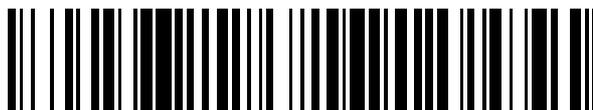


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 141**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/24** (2006.01)

**A61K 33/06** (2006.01)

**A61K 33/08** (2006.01)

**A61K 33/10** (2006.01)

**A61P 3/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2018 E 18153151 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3357492**

54 Título: **Comprimido multicapa para administración de magnesio**

30 Prioridad:

**02.02.2017 IT 201700011337**

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

**30.06.2020**

73 Titular/es:

**S.I.I.T. S.R.L.-SERVIZIO INTERNAZIONALE  
IMBALLAGGI TERMOSALDANTI (100.0%)  
Via L. Ariosto, 50/60  
20090 Trezzano sul Naviglio MI, IT**

72 Inventor/es:

**MARCELLONI, LUCIANO;  
BENEGIAMO, UMBERTO y  
MERICCO, ROBERTO**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 770 141 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).

**DESCRIPCION**

Comprimido multicapa para administración de magnesio

5 La presente invención se refiere a un comprimido multicapa para liberación controlada de magnesio, para su uso en el tratamiento de deficiencia de magnesio. El comprimido multicapa de acuerdo con la invención garantiza la inmediata liberación de magnesio dentro del estómago, y liberación sostenida dentro del tracto intestinal.

**Antecedentes de la invención**

Un problema importante en el campo nutricional se refiere a trastornos o insuficiencias causadas por deficiencia de magnesio lo cual ocasiona fatiga, una sensación de debilidad difusa, e irritabilidad.

10 Desde el punto de vista de suplementación, la administración de magnesio, especialmente sales de magnesio, es muy útil.

La mayor dificultad en la obtención de niveles de magnesio en sangre suficientes a partir de las formas de administración que cubren una gran parte del día, es debido a la pobre absorción de las sales de magnesio.

15 La solubilidad de las sales de magnesio es máxima a valores de pH ácidos, en tanto que tienden a precipitar dentro de ciertos valores de pH (a partir de valores de pH neutros de alrededor de 7); más aún, con el fin de ser absorbidas de manera eficaz por el cuerpo, dichas sales de magnesio deben permanecer en solución.

Las sales de magnesio sin disolver no son transportadas dentro del cuerpo a través de las vellosidades del intestino sino excretadas en las heces. En la Tabla se exponen ejemplos de las sales a base de magnesio las más comunes y sus características fisicoquímicas, de solubilidad y pH.

20 Si la liberación de magnesio ha de ser sostenida durante varias horas, es esencial asegurar la absorción de dicho elemento traza en el intestino, en donde el incremento gradual del pH constituye una complicación adicional, especialmente para formas orales sólidas tales como comprimidos, las cuales deben proporcionar los niveles de magnesio en sangre máximos aún cuando únicamente contengan pequeñas cantidades del mismo comparadas con otras formas orales, tales como bolsitas con contenidos diseñados para disolverse en agua, o bolsitas bucodispersables.

25 Sin embargo, los comprimidos son todavía la forma preferida, debido a la facilidad con que pueden ser tomadas por el usuario. La Patente EP 1 661 575 A1 divulga un comprimido de dos capas que comprende (a) una capa de liberación inmediata que comprende óxido de magnesio, MCC, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, y (b) una capa de liberación retardada que comprende óxido de magnesio, HPMC y estearato de magnesio. El comprimido se usa para tratar deficiencia de magnesio (más particularmente, irritabilidad, fatiga, etc.).

30 Para maximizar la ingesta de magnesio proporcionada por un comprimido, se prefieren los compuestos en los que el magnesio constituye el porcentaje máximo, tal como óxido e hidróxido de magnesio.

Sin embargo, el incremento gradual del pH en el tracto que va desde duodeno hasta el intestino pequeño limita, en la práctica, la disolución del magnesio liberado por un sistema de liberación sostenida, debido a que los fluidos biológicos que penetran dicha forma son menos eficaces en la solubilización del residuo de magnesio.

35 Esta limitación afecta particularmente a las formas de comprimidos, dado que el líquido de disolución no es siempre capaz de penetrar inmediatamente en la forma.

