el lípido no presente un punto de fusión nítido, sino un intervalo de fusión, por el punto de fusión en el sentido de la invención se ha de entender el límite inferior del intervalo de fusión, es decir, la temperatura a la que comienza a fundir el lípido durante el calentamiento.

El revestimiento de lípidos puede contener uno o varios coadyuvantes adicionales, con los cuales se puedan adaptar sus propiedades en relación con la capacidad de elaboración, sabor, aspecto, estabilidad o liberación del principio activo.

De acuerdo con la invención, se utilizan revestimientos con al menos 80% en peso de lípidos, con al menos 90% en peso o aquellos que se compongan prácticamente de forma exclusiva de lípidos.

La relación ponderal entre el núcleo y el revestimiento se encuentra de acuerdo con la invención entre 50:50 y 90:10.

El revestimiento de lípidos sobre las partículas de liberación retardada garantiza de forma prioritaria la liberación retardada deseada del principio activo, pero también actúa como enmascaramiento del sabor para la vitamina C, dado que en virtud de la liberación retardada no se libera o apenas se libera vitamina C en la lengua.

Los autores de la invención han comprobado, sorprendentemente, que en particular lípidos con un punto de fusión elevado de al menos 50°C, preferiblemente de al menos 60°C, se adecuan de manera extraordinaria para granulados directos orales. Por una parte, estos lípidos son lo suficientemente sólidos como para revestir de manera estable al principio activo recubierto y todavía no se funden a la temperatura del cuerpo. A diferencia de lípidos con puntos de fusión por debajo de 50°C (por ejemplo, trilaurina; M_p aprox. 44-47°C o sebo bovino M_p aprox. 40-45°C) y los revestimientos hidrofóbicos a base de ceras o siliconas, propuestos en el documento WO 00/54754 A2, los lípidos de acuerdo con la invención no dejan, además, sensación (de sabor) jabonosa o grasa en la boca.

Al mismo tiempo, los revestimientos de lípidos de acuerdo con la invención, en comparación con revestimientos poliméricos convencionales a base de, por ejemplo, éteres de celulosa, son percibidos en la cavidad bucal y/o sobre y debajo de la lengua subjetivamente como menos duros, menos “a modo de plástico”; por lo tanto, generan una menor sensación de cuerpo extraño. Todo esto contribuye de manera determinante a la sensación agradable en la boca deseada del granulado directo oral de la invención.

La sensación en la boca se ve influenciada, entre otros, mediante propiedades estructurales (es decir, percepciones táctiles de la textura, tales como, por ejemplo, grasiento, seco, duro, conformable, pegajoso, desmigajado, etc.), así como por propiedades geométricas (grande, pequeño, redondo, canteado o similares) y, además, por propiedades que se relacionan con el contenido en agua percibido en la cavidad bucal y en la faringe (cremoso, jugoso, seco, quebradizo, o similares), percepciones de temperatura (caliente, refrigerante) o para la excitación de terminales nerviosos libres (picante, ardiente, excitante).

Junto a las partículas de liberación retardada, el granulado directo oral contiene al menos un coadyuvante hidrosoluble conforme a (b), con el que se mezclan las partículas de liberación retardada. De acuerdo con la invención, en este caso se trata de coadyuvantes que son solubles, ligeramente solubles o muy ligeramente solubles conforme a la definición de la Farmacopea Europea y que se eligen del grupo de los azúcares, alcoholes de azúcares y oligosacáridos.

Opcionalmente, al granulado directo oral se le pueden añadir otros coadyuvantes conforme a (c) que aumentan ligeramente, por ejemplo, la viscosidad de la suspensión de partículas de liberación retardada que se forman in situ, excitan el flujo de saliva, influyen sobre el sabor o regulan la capacidad de no aglomeración o bien de flujo del granulado. Opcionalmente, también los coadyuvantes conformes a (c) pueden ser hidrosolubles (es decir, solubles, ligeramente solubles o muy ligeramente solubles de acuerdo con la definición de la Farmacopea Europea).

Además, opcionalmente, coadyuvantes individuales o todos los coadyuvantes que son mezclados a las partículas de liberación retardada son previamente granulados o bien agregados. Esto puede ser aconsejable, por ejemplo, con el fin de reducir una proporción potencialmente perturbadora del polvo fino y/ cuando el o los tamaños de partículas de los coadyuvantes se encuentren claramente por debajo del tamaño de las partículas de liberación retardada y se teman disgregaciones de las distintas fracciones de partículas.

Con el fin de garantizar un suministro suficiente de vitamina C a lo largo del día, la liberación retardada debería prolongarse a lo largo de aprox. 8 - 10 h. Liberaciones retardadas mayores mediante las partículas de liberación retardada ya no son útiles, dado que las partículas se encuentran al cabo de 8 - 10 h normalmente en el intestino grueso, en donde tanto la superficie de resorción como el agua requerida para la liberación de la vitamina C están claramente reducidas.

El perfil de liberación se puede controlar, por ejemplo, mediante la composición del revestimiento de lípidos, o a través de su espesor (o grosor). El espesor resulta de nuevo a partir de la cantidad aplicada del material de revestimiento y de la superficie de las partículas a revestir. En función del tamaño de las partículas de vitamina C y de la superficie que resulte de ello se ha de elegir de manera correspondiente la cantidad de aplicación del material de revestimiento con el que se consigue la liberación retardada deseada.

El perfil de liberación se puede determinar *in vitro* de acuerdo con las farmacopeas habituales con un sistema de aparatos de liberación normalizado, bajo condiciones estándares. De acuerdo con la invención, el perfil de liberación se determina preferiblemente en un sistema de aparatos de liberación con agitador de paletas (aparato de disolución de USP 2) en 900 mL de agua desmineralizada a 37°C a una velocidad de agitación de 75 rpm. Bajo estas condiciones, la composición muestra una liberación retardada a lo largo de al menos aproximadamente 4 a 6 horas, preferiblemente a lo largo de al menos aproximadamente 6 a 8 horas. Esto significa, antes de transcurrir el espacio de tiempo respectivo, que el principio activo todavía no ha sido liberado por completo.

