

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 729**

51 Int. Cl.:

A23L 29/00	(2006.01) A61K 35/618	(2015.01)
A23P 10/28	(2006.01) A61K 36/02	(2006.01)
A23P 10/47	(2006.01)	
A23L 33/115	(2006.01)	
A23L 33/12	(2006.01)	
A61K 9/16	(2006.01)	
A61K 31/202	(2006.01)	
A61K 35/60	(2006.01)	
A61K 9/20	(2006.01)	
A61K 9/28	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2017 PCT/IB2017/000548**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17158439**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2017 E 17727684 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2020 EP 3429377**

54 Título: **Polvos y comprimidos que contienen derivados de ácidos grasos omega-3 y procedimiento para su producción**

30 Prioridad:

16.03.2016 US 201662309013 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2021

73 Titular/es:

**GOLDEN OMEGA NORWAY AS (100.0%)
Nycoveien 2, Postboks 4849
0422 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**LIEN VESTLAND, TINA y
KLAVENESS, JO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 836 729 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

Polvos y comprimidos que contienen derivados de ácidos grasos omega-3 y procedimiento para su producción

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de polvo y comprimidos que comprenden derivados de ácidos grasos omega-3 y beta-ciclodextrina.

Antecedentes de la invención

Los productos que contienen omega-3 se suministran generalmente en forma de aceite encapsulado en cápsulas blandas o en forma de aceite libre (productos de aceite de hígado de bacalao). Ha habido una necesidad de productos de omega-3 con propiedades diferentes y mejoradas en relación con el omega-3 en forma de aceite. 10 Estas propiedades mejoradas son una o más de las siguientes: mayor estabilidad oxidativa, reducción del sabor a pescado, típicamente debido al reflujo gastrointestinal, absorción eficiente del sistema gastrointestinal, mejores posibilidades técnicas para preparar productos de combinación estables (productos que comprenden omega-3 más uno o más componentes activos como minerales, vitaminas, sustancias farmacéuticas o aditivos alimentarios) y, por último, productos omega-3 que puedan utilizarse en productos alimentarios como bebidas (por ejemplo, zumos) y 15 productos alimentarios semisólidos/sólidos (por ejemplo, yogur y pan). Se han desarrollado varias formas de polvos secos basados en la encapsulación de gotitas de omega-3 y estos polvos secos se utilizan ampliamente en diversos productos farmacéuticos. Estos polvos basados en la encapsulación física de aceite de omega-3 no tienen todas las propiedades enumeradas anteriormente y no pueden ser comprimidos debido a la alta presión y el aumento de la temperatura durante la formación de comprimidos. El documento WO 2008/146016 A2 divulga un comprimido 20 farmacéutico o nutracéutico de administración oral que contiene al menos dos ácidos grasos o sus derivados a un nivel de dosis elevado y ciclodextrina.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de polvo y comprimidos que comprenden derivados de ácidos grasos omega-3 y beta-ciclodextrina. La invención reivindicada está estrictamente 25 definida en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

En consecuencia, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un polvo seco que contiene beta-ciclodextrina en una cantidad del 60% al 90% p/p del polvo y un componente lipídico en una cantidad de alrededor del 10% al 40% p/p del polvo, en el que el componente lipídico se caracteriza por tener un contenido de surfactante de alrededor del 10% al 35% p/p del componente lipídico, como se reivindica.

30 El componente lipídico comprende un ácido graso omega-3 o un derivado del mismo seleccionado del grupo de triglicéridos omega-3. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 o sus derivados tienen una relación EPA:DHA superior a 1:1. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 o sus derivados tienen una relación DHA:EPA superior a 1:1. En algunas realizaciones, el ácido graso omega-3 o sus derivados seleccionados del grupo de triglicéridos omega-3 comprende ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 10% al 70% p/p de los 35 ácidos grasos de los triglicéridos omega-3. En algunas realizaciones, el ácido graso omega-3 o su derivado seleccionado del grupo de triglicéridos omega-3 comprende ácidos grasos EPA y DHA con una concentración del 30% al 60% p/p de los ácidos grasos de los triglicéridos omega-3.