Tabla: Sales de magnesio comunes usadas en el campo nutricional, y sus propiedades

Sal de magnesio como	mg por 100 g de sal	Solubilidad (g/100 g de agua)	pH (1% en solución en agua)
Acetato 4 hidrato	11	100	8
Ascorbato 2 hidrato	5,5	100	7
Aspartato 4 hidrato	6	5	7
Carbonato	25	<1	10
Cloruro 6 hidrato	12	310	5
Citrato	10	43	4
Citrato potásico	26	37	7,5
Dicitrato	15	24	9

Fumarato	11,5	12	7
Gluconato	5,5	19	7
Glicerofosfato	10/13	4	7
Hidróxido	41	<1	10,5
Lactato	10	7	7
Oxido	58	<1	10,5
Fosfato 5 hidrato	17,5	<1	8
Pidolato	8,8	110	6
Propionato	13,5	1	10
Fosfato	15	40-50	8

### **Descripción de la invención**

Se ha encontrado ahora que puede mejorarse la liberación de magnesio, y promoverse la absorción en el tracto gastrointestinal, mediante el comprimido multicapa para liberación controlada de una sal de magnesio, óxido o hidróxido, para su uso en el tratamiento de estados, trastornos o condiciones causados por deficiencia de magnesio, de acuerdo con la presente invención, la cual comprende:

(a) una capa de liberación gástrica inmediata que contiene un óxido o hidróxido de magnesio, o una sal de magnesio seleccionada entre acetato, ascorbato, aspartato, carbonato, cloruro, citrato, citrato potásico, dicitrato, fumarato, gluconato, glicerofosfato, lactato, fosfato 5 hidrato, pidolato, propionato y fosfato de magnesio; un agente desintegrante y un polímero aglomerante.

(b) una capa de liberación sostenida que contiene (i) un polímero capaz de formar una matriz de hidrogel cuando entra en contacto con los fluidos del tracto gastrointestinal, (ii) un ácido orgánico capaz de disociarse en los fluidos gastrointestinales, seleccionado entre ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido láctico, y (iii) un óxido o hidróxido de magnesio o una sal de magnesio tal como se ha definido anteriormente; y opcionalmente,

(c) una capa inerte insertada entre las capas (a) y (b), que contiene un agente desintegrante y un diluyente insoluble en agua, en el que dichas capas (a), (b) y (c) están expuestas a los fluidos gastrointestinales después de haber ingerido el comprimido.

La cantidad de sal, óxido o hidróxido de magnesio puede oscilar desde 10 hasta 85% del peso total del comprimido.

Para acelerar la liberación de la capa gástrica inmediata es necesario un agente desintegrante. Los agentes desintegrantes son materiales que facilitan la rápida desintegración de las formas farmacéuticas sólidas mediante el incremento del área en contacto con los fluidos biológicos. Típicamente, este puede efectuarse mediante el uso de materiales que rápidamente aumentan en volumen o se disuelven rápidamente, creando canales en contacto con el agua.

El agente desintegrante en la capa de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención, está preferiblemente seleccionado entre carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon® CL) y glicolato de almidón sódico (Explotab®). El agente carboximetilcelulosa sódica (Acdisol®) se ingiere en contacto con los fluidos gástricos, en tanto que la polivinilpirrolidona reticulada da lugar a que la capa se desintegre dentro de los 30 minutos de contacto debido a la rápida disolución con los fluidos gástricos acuosos. La cantidad de agente desintegrante puede oscilar desde 0,5% hasta 8%, preferiblemente desde 1% hasta 4%, del peso total del comprimido.

El polímero aglomerante tiene la función de incrementar la cohesión de los polvos, y preferiblemente está seleccionado entre hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. La cantidad de polímero aglomerante presente en la capa de liberación inmediata puede oscilar desde 1% hasta 5% del peso total del comprimido.

En la capa de liberación sostenida, el polímero capaz de formar una matriz de hidrogel cuando entra en contacto con los fluidos del tracto gastrointestinal, está preferiblemente seleccionado entre hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa de medio a alto peso molecular. La cantidad de polímero formador de matriz de hidrogel presente en la capa de liberación sostenida puede oscilar desde 5% hasta 35% del peso total del comprimido. En una realización preferida, el comprimido contendrá 45 mg a 135 mg, preferiblemente 60 mg a 115 mg, de dicho polímero.