Se prefieren formas de realización, en las que el espesor del revestimiento de lípidos sobre las partículas de liberación retardada se elija de modo que la composición libere en el espacio de 4 horas no más del 70% del ácido ascórbico contenido en la misma, medida bajo las condiciones indicadas. Asimismo, se prefieren realizaciones que al cabo de 4 horas hayan liberado entre 40% y 70% del principio activo y/o al cabo de 6 horas entre el 50% y el 90% y/o al cabo de 8 horas entre el 60% y el 100%.

Con el fin de conseguir la liberación retardada deseada a lo largo de aprox. 8 - 10 h y/o de no más del 70% en el espacio de 4 horas con las partículas de liberación retardada, la relación ponderal entre el núcleo y el revestimiento de lípidos debería encontrarse entre 50:50 y 90:10. En el caso de tamaños de granos habituales de la vitamina C es también ventajosa una relación ponderal entre 60:40 y 80:20, por ejemplo, 65:35, 70:30 o 75:25. Como ya se ha mencionado, se ha de observar que la cantidad requerida de material de revestimiento para el mismo revestimiento de lípidos puede modificarse cuando se modifiquen, por ejemplo, la forma y el tamaño de las partículas y/o la porosidad del material de revestimiento.

Como ya se ha mencionado, el perfil de liberación no solo se puede controlar mediante el espesor (o grosor) del revestimiento de lípidos, sino también a través de su composición. Se prefieren formas de realización, en las que la composición del revestimiento de lípidos sobre las partículas de liberación retardada se elija de modo que la composición libere en el espacio de 4 horas no más del 70% del ácido ascórbico contenido en la misma, medido bajo las condiciones arriba mencionadas.

En el caso de las partículas de liberación retardada de acuerdo con la invención se aplica un revestimiento de lípidos sobre un núcleo a base de ácido ascórbico cristalino, presentando el lípido un punto de fusión de al menos 50°C. Los lípidos son en su mayor parte sustancias insolubles en agua o bien hidrofóbicas con una baja polaridad. A los lípidos pertenecen, entre otros, ácidos grasos, triglicéridos (grasas y aceites grasos), ceras, fosfolípidos, esfingolípidos, lipopolisacáridos e isoprenoides. Preferiblemente, el lípido presenta un punto de fusión de al menos 60°C.

En el caso de los lípidos en el revestimiento de las partículas de liberación retardada se trata de triglicéridos (también denominados triacilgliceroles, triacilglicéridos, triésteres de glicerol o denominados también con menor frecuencia grasas neutras). Son ésteres triples de glicerol (glicerina) como grupo de cabeza polar, hidrofílico, con

tres moléculas de ácidos grasos lipofílicas. En otra forma de realización preferida, se trata de triglicéridos de ácidos grasos naturales. Ejemplos de ácidos grasos naturales de este tipo contienen ácido palmítico o ácido esteárico.

5 Dentro de los triglicéridos existen tanto formas sencillas (tres veces el mismo resto de ácido graso en una molécula de glicerol) como formas mixtas (dos o tres restos de ácidos grasos diferentes en una molécula de glicerol). Frecuentemente, los triglicéridos contienen, además, los denominados glicéridos parciales como sustancias acompañantes; es decir, ésteres del glicerol con ácidos grasos, estando algunos grupos hidroxilo del glicerol no esterificados. De acuerdo con la invención, en el caso de los lípidos en el revestimiento se trata de formas lo más puras posibles de triglicéridos sencillos que contienen al menos 80% en peso y preferiblemente al menos 90% en peso de un triglicérido sencillo y solo pocos glicéridos mixtos y/o parciales. Ejemplos de triglicéridos sencillos de este tipo son tripalmitato de glicerol (tripalmitoilglicerol), triestearato de glicerol (triestearoilglicerol) o triaraquidato de glicerol (triaraquidoilglicerol).

Opcionalmente, los triglicéridos también se pueden mezclar entre sí.

15 Preferiblemente, el lípido presenta un punto de fusión de al menos 60°C. En particular, el triestearato de glicerol con un punto de fusión de aprox. 70-73°C se ha acreditado como particularmente agradable en la boca en ensayos en virtud de su elevado punto de fusión; deja percepciones (de sabor) jabonosas y/o grasas claramente menos desagradables que otros triglicéridos con un punto de fusión inferior a 50°C, por ejemplo, sebo bovino (punto de fusión, aprox. 40 a 45°C) o trilaurina (M_p, aprox. 44 a 47°C). Esto es a este respecto sorprendente, dado que también el punto de fusión del sebo bovino o de la trilaurina se encuentra claramente por encima de la temperatura corporal. El experto en la materia hubiera asumido, por consiguiente, que también aquí estaría presente una clara idoneidad para los granulados directos orales.

Esto significa, además, que no todos los revestimientos lipídicos descritos en la bibliografía para partículas de vitamina C son adecuados per se para encontrar aplicación en un granulado directo oral, aun cuando presenten puntos de fusión por encima de la temperatura corporal y/o estén en condiciones de aumentar la estabilidad química del ácido ascórbico.

25 En una forma de realización especial, las partículas de liberación retardada están provistas de un revestimiento que se compone en al menos un 90% en peso en tripalmitato de glicerol y/o triestearato de glicerol; por ejemplo, con un revestimiento a base de Dynasan[®]116 o 118, o mezclas de los mismos. Además, se prefieren partículas de liberación retardada con un revestimiento que se componga ampliamente de tripalmitato de glicerol y/o triestearato de glicerol, es decir, sin otros coadyuvantes; en particular, un revestimiento que se componga ampliamente de triestearato de glicerol.

35 Una de las ventajas de revestimientos que se componen en al menos un 90% en peso en tripalmitato de glicerol y/o triestearato de glicerol (tales como, por ejemplo, Dynasan[®]116 o 118) es que se obtienen de modo sintético y a menudo son más puros que la mayoría de los lípidos naturales o parcialmente sintéticos; por lo tanto, por ejemplo, presentan menos triglicéridos o glicéridos parciales mixtos y/o tienen puntos de fusión más claramente definidos. Esto es la mayoría de las veces ventajoso en el tratamiento, tal como se explicará más adelante todavía en detalle.