El surfactante es un diglicérido de ácidos grasos. En algunas realizaciones, los diglicéridos de ácidos grasos comprenden una mezcla de compuestos de diglicéridos en la que los componentes de los ácidos grasos de los 40 componentes de diglicéridos se seleccionan a partir de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados. En algunas realizaciones, los ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 son seleccionados de EPA y DHA. La concentración del surfactante en el componente lipídico es del 10% al 35% p/p del componente lipídico.

En algunas realizaciones, la composición del polvo es granulada por pulverización. En algunas realizaciones, la 45 composición del polvo es granulada por pulverización y tiene una distribución de tamaño de partícula de 50-650 micrómetros. En algunas realizaciones, la composición del polvo es granulada por pulverización y tiene una distribución de tamaño de partícula de 200-500 micrómetros.

Además, la presente invención proporciona formulaciones lipídicas en comprimidos que comprenden beta-ciclodextrina en una concentración del 60% al 90% p/p del comprimido y un componente lipídico en una 50 concentración del 10% al 40% p/p del comprimido, en las que el componente lipídico se caracteriza por tener un contenido de surfactante del 10% al 35% p/p del componente lipídico, como se reivindica.

En algunas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la compresión superior a 5 kN.

En algunas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la compresión superior a 7 kN.

En algunas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la compresión de 5 a 10 kN.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones lipídicas en comprimidos que comprenden la beta-ciclodextrina en una concentración del 60% al 90% p/p del comprimido y un componente lipídico en una concentración del 10% al 40% p/p del comprimido, en las que el componente lipídico se caracteriza por tener un contenido de diglicéridos del 10% al 35% p/p del componente lipídico, en las que el comprimido tiene una resistencia a la compresión superior a 3 kN.

En algunas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la compresión superior a 5 kN.

En algunas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la compresión superior a 7 kN.

En algunas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la compresión de 5 a 10 kN.

En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 o sus derivados tienen una relación EPA:DHA superior a 1:1. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 o sus derivados tienen una relación DHA:EPA de más de 1:1. En algunas realizaciones, los triglicéridos omega-3 son un aceite de origen marino. En algunas realizaciones, el aceite de origen marino se selecciona del grupo que consiste en aceite de pescado, aceite de calamar y aceite de algas. En algunas realizaciones, el ácido graso omega-3 o sus derivados seleccionados del grupo de triglicéridos omega-3 está compuesto por los ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 10% al 70% p/p de los ácidos grasos de los triglicéridos omega-3. En algunas realizaciones, el ácido graso omega-3 o su derivado seleccionado del grupo de triglicéridos omega-3 está compuesto por los ácidos grasos EPA y DHA con una concentración del 30% al 60% p/p de los ácidos grasos de los triglicéridos omega-3.

En algunas realizaciones, los diglicéridos comprenden una mezcla de compuestos de diglicéridos en la que los componentes de los ácidos grasos de los diglicéridos se seleccionan a partir de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados. En algunas realizaciones, los ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 son seleccionados de EPA y DHA.

En algunas realizaciones, la formulación del comprimido está recubierta. En algunas realizaciones, la formulación en comprimidos está recubierta con un agente seleccionado del grupo que consiste en acetato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de metilo, ftalato de acetato de celulosa y succinato de acetato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (succinato de acetato de hipromelosa), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), copolímeros de ácido metacrílico y metacrílico, trimelitado de acetato de celulosa y alginato de sodio.

En algunas realizaciones, el componente lipídico se combina con un agente nutracéutico adicional que no es un ácido graso omega-3 o un derivado del mismo. En algunas realizaciones, el componente lipídico se combina con un agente farmacéutico adicional que no es un ácido graso omega-3 o un derivado del mismo.