5 El ácido orgánico se disocia en los fluidos gastrointestinales y crea un microambiente ácido en la capa de liberación sostenida, manteniendo, de esta forma, al magnesio disuelto mientras que este exista procedente de la forma de dosificación dentro de la capa de difusión de la matriz en la intercara con los fluidos externos, incrementando, de esta forma, los niveles de magnesio absorbido dentro de la sangre. Preferiblemente, dicho ácido orgánico tiene una constante de disociación de ácido pKa que oscila entre 3 y 7; está seleccionado entre ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido láctico. La cantidad de ácido orgánico puede oscilar desde 5 hasta 30% del peso total del comprimido. Preferiblemente, la capa de liberación sostenida contiene 50 mg a 250 mg de ácido orgánico.

10 La capa inerte entre las capas (a) y (b) previene la interacción entre la capa de liberación gástrica y la capa de retarde y, en consecuencia, igualmente previene de alteraciones en sus cinéticas de liberación respectivas. Dicha capa no contiene ingredientes activos farmacológicamente, solamente excipientes, en particular diluyentes insolubles en agua, preferiblemente seleccionados entre celulosa microcristalina, almidón de maíz o arroz y fosfato o carbonato cálcico, y agentes desintegrantes; igualmente, puede contener deslizantes.

15 Los mismos excipientes pueden agregarse a las capas (a) y (b) hasta una amplitud variable, dependiendo de las exigencias tecnológicas y de elaboración de los comprimidos. Si no están previamente presentes, todas las capas pueden igualmente contener excipientes y/o aditivos tales como aglomerantes, agentes desintegrantes tal como se han definido anteriormente, lubricantes que previenen la adherencia de los polvos a las partes mecánicas durante la compresión, edulcorantes y aromatizantes.

20 El procedimiento de preparación del comprimido multicapa de acuerdo con la invención es el comúnmente empleado para la preparación de comprimidos, y usa máquinas para el granulado y secado de los ingredientes, mezcladores y prensas para comprimidos, que son las adecuadas para la preparación de comprimidos multicapa.

La mezcla de los ingredientes puede prepararse mediante las técnicas comunas usadas para preparar mezclas destinadas a realizar la compresión directa o granulación de algunos de los ingredientes (aparte del bicarbonato, HPMC y polisacárido) y posterior mezclado con lubricantes y deslizantes del polvo.

25 Las etapas de mezclado están seguidas por la compresión, en especial en prensas para comprimidos rotatorias, capaces de generar comprimidos con capas superpuestas múltiples.

Dichas máquinas están típicamente provistas con al menos dos tovas de carga para las diferentes mezclas correspondientes a las diferentes capas, y al menos dos posiciones de compresión, una después de la otra sobre el mismo rotor, en las que las dos mezclas diferentes a comprimir son procesadas.

30 En una preparación típica, una primera tolva descarga las cantidades de mezcla de una de las tres capas a comprimir y la mezcla se comprime en una primera posición de compresión. A continuación el medio comprimido obtenido es transportado a la siguiente posición de compresión. En ella, es recubierto con el segundo granulado procesado por la segunda tolva, el cual es directamente comprimido sobre la primera capa, dando lugar, de esa forma, al comprimido bicapa.

35 El comprimido de acuerdo con la invención es para uso en el tratamiento de estados, trastornos o condiciones causadas por deficiencia en magnesio, en particular las asociadas con fatiga, una sensación de debilidad, e irritabilidad.

La invención se ilustrará adicionalmente mediante los ejemplos que siguen a continuación

**Ejemplo 1 – Fórmula de 2 capas con ácido tartárico como acidificante en la capa de retardo**

INGREDIENTE	mg/comprimido
<b><u>Capa de liberación gástrica</u></b>	
Celulosa microcristalina	69,69
Polivinilpirrolidona reticulada	45,00
Óxido de magnesio	331,57
Estearato de magnesio vegetal	6,50
Dióxido de silicio coloidal	3,50
Carboximetilcelulosa sódica	10,00
Oxido de hierro rojo (E172)	1,50
<b><u>Capa de retardo</u></b>	
Hidróxido de magnesio	414,04

## ES 2 770 141 T3

Celulosa microcristalina	80,62
Hidroxipropil metil celulosa	124,00
Oxido de hierro rojo	3,00
Estearato de magnesio	6,00
Dióxido de silicio coloidal	3,00
Ácido tartárico	150,00