40 Además, por ejemplo, triestearato de glicerol es claramente más neutro en el sabor que una pluralidad de lípidos naturales o parcialmente sintéticos. A diferencia del sebo bovino (M_p, aprox. 40 a 45°C) o ben suero bovino auto-endurecido (M_p, aprox. 60°C) no deja en la lengua un sabor "animal" o "fuerte" típico del sebo). El aceite de ricino endurecido (M_p, 79-80°C) es asimismo, en virtud de su sensación de sabor "raspante", más bien inadecuado para granulados directos orales. Pero también muchos aceites endurecidos más bien neutros (tales como aceite de colza endurecido o aceite de soja endurecido) pueden percibirse como un sabor desagradable o bien inadecuado bajo determinadas circunstancias en granulados directos y no armonizar con aromas frescos y/o afrutados, tales como naranja, cereza, menta, bayas, frutas tropicales o similares.

45 Como ya se ha mencionado, al revestimiento lipídico pueden añadirse opcionalmente coadyuvantes. Estos pueden ser, por ejemplo, sustancias hidrosolubles, sustancias con una baja temperatura de fusión, sustancias expandibles y/o humectantes tales como, por ejemplo, Tween[®]. Un objetivo de estos coadyuvantes en el revestimiento lipídico es sustentar la estabilidad de la película y posibilitar perfiles de liberación más variables. Ejemplos de coadyuvantes que pueden mejorar potencialmente la capacidad de elaboración de lípidos y mezclas de lípidos son emulsionantes, ante todo aquellos con un valor HLB (siglas inglesas de equilibrio hidrófilo-lipófilo) medio o bajo de aproximadamente 12 o menor. En principio, en este caso, deberían elegirse solamente aquellas sustancias que no influyan negativamente, por una parte, en la sensación de sabor y que, por otra parte, no presenten un riesgo de incompatibilidad con componentes adicionales del revestimiento, en especial con el o los lípidos (por ejemplo, que pudieran conducir a separaciones de fases); así, por ejemplo, se adecua Tween[®]65 en combinación con Dynasan[®]116 o 118. De esta forma, una pequeña adición de un coadyuvante de este tipo puede servir para el ajuste del perfil de liberación en el caso de revestimientos lipídicos con un elevado grosor de capa.

Aromas, edulcorantes, correctores del sabor, colorantes, etc. pueden utilizarse con el fin de adaptar las propiedades organolépticas de las partículas de liberación retardada. Para mejorar la estabilidad pueden emplearse, por ejemplo, uno o varios coadyuvantes que inducen o estabilizan en el lípido una forma cristalina deseada. La liberación se

puede acelerar de nuevo en potencia mediante la incorporación de un coadyuvante hidrofílico o anfifílico en el revestimiento o puede continuar retardándose mediante un coadyuvante particularmente lipofílico o difícilmente soluble.

5 En formas de realización preferidas, las partículas de liberación retardada están provistas de un revestimiento que se compone en al menos un 90% de tripalmitato de glicerol y/o triestearato de glicerol, en el que la relación ponderal entre el núcleo y el revestimiento se encuentra entre 60:40 y 80:20. En una forma de realización asimismo preferida, las partículas de liberación retardada están provistas de un revestimiento que se compone en al menos un 90% de triestearato de glicerol, en el que la relación ponderal entre el núcleo y el revestimiento se encuentra en 70:30.

10 El tamaño de las partículas de granulados directos orales no debería rebasar, por lo general, 600 µm, con el fin de evitar una sensación de cuerpo extraño en la boca y mantener bajo el reflejo de masticación. Con otras palabras, la mayoría de las partículas atraviesa un tamiz con una anchura de malla de aprox. 600 µm, preferiblemente, al menos el 80% o al menos el 90%. En una forma de realización preferida de la invención, las partículas de liberación retardada tienen un tamaño de partícula medio ponderal entre 100 µm y 500 µm, por ejemplo, entre 150 µm y 400 µm.

15 Las partículas de ácido ascórbico revestidas con lípidos mencionadas hasta la fecha en el estado de la técnica se encuentran, en parte, claramente por encima de este tamaño de partículas y, por consiguiente, son inadecuadas para uso en un granulado directo oral; véanse, por ejemplo, núcleos iniciadores de vitamina C con tamaños de partículas de aprox. 400 - 800 µm en el documento JP H05221859 A. Aquí, las partículas son, ya antes de la aplicación de las cuatro capas de revestimiento, lo suficientemente grandes como para generar en la boca una clara sensación de cuerpo extraño. Esto induciría probablemente a la masticación en el caso de una administración oral directa y, por consiguiente, haría peligrar la liberación retardada de la vitamina C pretendida en la presente invención.

En una forma de realización adicionalmente preferida de la invención, también los coadyuvantes o bien partículas de coadyuvantes agregados tienen un tamaño de partícula medio ponderal entre 100 µm y 500 µm.

25 La composición de acuerdo con la invención contiene, junto a las partículas de liberación retardada, al menos un coadyuvante hidrosoluble conforme a (b), a elección en forma de polvo o en forma agregada (es decir, en forma de granulado en sentido estricto). Como ya se ha mencionado, estos coadyuvantes hidrosolubles conformes a (b) se eligen del grupo de los azúcares, alcoholes de azúcares y oligosacáridos. En el caso de la administración del granulado directo oral de acuerdo con la invención, los coadyuvantes hidrosolubles conformes a (b) funcionan casi como fase externa de una suspensión tragable formada in situ, con ayuda de la cual las partículas de liberación retardada pueden ser tragadas más fácilmente. Por lo tanto, se eligen coadyuvantes sabrosos, hidrosolubles, tales como azúcares, alcoholes de azúcares o representantes hidrosolubles de los oligosacáridos. Esto sustenta también la aceptación en el caso de una aplicación duradera del granulado directo.

30 Ciertamente, en principio es posible administrar las partículas de liberación retardada solas, sin coadyuvantes adicionales (sin tener que perder el efecto retardante), no obstante, en este caso, no se dejarían tragar tan fácilmente y de manera agradable, permanecerían más tiempo en la boca y serían fácilmente masticadas por el usuario, con lo cual se elevaría el efecto de liberación retardada.