Además, en la presente invención se proporcionan procedimientos para fabricar un polvo lipídico comprimible que comprende: la combinación de una solución acuosa de beta-ciclodextrina con un componente lipídico en una cantidad del 10% al 40% p/p de la solución de beta-ciclodextrina, en la que el componente lipídico comprende uno o más agentes surfactantes en una concentración del 10% al 35% p/p del componente lipídico; la mezcla de la solución acuosa de beta-ciclodextrina y el componente lipídico para obtener una mezcla; y la eliminación del agua de la mezcla para obtener un polvo seco, como se reivindica.

En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 o sus derivados tienen una relación EPA:DHA superior a 1:1. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 o sus derivados tienen una relación DHA:EPA de más de 1:1. En algunas realizaciones, los triglicéridos omega-3 son un aceite de origen marino. En algunas realizaciones, el aceite de origen marino se selecciona del grupo que consiste en aceite de pescado, aceite de calamar y aceite de algas. En algunas realizaciones, el ácido graso omega-3 o sus derivados seleccionados del grupo de triglicéridos omega-3 está compuesto por los ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 10% al 70% p/p de los ácidos grasos de los triglicéridos omega-3. En algunas realizaciones, el ácido graso omega-3 o su derivado seleccionado del grupo de triglicéridos omega-3 está compuesto por los ácidos grasos EPA y DHA con una concentración del 20% al 45% p/p de los ácidos grasos de los triglicéridos omega-3.

El surfactante es un diglicérido de ácidos grasos. En algunas realizaciones, los diglicéridos de ácidos grasos comprenden una mezcla de compuestos de diglicéridos en la que los componentes de los ácidos grasos de los diglicéridos se seleccionan a partir de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados. En algunas realizaciones, los ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos omega-3. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 son seleccionados de EPA y DHA.

En algunas realizaciones, la eliminación del agua de la mezcla para obtener un polvo seco comprende además el secado por pulverización. En algunas realizaciones, la eliminación del agua se realiza como granulación por pulverización y el polvo tiene una distribución del tamaño de partículas de 50 a 650 micrómetros. En algunas realizaciones, la eliminación del agua se realiza como granulación por pulverización y el polvo tiene una distribución del tamaño de partículas de 200 a 500 micrómetros.

En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden además el paso de formar un comprimido a partir del polvo seco. En algunas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la compresión superior a 5 kN. En algunas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la compresión superior a 7 kN. En algunas realizaciones, el comprimido tiene una resistencia a la compresión de 5 a 10 kN.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al procedimiento de utilización de los diglicéridos en el procedimiento de preparación de polvos que contienen beta-ciclodextrina y ácidos grasos omega-3 y sus derivados, y a los polvos secos y los comprimidos que contienen diglicéridos.

10 Los inventores observaron inesperadamente que la adición de entre el 10% y el 35% de diglicéridos a una composición de aceite omega-3 (% peso/peso (p/p) calculado como el peso de los diglicéridos dividido por el peso total de los diglicéridos más el peso del aceite) permitía la producción de un polvo de beta-ciclodextrina con propiedades superiores de formación de comprimidos, así como de comprimidos con propiedades superiores.

15 Los diglicéridos más preferidos para su uso en la presente invención comprenden una mezcla de compuestos de diglicéridos, donde los componentes de ácidos grasos en la mezcla de moléculas de diglicéridos pueden ser saturados, monoinsaturados y/o poliinsaturados, incluyendo los ácidos grasos omega-3 como el EPA y el DHA.