### **Ejemplo 2** – Fórmula de 3 capas con ácido tartárico como acidificante en la capa de retardo

INGREDIENTE mg/comprimido

#### **Capa de liberación gástrica**

Celulosa microcristalina	69,69
Hidroxipropilcelulosa	45,00
Óxido de magnesio	331,57
Estearato de magnesio vegetal	6,50
Dióxido de silicio coloidal	3,50
Carboximetilcelulosa sódica	10,00
Oxido de hierro rojo (E172)	1,50

#### **Capa interna**

Mannitol	288,00
Carboximetilcelulosa sódica	4,50
Estearato de magnesio vegetal	3,00
Dióxido de silicio coloidal	4,50

#### **Capa de retardo**

Hidróxido de magnesio	414,04
Celulosa microcristalina	80,62
Hidroxipropil metil celulosa	124,00
Oxido de hierro rojo	3,00
Estearato de magnesio	6,00
Dióxido de silicio coloidal	3,00
Ácido tartárico	150,00

### **Ejemplo de Referencia 3** – Fórmula de 3 capas de comparación sin acidificante en la capa de retardo

INGREDIENTE mg/comprimido

#### **Capa de liberación gástrica**

Celulosa microcristalina	69,69
Hidroxipropilcelulosa	50,00
Óxido de magnesio	331,57
Estearato de magnesio vegetal	6,50

## ES 2 770 141 T3

Dióxido de silicio coloidal	3,50
Carboximetilcelulosa sódica	10,00
Oxido de hierro rojo (E172)	1,50
<b><u>Capa interna</u></b>	
Mannitol	288,00
Carboximetilcelulosa sódica	4,50
Estearato de magnesio vegetal	3,00
Dióxido de silicio coloidal	4,50
<b><u>Capa de retardo</u></b>	
Hidróxido de magnesio	414,04
Celulosa microcristalina	80,62
Hidroxipropil metil celulosa	124,00
Oxido de hierro rojo	3,00
Estearato de magnesio	6,00
Dióxido de silicio coloidal	3,00

**Ejemplo 4** – Fórmula de 3 capas con ácido cítrico como acidificante en la capa de retardo

INGREDIENTE	mg/comprimido
<b><u>Capa de liberación gástrica</u></b>	
Celulosa microcristalina	69,69
Hidroxipropilcelulosa	50,00
Óxido de magnesio	331,57
Estearato de magnesio vegetal	6,50
Dióxido de silicio coloidal	3,50
Oxido de hierro rojo (E172)	1,50
<b><u>Capa interna</u></b>	
Mannitol	288,00
Carboximetilcelulosa sódica	4,50
Estearato de magnesio vegetal	3,00
Dióxido de silicio coloidal	4,50
<b><u>Capa de retardo</u></b>	
Hidróxido de magnesio	414,04
Celulosa microcristalina	80,62
Hidroxipropil metil celulosa	124,00
Oxido de hierro rojo	3,00
Estearato de magnesio	6,00
Dióxido de silicio coloidal	3,00

Acido cítrico

100,00

**Ejemplo 5**

La misma fórmula que en el Ejemplo 4, con acidificante en la capa de retardo incrementado a 200 mg/comprimido.

**Ejemplo 6 - Estudio in vitro**

5 Para determinar la cantidad de magnesio elemental liberado por el comprimido, se llevaron a cabo ensayos de disolución en agua con HCl agregado y en agua únicamente (sin HCl), a la temperatura de 37°C, con el procedimiento de la paleta a 100 rpm, de acuerdo con la monografía de la European Pharmacopoeia.

a) En HCl 0,1N, simulando el tiempo de permanencia gástrica con las composiciones descritas en el Ejemplo de Referencia 3 y el Ejemplo 4.

Resultados:

10 -comprimido sin acidificante:

30 minutos: 183,47 mg/comprimido

2 horas: 272,32 mg/comprimido

-comprimido con acidificante:

30 minutos: 191,21 mg/comprimido

15 2 horas: 277,52 mg/comprimido

Tal como se esperaba, se observó disolución completa del magnesio en este ensayo, pero no se observaron diferencias substanciales entre las dos formulaciones debido al pH generado por el medio de disolución.

Con el fin de estudiar el comportamiento real que tiene lugar más allá del estómago, en un ambiente no ácido, el ensayo de disolución se llevó a cabo en un medio consistente únicamente en agua.