35 En una forma de realización especial, los granulados directos orales están compuestos de modo que las partículas de liberación retardada suponen entre 30 y 70% en peso de la composición. En otra forma de realización preferida, la porción en peso de las partículas de liberación retardada en la composición total oscila entre 40 y 50%. Esta cantidad de coadyuvantes, en particular, coadyuvantes predominantemente hidrosolubles, determina un sabor agradable y una sensación agradable en la boca y facilita el trago de una unidad de dosis de la composición. En particular, se excita el flujo de saliva, de modo que se genera un volumen suficiente de medio de suspensión.

40 Por otra parte, la cantidad de coadyuvantes debería elegirse preferiblemente de modo que la cantidad total de granulado directo oral por dosis no ascienda a más de aprox. 3 g, o a no más de aproximadamente 2 g o 2,5 g, dado que cantidades mayores de polvo o bien granulado en la boca y en la lengua ya solo pueden ser humedecidas uniformemente con dificultad. Por otro lado, una dosis individual puede tomarse en dos o más partes (por ejemplo, 2-3 saquitos con no más de aprox. 3 g de granulado directo).

45 Esto es en este sentido sorprendente, dado que en el estado de la técnica (por ejemplo, documento FR 1601721 A) solo se describen mezclas comestibles en las que la proporción de vitamina C revestida con lípidos se elige solo en un 1% por debajo de la misma (1% en comprimidos de glucosa, 0,2% en leche en polvo o 0,05% en mezcla de pienso para gallinas). En el granulado directo oral de acuerdo con la invención no es necesario, por el contrario, añadir cantidades tan grandes de este tipo de componentes comestibles con el fin de hacer consumible oralmente a la vitamina C revestida con lípidos.

50 De acuerdo con una forma de realización adicional, los granulados directos orales están compuestos, además, de modo que los coadyuvantes conformes a (b) y (c) contienen al menos 60% en peso, preferiblemente al menos 75% en peso de un azúcar o alcohol de azúcar soluble en agua. Son particularmente preferidas formas de realización, en las que los granulados directos orales estén compuestos de modo que estos coadyuvantes contengan al menos

85% en peso de un azúcar o alcohol de azúcar soluble en agua. Para esta forma de realización especial, en donde solo se combina un único coadyuvante (opcionalmente granulado o en forma de polvo) con las partículas de liberación retardada, esto significa que este coadyuvante es un azúcar o alcohol de azúcar soluble.

5 De acuerdo con la invención, los azúcares o alcoholes de azúcares solubles en agua pueden elegirse, por ejemplo, de sacarosa, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos. En una forma de realización especial, los granulados directos orales están compuestos de modo que los coadyuvantes, que se presentan junto a las partículas de liberación retardada, contienen al menos 85% en peso de sorbitol, xilitol o una mezcla a base de sorbitol y xilitol. Un ejemplo de ello es un granulado directo que contiene aproximadamente porciones en peso iguales de partículas de liberación retardada, y coadyuvantes, consistiendo los coadyuvantes en más de un 85% en peso en una mezcla de sorbitol-xilitol. En formas de realización alternativas, asimismo a modo de ejemplo, los granulados directos orales están compuestos de modo que los coadyuvantes contienen al menos 90% en peso de maltitol o al menos 90% en peso de sacarosa.

15 Mediante elevadas proporciones en peso de los azúcares, alcoholes de azúcares u oligosacáridos solubles se forma un volumen suficiente de medio de suspensión de buen sabor líquido para las partículas de liberación retardada en la boca del usuario y se influye positivamente sobre la capacidad de trago, así como de la aceptación del usuario.

Opcionalmente, pueden estar contenidos otros coadyuvantes conformes a (c); también estos opcionalmente en forma de polvo, en forma agregada o en mezclas a base de polvos y agregados.

20 En otra forma de realización preferida, la composición contiene un coadyuvante de carácter ácido, por ejemplo, como componente de los coadyuvantes conformes a (c). Coadyuvantes de carácter ácido preferidos son ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, así como sales de carácter ácido de los mismos, por ejemplo citrato monosódico. Los autores de la invención han comprobado que el empleo de estas sustancias de carácter ácido - ante todo en combinación con los azúcares y alcoholes de azúcares solubles en las cantidades preferidas - provoca una excitación adicional del flujo de saliva mediante el cual se dispersan de manera óptima las partículas de liberación retardada y se pueden tragar de manera particularmente fácil.

25 Opcionalmente, los granulados directos orales pueden estar compuestos de modo que contengan los coadyuvantes ácido cítrico, citrato monosódico y/o citrato disódico, en particular ácido cítrico en combinación con citrato monosódico.

Independientemente de ello, los granulados directos orales pueden contener también dicitrato de trimagnesio (también conocido como dicitrato de magnesio) como sal no de carácter ácido del ácido cítrico.

30 Adicionalmente de manera opcional, los granulados directos orales pueden estar compuestos de modo que los coadyuvantes contienen sustancias que incrementan la viscosidad, por ejemplo, éteres de celulosa, tales como carmelosa sódica. Su concentración debería elegirse de modo que, por una parte, mejoren la sensación en la boca del granulado directo y estabilicen la suspensión de partículas de liberación retardada que resulta de ella in situ; por otra parte, sin embargo, de modo que no dificulte el trago.

35 Además, opcionalmente los granulados directos orales pueden estar compuestos de modo que los coadyuvantes contengan, junto a los azúcares o alcoholes de azúcares solubles, otros agentes edulcorantes o bien sustancias edulcorantes, por ejemplo, sucralosa y/o compuestos aromáticos (limón, naranja, frutas tropicales, contramarum, etc.). Agentes edulcorantes y aromas habituales y compatibles son suficientemente conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, de formulaciones pediátricas orales.

40 Adicionalmente, de manera opcional, los granulados directos orales pueden estar compuestos de modo que los coadyuvantes contengan agentes deslizantes, por ejemplo, los agentes de regulación del flujo y lubricantes conocidos por el experto en la materia, tales como dióxido de silicio muy disperso, estearato de magnesio y/o ácido esteárico. En este caso, se prefiere estearato de magnesio. Con el fin de evitar una sensación jabonosa, cerosa o grasienta en la boca, estos agentes deslizantes deberían utilizarse solo en pequeñas cantidades; habitualmente de 45 0,5% o menos, preferiblemente de 0,25% o menos. Estas sustancias sirven para hacer capaz de dispersión o bien de flujo o suelto, de modo que pueda ser fácilmente envasado y también extraído de nuevo de los envases.