20 Las moléculas de diglicéridos suelen estar compuestas por ácidos grasos saturados, monoinsaturados y/o poliinsaturados de varios números de átomos de carbono y varios números de dobles enlaces. Algunos ácidos grasos típicos incluyen ácidos grasos que pertenecen a uno o más de los siguientes grupos de ácidos grasos: 14:0, 15:0, 16:0, 16:1, 17:0, 18:0, 18:1, 18:2, 18:3, 18: 4, 20:1, 20: 4, 20:5, 22: 1, 22:5 y 22:6. El primer número representa el número de átomos de carbono y el último número representa el número de enlaces dobles. El EPA pertenece al grupo de ácidos grasos 20:5 con 20 átomos de carbono y 5 dobles enlaces, mientras que el DHA pertenece al grupo de ácidos grasos 22:6 con 22 átomos de carbono y 6 dobles enlaces. Tanto el EPA como el DHA tienen dobles enlaces con el isómero cis (Z).

25 Los diglicéridos descritos según la presente invención podrían estar presentes de forma natural en el aceite o presentes en el aceite como resultado del procedimiento de producción. Los diglicéridos también pueden ser añadidos al aceite antes de procesarlos en un polvo para comprimidos. En cualquier caso, el contenido de diglicéridos del aceite se ajusta para estar en la gama de de 10% a 35% del peso del aceite sobre una base p/p.

30 El diglicérido puede ser en forma de 1,2-diacilglicerol y/o 1,3-diacilglicerol. Los diglicéridos de ácidos grasos son aditivos alimentarios aprobados como emulsionantes. Los diglicéridos tienen preferentemente un HLB de alrededor de 3.

Uno de los aspectos preferentes de la presente invención es utilizar un aceite que comprende una mezcla de diglicéridos en el que uno o más de los componentes moleculares de un solo diglicérido son diglicéridos con uno o dos ácidos grasos EPA o diglicéridos con uno o dos ácidos grasos DHA.

35 Si un componente de la mezcla de diglicéridos es un diglicérido con EPA, el otro ácido graso podría ser típicamente un ácido seleccionado entre los siguientes grupos de ácidos grasos: 14:0, 15:0, 16:0, 16:1, 17:0, 18:0, 18: 1, 18:2, 18:3, 18: 4, 20:1, 20: 4, 20:5, 22:1, 22:5 y 22:6.

Si un componente de la mezcla de diglicéridos es un diglicérido con DHA, el otro ácido graso podría ser típicamente un ácido seleccionado entre los siguientes grupos de ácidos grasos: 14:0, 15:0, 16:0, 16:1, 17:0, 18:0, 18:1, 18:2, 18:3, 18: 4, 20:1, 20: 4, 20:5, 22:1, 22:5 y 22:6.

40 La inclusión de tales diglicéridos mejora la calidad del polvo tanto en lo que respecta a la estabilidad como a la capacidad de formación de comprimidos. La presente invención, por tanto, se refiere a los procedimientos de preparación del polvo y los comprimidos que comprenden derivados de ácidos grasos omega-3 y beta-ciclodextrina y productos preparados por el procedimiento. El procedimiento está caracterizado por incluir de uno o más diglicéridos durante la preparación de la suspensión acuosa antes de la preparación del polvo seco. El surfactante estará generalmente presente en el polvo y, por lo tanto, en los comprimidos. Los aspectos de la invención presente son por lo tanto polvos y comprimidos que comprenden derivados de ácidos grasos omega-3, beta-ciclodextrina y uno o más diglicéridos.

45 El procedimiento para utilizar los diglicéridos en el procedimiento de preparación de los polvos que contienen beta-ciclodextrina y omega-3 es nuevo y los polvos obtenidos mostraron propiedades mejoradas inesperadas. Los polvos secos y los comprimidos que contienen ácidos grasos omega-3 y sus derivados, beta-ciclodextrina y diglicéridos también son novedosos.

La descripción que sigue describe los siguientes aspectos de la presente invención: 1) Procedimiento; 2) Polvo preparado de acuerdo con el procedimiento; y 3) Comprimidos que comprenden omega-3, ciclodextrina y diglicéridos.