20 b) El ensayo se realizó en agua desmineralizada únicamente, y se observaron las diferencias en la disolución del magnesio entre las 2 formulaciones:

-Lote PM423-4B-1C-10°: sin adición de acidificante:

2 horas: 4,82 mg/comprimido

4 horas: 12,21 mg/comprimido

25 8 horas: 16,60 mg/comprimido

-Lote PM423-5B-1C-10°: con adición de acidificante:

2 horas: 8,77 mg/comprimido

4 horas: 20,70 mg/comprimido

8 horas: 28,11 mg/comprimido

30 La cantidad de magnesio disuelto es de esperar que se incremente en proporción a la cantidad de ácido cítrico presente (teóricamente hasta un máximo de 250 mg en la capa de retardo), por ejemplo mediante el uso de las cantidades de ácido cítrico informadas en el Ejemplo 5.

35 Finalmente, la cantidad mayor de magnesio disuelto in vitro, a partir de la forma que contiene el acidificante en la capa de retardo, es de esperar que sea de una extensión incluso mayor *in vivo*, dado que el magnesio disuelto es continuamente secuestrado por las vellosidades del intestino.

## REIVINDICACIONES

**1.** Un comprimido multicapa para liberación controlada de una sal de magnesio, óxido o hidróxido, para su uso en el tratamiento de estados, trastornos o condiciones causados por deficiencia de magnesio, que comprende:

5 (a) una capa de liberación gástrica inmediata que contiene un óxido o hidróxido de magnesio, o una sal de magnesio seleccionada entre acetato, ascorbato, aspartato, carbonato, cloruro, citrato, citrato potásico, dicitrato, fumarato, gluconato, glicerofosfato, lactato, fosfato 5 hidrato, pidolato, propionato y fosfato de magnesio; un agente desintegrante y un polímero aglomerante.

10 (b) una capa de liberación sostenida que contiene (i) un polímero capaz de formar una matriz de hidrogel cuando entra en contacto con los fluidos del tracto gastrointestinal, (ii) un ácido orgánico capaz de disociarse en los fluidos gastrointestinales, seleccionado entre ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico y ácido láctico, y (iii) un óxido o hidróxido de magnesio o una sal de magnesio tal como se ha definido anteriormente;

y opcionalmente,

15 (c) una capa inerte insertada entre las capas (a) y (b), que contiene un agente desintegrante y un diluyente insoluble en agua,

en el que dichas capas (a), (b) y (c) están expuestas a los fluidos gastrointestinales después de haber ingerido el comprimido.

20 **2.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de dicha sal de magnesio, óxido o hidróxido, oscila desde 10 hasta 85% del peso total del comprimido.

**3.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agente desintegrante está seleccionado entre carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona reticulada y glicolato de almidón sódico.

25 **4.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho agente desintegrante está presente en la capa de liberación gástrica inmediata en cantidades que oscilan desde 0,5% hasta 8%, preferiblemente desde 1% hasta 4%, del peso total del comprimido.

**5.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho polímero aglomerante está seleccionado entre hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

30 **6.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho polímero aglomerante está presente en la capa de liberación gástrica inmediata en cantidades que oscilan desde 1% hasta 5% del peso total del comprimido.

**7.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho polímero que es capaz de formar una matriz de hidrogel cuando entra en contacto con los fluidos del tracto gastrointestinal está seleccionado entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxietilcelulosa.

35 **8.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho polímero que es capaz de formar una matriz de hidrogel cuando entra en contacto con los fluidos del tracto gastrointestinal está presente en la capa de liberación sostenida en cantidades que oscilan desde 5% hasta 35% del peso total del comprimido.

**9.** Comprimido para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 7-8, que contiene 45 mg a 135 mg, preferiblemente 60 mg a 115 mg, de dicho polímero en la capa de liberación sostenida.

40 **10.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho ácido orgánico capaz de disociarse en los fluidos gastrointestinales está presente en la capa de liberación sostenida en cantidades que oscilan desde 5 hasta 25%.

**11.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el diluyente insoluble en agua en la capa inerte está seleccionado entre celulosa microcristalina, almidón de maíz o arroz y fosfato o carbonato cálcico.

45 **12.** Comprimido para su uso de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, que comprende además, en las capas en las que no están previamente presente, excipientes y/o aditivos adecuados para su uso farmacéutico seleccionados entre aglomerantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes y aromatizantes naturales.

**13.** Comprimido para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos estados, trastornos y condiciones están asociados con fatiga, sensación de debilidad e irritabilidad.