En otra forma de realización opcional, los granulados directos orales pueden estar compuestos de manera que junto a las partículas de liberación retardada de ácido ascórbico contengan también una porción de ácido ascórbico no de liberación retardada, no revestido, que pueda actuar, por ejemplo, como dosis inicial. Habitualmente, la cantidad de 50 ácido ascórbico no de acción retardada, no revestido, es menor que la de las partículas de liberación retardada de ácido ascórbico revestidas; tal como, por ejemplo, entre 100 mg y 300 mg de ácido ascórbico no revestido junto a 300 mg a 700 mg de partículas de liberación retardada de ácido ascórbico, por ejemplo, 200 mg de dosis inicial más 550 mg de ácido ascórbico de liberación retardada. Las dos dosis parciales deberían elegirse en este caso de modo que en suma no rebasen en lo posible una dosis diaria de aprox. 1000 mg de ácido ascórbico. Ciertamente, la 55 vitamina C en exceso es secretada por vía renal, no obstante a partir de dosis diarias de 1000 mg aumenta el riesgo de la formación de piedras en el riñón de oxalato de calcio, de modo que dosis de este tipo quedan reservadas para casos excepcionales.

- Adicionalmente de manera opcional, los granulados directos orales pueden estar compuestos de modo que contengan, adicionalmente al ácido ascórbico, compuestos de zinc, por ejemplo, óxido de zinc, gluconato de zinc, orotato de zinc, aspartato de zinc, histidina-hemizinc, o similares. Una combinación de este tipo de zinc con vitamina C puede ser, entre otros, ventajosa cuando el granulado directo de vitamina C esté previsto para el refuerzo de la resistencia inmunológica.
- En una forma de realización especial, los granulados directos orales están compuestos de modo que los coadyuvantes conformes a (b) y (c) contengan en total no más de 5% en peso de coadyuvantes difícilmente solubles en agua; es decir, a la inversa, alrededor del 95% en peso o más de los coadyuvantes deberían ser solubles. Esto es deseable con el fin de mantener lo más baja posible la sensación de cuerpo extraño en la boca.
- Con el fin de facilitar al usuario la dosificación de la vitamina C, el granulado directo oral de acuerdo con la invención se llena y envasa preferiblemente en dosis individuales. De esta forma, las dosis individuales de la composición pueden estar envasadas, por ejemplo, en stickpacks, saquitos, ampollas de vidrio o ampollas de plástico. En este caso, son particularmente preferidos los "stickpacks" (bolsitas alargadas selladas por todos los lados), dado que pueden ser transportados de forma fácil y segura frente a la rotura y también ofrecen durante la apertura mediante rasgado habitualmente un orificio de vertido más pequeño – y, por consiguiente, pueden ser vaciados en la boca por completo de una manera más sencilla - que los saquitos constituidos de forma equiparable pero la mayoría de las veces de más amplias dimensiones. Además, los "stickpacks" ofrecen, en virtud de su laminación, una posibilidad sencilla para la protección del granulado directo frente a la luz y el oxígeno y, de esta forma, estabilizan adicionalmente la vitamina C contenida en las partículas de liberación retardada.
- En una forma de realización preferida de la invención, se proporciona un granulado directo oral, que contiene:
- partículas de liberación retardada con un núcleo a base de ácido ascórbico cristalino y un revestimiento que se compone, en al menos un 90% en peso, de tripalmitato de glicerol y/o triestearato de glicerol, por ejemplo, Dynasan®116 o 118, estando la relación ponderal entre el núcleo y el revestimiento entre 60:40 y 80:20;
 - uno o varios coadyuvantes hidrosolubles elegidos de sacarosa, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos, ascendiendo la proporción en peso de este uno o de varios coadyuvantes hidrosolubles en el peso total de los coadyuvantes por fuera de las partículas de liberación retardada en al menos un 85% en peso;
 - uno o varios coadyuvantes excitadores de la saliva, elegidos de ácido cítrico, citrato monosódico y mezclas de los mismos;
 - opcionalmente, un agente de secado que actúa como estabilizador, por ejemplo, dicitrato de magnesio;
 - un agente deslizante, elegido de estearato de magnesio, ácido esteárico y dióxido de silicio muy disperso, o mezclas de los mismos;
 - al menos un aroma; así como
 - opcionalmente, otras sustancias edulcorantes o agentes edulcorantes,
- en donde la proporción en peso de las partículas de liberación retardada en el granulado directo oral oscila entre 30% y 70%.
- En una forma de realización adicionalmente preferida de la invención, se proporciona un granulado directo oral que contiene:
- partículas de liberación retardada con un núcleo a base de ácido ascórbico cristalino y un revestimiento que consiste en triestearato de glicerol, estando la relación ponderal entre el núcleo y el revestimiento en aproximadamente 70:30;
 - uno o varios coadyuvantes hidrosolubles elegidos de sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos, ascendiendo la proporción en peso de este uno o de varios coadyuvantes hidrosolubles en el peso total de los coadyuvantes en al menos un 85% en peso;
 - uno o varios coadyuvantes excitadores de la saliva, elegidos de ácido cítrico, citrato monosódico y mezclas de los mismos;
 - opcionalmente, un agente de secado que actúa como estabilizador, por ejemplo, dicitrato de magnesio;
 - un agente deslizante, elegido de estearato de magnesio, ácido esteárico y dióxido de silicio muy disperso, o mezclas de los mismos;
 - al menos un coadyuvante de aroma; así como
- Sucralosa como otra sustancia edulcorante,

en donde la proporción en peso de las partículas de liberación retardada en el granulado directo oral oscila entre 45% y 55%.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento conforme a la reivindicación 12 para la preparación de la composición farmacéutica sólida de acuerdo con la invención en forma de un granulado directo oral, que contiene las siguientes etapas:

- 5 (a) provisión de ácido ascórbico cristalino;
- (b) provisión de un material de revestimiento fundido que contiene un lípido con un punto de fusión de al menos 50°C y, opcionalmente, uno o varios de otros coadyuvantes;
- (c) fluidización del ácido ascórbico cristalino;
- 10 (d) pulverización del ácido ascórbico cristalino fluidizado con el material de revestimiento fundido;
- (e) enfriamiento del ácido ascórbico revestido, de modo que el lípido se consolida y se obtienen partículas de liberación retardada; y
- (f) mezclado de las partículas de liberación retardada, así obtenidas, con uno o varios coadyuvantes hidrosolubles y, opcionalmente, otros coadyuvantes.

15 El procedimiento descrito en las etapas (a) a (e) puede llevarse a cabo en aparatos de lecho fluidizado (los denominados revestidores de lecho fluidizado o revestidores de lecho fluidizado al aire) de cualquier tipo, en la medida en que los aparatos permitan una regulación suficiente de la temperatura, con el fin de evitar una consolidación prematura del material de revestimiento. La tasa de pulverización de la masa fundida debería adaptarse en cualquier caso de modo que se garantice una formación de película uniforme, dado que no se desean
20 agregados mayores para una buena sensación en la boca del granulado directo.

Ácido ascórbico cristalino disponible usual en el comercio tiene, por lo general, ya un tamaño de partículas medio ponderal entre aprox. 100 y 300 µm y, por consiguiente, es bien adecuado para el granulado directo oral de acuerdo con la invención, así como para el procedimiento de preparación descrito. Opcionalmente, el material bruto puede ser tamizado antes de la fluidización y la pulverización, con el fin de garantizar el tamaño de partículas preferido de
25 100 a 300 µm.

Después de la pulverización, los cristales de ácido ascórbico revestidos deberían enfriarse durante el tiempo suficiente como para permitir una consolidación completa del revestimiento lipídico, antes de que las partículas de liberación retardada, así obtenidas, sean mezcladas con los otros coadyuvantes del granulado oral y, por ejemplo, envasadas en "stickpacks".

30 De acuerdo con una forma de realización especial, durante la pulverización, la relación ponderal entre el ácido ascórbico cristalino fluidizado y el material de revestimiento fundido debería oscilar entre 60:40 y 80:20; por ejemplo, estar en 65:35, 70:30 o 75:25.

Preferiblemente, el lípido presenta un punto de fusión de al menos 60°C.

35 En una forma de realización preferida, el material de revestimiento se compone, en al menos un 90% en peso, de tripalmitato de glicerol y/o triestearato de glicerol; por ejemplo, de Dynasan®116 o 118.

En una forma de realización preferida adicional, el revestimiento de las partículas de ácido ascórbico cristalinas se compone de Dynasan®118, y la relación ponderal entre el ácido ascórbico cristalino fluidizado y el Dynasan®118 fundido se encuentra en 70:30.

40 El punto de fusión de Dynasan®118 se encuentra en aprox. 70 a 73°C, por lo tanto, la temperatura de la masa fundida a pulverizar debería encontrarse en este caso algunos grados por encima; por ejemplo, en 90°C. La temperatura del aire del proceso durante la pulverización puede encontrarse, por ejemplo, en torno a 30 a 40°C, con el fin de garantizar una buena formación de la película sobre los cristales de ácido ascórbico.

45 En algunas formas de realización - en función de la elección del material de revestimiento - se puede modificar todavía ligeramente el perfil de liberación en el transcurso del tiempo de almacenamiento. Un acondicionamiento del producto a temperatura elevada, pero por debajo de la temperatura de fusión del (o de los) lípidos empleados en el material de revestimiento puede ser ventajoso con el fin de alcanzar un ajuste acelerado del perfil de liberación deseado. Un acondicionamiento de este tipo es particularmente necesario con frecuencia cuando se utilizan revestimientos con una composición variable de (tri)glicéridos y/o intervalos de fusión adicionales, tales como, por ejemplo, en el caso de muchos lípidos naturales, pero también de lípidos parciales sintéticos. A menudo, la
50 variabilidad de la liberación se basa en este caso en una transformación de la estructura cristalina de la modificación α en la modificación β más estable durante el almacenamiento.

Una de las ventajas de revestimientos que se componen en al menos un 90% en peso de tripalmitato de glicerol y/o triestearato de glicerol (tales como, por ejemplo, Dynasan®116 o 118) es que estos se obtienen de forma sintética y a menudo son más puros que la mayoría de los lípidos naturales o parcialmente sintéticos; por lo tanto, por ejemplo, presentan menos triglicéridos o glicéridos parciales mixtos, y/o tienen puntos de fusión más claramente definidos. Esto puede ser de ayuda durante la elaboración, dado que, por ejemplo, una masa fundida a pulverizar no tiene que ser calentada innecesariamente a alta temperatura para fundir por completo todos los componentes del lípido. Por consiguiente, la vitamina C está protegida durante la pulverización frente a sollicitaciones demasiado elevadas de temperatura y, al mismo tiempo, se trabaja de una manera eficiente en energía.

En el caso de lípidos con un amplio intervalo de fusión debe trabajarse, por el contrario, habitualmente todavía por encima del valor superior de este intervalo de fusión, con el fin de garantizar una composición homogénea de la masa fundida e impedir una posible obstrucción de la o las toberas de pulverización. Masas fundidas "sobrecalentadas" de este tipo se endurecen luego de nuevo más lentamente sobre los cristales de ácido ascórbico a pulverizar, forman por lo tanto menos rápidamente el revestimiento deseado. Además, la tendencia a la aglomeración puede estar aumentada por el endurecimiento más lento. Además, son posibles disgregaciones de la masa fundida durante la consolidación sobre los cristales de ácido ascórbico a pulverizar, cuando los componentes de alto punto de fusión se endurezcan primeramente.

Además de ello, los revestimientos con al menos 90% en peso de tripalmitato de glicerol y/o triestearato de glicerol (tales como, por ejemplo, Dynasan®116 o 118) se presentan, después de la elaboración, ya en su modificación β más estable, de modo que la liberación no se modifica o solo lo hace marginalmente durante el almacenamiento. Las partículas de liberación retardada obtenidas de esta manera son, por lo tanto, claramente más estables al almacenamiento.

Los coadyuvantes presentes conformes a la etapa (f) del procedimiento junto a las partículas de liberación retardada se mezclan homogéneamente entre sí primero habitualmente, antes de ser mezclados con las partículas de liberación retardada. Opcionalmente, coadyuvantes individuales o la totalidad de estos coadyuvantes pueden ser granulados o ser agregados antes de la mezclado con las partículas de liberación retardada.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica sólida en forma de un granulado directo oral con liberación retardada del principio activo que se prepara mediante el procedimiento arriba descrito.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Partículas de ácido ascórbico cristalinas usuales en el comercio (tamaño de las partículas 100 a 300 μm) se revisten en un procedimiento de revestimiento en masa fundida caliente con Dynasan®118 fundido. La temperatura de la masa fundida asciende en este caso a 78-80°C, la temperatura del aire del proceso en el aparato de lecho fluidizado se encuentra en 90°C.

El nivel de revestimiento asciende a 42,9%, referido al peso original de las partículas de ácido ascórbico cristalinas, o bien al 30% referido a las partículas de ácido ascórbico revestidas. 100 mg de partículas de liberación retardada contienen 70 mg de ácido ascórbico y 30 mg de Dynasan®118.

Ejemplo 2:

Las partículas de liberación retardada de ácido ascórbico obtenidas en el Ejemplo 1 se combinan con diferentes mezclas de coadyuvantes; por ejemplo, mezclas de coadyuvantes A, B y C conformes a la Tabla 1.

Las mezclas de coadyuvantes se combinan primeramente por separado y después se añaden por mezclado a las partículas de liberación retardada de ácido ascórbico obtenidas en el Ejemplo 1. La proporción en peso de las partículas de liberación retardada de ácido ascórbico revestidas en el peso total de la mezcla final, el granulado directo oral final, asciende en este caso a alrededor de 48% para los granulados con las mezclas de coadyuvantes A y B o bien a alrededor del 51,0% para la mezcla de coadyuvantes C.

Tabla 1: Composición de las mezclas de partículas de coadyuvante (datos en %)

Componentes	A	B	C
Sorbitol	61,05	--	--
Xilitol	25,45	--	--
Maltitol	--	91,32	--
Sacarosa	--	--	90,30
Sucralosa	0,13	0,15	--

Componentes	A	B	C
Carmelosa sódica	1,02	--	--
Ácido cítrico	3,82	3,18	3,65
Citrato monosódico	3,18	3,82	4,38
Dicitrato de magnesio (anhidro)	3,82	--	--
Aroma	1,27	1,27	1,46
Estearato de magnesio	0,25	0,25	0,22

Ejemplo 3: Comportamiento de liberación

- 5 El comportamiento de liberación de vitamina C a partir del granulado directo oral A de acuerdo con la invención tras almacenamiento durante varios meses se comparó con el de cápsulas de Cetebe® Vitamin C Retard 500 usuales en el comercio. Para ello, en un sistema de aparatos de liberación de acuerdo con la farmacopea con agitador de paletas (aparato de disolución 2 de la USP) se liberó una cápsula de Cetebe® (correspondiente a 500 mg de vitamina C y cargada o bien fijada en un denominado tubo de inmersión de cápsulas), así como una cantidad equivalente a la dosis de las partículas de ácido ascórbico revestidas del Ejemplo 1 a 37°C en 900 mL de agua desionizada. La velocidad de agitación ascendió a 75 rpm. Todos los ensayos se repitieron al menos seis veces y se calcularon los valores medios, así como las desviaciones estándar.
- 10 Tal como se puede observar de la Figura 1, los perfiles de liberación de las dos composiciones son muy similares. Ambas composiciones garantizan la liberación retardada a lo largo de aprox. 9 h.

Ejemplo 4: Granulados directos orales con contenido en zinc

- 15 Con el fin de obtener granulados directos orales con contenido en zinc se prepara primeramente una mezcla previa con contenido en zinc; por ejemplo, un granulado a base de 8,3% de óxido de zinc, 86,4% de sorbitol y 5,3% de Miglyol® (mezcla de triglicéridos a base de ácido caprílico, caprínico y láurico); correspondiente a un contenido de aprox. 6,7% de zinc, referido al peso de la mezcla previa.

- 20 Esta mezcla previa con contenido en zinc se combina a continuación con los coadyuvantes recogidos en la Tabla 2 y las partículas de liberación retardada de ácido ascórbico obtenidas en el Ejemplo 1, así como, opcionalmente, con una porción de ácido ascórbico no de liberación retardada, es decir, no revestido, que actúa como dosis inicial. De este modo se obtienen las formulaciones de granulado directo E y F enumeradas en la Tabla 2.

Tabla 2: Composición de formulaciones de granulado directo orales con contenido en zinc (datos en %)

Componentes	E	F
Partículas de liberación retardada de ácido ascórbico (correspondientes a aprox. 70% de vit. C)	44,64	41,91
Ácido ascórbico (no retardado)	--	10,67
Premezcla con contenido en zinc (correspondientes a aprox. 6,7% de Zn)	4,69	4,00
Sorbitol	31,17	29,12
Xilitol	12,50	10,67
Sucralosa	0,06	0,07
Carmelosa sódica	0,75	0,64
Carbonato de calcio	--	0,53
Ácido cítrico	2,06	--
Citrato monosódico	1,38	--
Dicitrato de magnesio (anhidro)	1,88	1,60
Aromas	0,75	0,69
Estearato de magnesio	0,13	0,11

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida en forma de un granulado directo oral con liberación retardada del principio activo, que contiene:
 - 5 (a) partículas de liberación retardada con un núcleo a base de ácido ascórbico cristalino y un revestimiento a base de un lípido con un punto de fusión de al menos 50°C y, opcionalmente, uno o varios coadyuvantes adicionales, oscilando la relación ponderal entre el núcleo y el revestimiento entre 50:50 y 90:10, en donde los lípidos en el revestimiento contienen al menos 80% en peso un triglicérido sencillo, opcionalmente un triglicérido sencillo elegido del grupo de tripalmitato de glicerol, triestearato de glicerol y triaquidato de glicerol; y
 - 10 (b) junto a las partículas de liberación retardada, al menos un coadyuvante hidrosoluble con el que se mezclan las partículas de liberación retardada, en el que el uno o los varios coadyuvantes adicionales se eligen del grupo de los azúcares, alcoholes de azúcares y oligosacáridos; así como
 - (c) opcionalmente, uno o varios coadyuvantes adicionales,
 en donde los coadyuvantes conformes a (b) o (c) están presentes opcionalmente en forma granulada.
- 15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la relación ponderal entre núcleo y revestimiento se encuentra entre 60:40 y 80:20.
3. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 2, en donde el revestimiento se compone, en al menos un 90% en peso, en tripalmitato de glicerilo y/o triestearato de glicerilo.
- 20 4. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 3, en donde el espesor del revestimiento se elige de modo que la composición libere en el espacio de 4 horas no más del 70% del ácido ascórbico contenido en la misma, medido en un sistema de aparatos de liberación con agitador de paletas (aparato de disolución de USP 2) en 900 mL de agua desmineralizada a 37°C y una velocidad de agitación de 75 rpm.
5. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, en donde las partículas de liberación retardada tienen un tamaño de partícula medio ponderal entre 100 µm y 500 µm.
- 25 6. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 5, en donde las partículas de liberación retardada suponen entre el 30 y el 70% en peso de la composición.
7. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 6, en donde los coadyuvantes conformes a (b) y (c) contienen al menos 60% en peso, preferiblemente al menos 75% en peso de un azúcar o alcohol de azúcar soluble en agua.
- 30 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en donde el azúcar o alcohol de azúcar soluble en agua se elige de sacarosa, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol y mezclas de los mismos.
9. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 8, en donde los coadyuvantes conformes a (c) contienen ácido cítrico, ácido tartárico, citrato monosódico y/o citrato disódico.
10. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 9, en donde los coadyuvantes conformes a (b) y (c) contienen no más de 5% en peso de coadyuvantes difícilmente solubles en agua.
- 35 11. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 10, en donde dosis individuales de la composición están envasadas en stickpacks, saquitos, ampollas de vidrio o ampollas de plástico.
12. Procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones 1 a 11, que contiene las siguientes etapas:
 - (a) provisión de ácido ascórbico cristalino;
 - 40 (b) provisión de un material de revestimiento fundido que contiene un lípido con un punto de fusión de al menos 50°C y, opcionalmente, uno o varios de otros coadyuvantes;
 - (c) fluidización del ácido ascórbico cristalino;
 - (d) pulverización del ácido ascórbico cristalino fluidizado con el material de revestimiento fundido;
 - 45 (e) enfriamiento del ácido ascórbico revestido, de modo que el lípido se consolida y se obtienen partículas de liberación retardada; y
 - (f) mezclado de las partículas de liberación retardada, así obtenidas, con uno o varios coadyuvantes hidrosolubles y, opcionalmente, otros coadyuvantes.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que en la etapa (d) la relación ponderal entre el ácido ascórbico cristalino fluidizado y el material de revestimiento fundido se encuentra entre 60:40 y 80:20.
14. Procedimiento según las reivindicaciones 12 a 13, en el que el material de revestimiento se compone, en al menos un 90% en peso, en tripalmitato de glicerilo y/o triestearato de glicerilo.
- 5 15. Composición farmacéutica sólida en forma de un granulado directo oral con liberación retardada del principio activo, preparada mediante el procedimiento según las reivindicaciones 12 a 14.

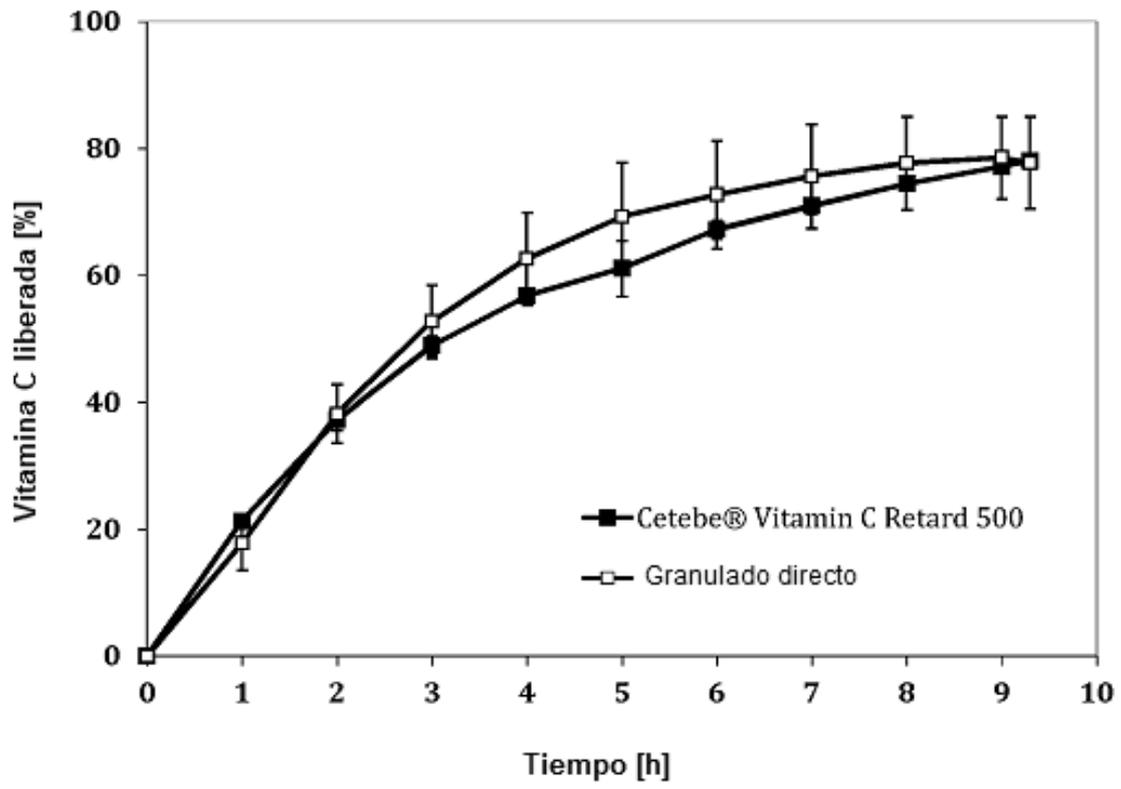


Fig. 1