1. Procedimiento

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de polvo seco que comprende omega-3, beta-ciclodextrina usando diglicéridos. Un aspecto preferente del procedimiento es un procedimiento de preparación de polvo seco que comprende omega-3, beta-ciclodextrina usando diglicéridos, donde el polvo seco es un polvo comprimible. Un aspecto más preferente de este aspecto del procedimiento es un procedimiento de preparación de polvo seco que comprende omega-3, beta-ciclodextrina utilizando diglicéridos, en el que el polvo seco es un polvo comprimible que puede ser formado como comprimido utilizando un equipo estándar de formación de comprimidos que produce más de 10.000 comprimidos por hora y los comprimidos pueden prepararse continuamente durante horas.

En las realizaciones preferentes, la beta-ciclodextrina, uno o más ácidos grasos omega-3 y sus derivados, y los diglicéridos, se combinan en una mezcla acuosa. La mezcla se agita, por ejemplo mediante agitación vigorosa, durante un período de aproximadamente 5 minutos a 300 minutos, preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 minutos, y más preferentemente durante aproximadamente 60 minutos. El agua es entonces eliminada de la mezcla, por ejemplo por evaporación bajo presión reducida para obtener un polvo seco, comprimible. En algunas realizaciones, el agua es preferentemente eliminada mediante secado por pulverización o granulación. En algunas realizaciones, el polvo tiene una distribución del tamaño de partículas de 50 a 650 micrómetros, y más preferentemente de 200 a 500 micrómetros, después del secado por pulverización o granulación.

Del 10% al 40%, del 20% al 40%, del 30% al 40%, del 10% al 35%, del 20% al 35%, del 25% al 35%, del 30% al 35%, al menos el 10%, al menos el 20%, al 30% o al menos el 35% p/p de un componente de aceite se combina con la beta-ciclodextrina, donde p/p se refiere al peso total del componente de aceite respecto al peso total de la beta-ciclodextrina. El anterior % p/p incluye el peso de diglicéridos en el aceite usado según la presente invención. En algunas realizaciones, el componente de aceite preferentemente comprende uno o más ácidos grasos omega-3 o derivados del mismo. En algunas realizaciones, el uno o más ácidos grasos omega-3 o sus derivados se seleccionan de triglicéridos omega-3, solos o en combinación. En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega-3 y sus derivados son los principales componentes de los omega-3 utilizados para preparar el polvo seco. En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega 3 y sus derivados son los principales componentes del aceite utilizados para preparar el polvo seco (por ejemplo, el componente de aceite utilizado en el procedimiento comprende más del 60%, 70%, 80%, p/p del ácido graso omega 3 especificado o de su derivado, donde p/p se refiere al peso total del ácido graso omega 3 especificado o de su derivado respecto al peso total del componente de aceite). En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega-3 y sus derivados proceden de una fuente marina, como el pescado o las algas, o se han preparado a partir de productos crudos de pescado o algas. En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega 3 y sus derivados proceden de plantas o vegetales o se han preparado a partir de productos crudos de plantas y vegetales.

En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 o sus derivados se seleccionan preferentemente de EPA y DHA y sus combinaciones. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados comprenden más EPA que DHA. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados comprenden más DHA que EPA. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados están enriquecidos en EPA, por ejemplo, más del 90% p/p del total de los ácidos grasos omega 3 y sus derivados en el polvo es EPA, donde el p/p% es el peso de EPA con respecto al peso total de los ácidos grasos en el polvo. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados están enriquecidos en DHA, por ejemplo, más del 90% p/p del total de ácidos grasos omega 3 y sus derivados en polvo es DHA, donde el p/p% es el peso de DHA respecto al peso total de los ácidos grasos en polvo. En algunas realizaciones, el componente lipídico comprende preferentemente alrededor del 30% al 60% p/p de EPA y/o DHA.

Del 10% al 30% en peso, del 15% al 30% en peso, del 18% al 30% en peso, del 20% al 30% en peso del surfactante o la combinación de surfactantes se incluye con el componente de aceite, donde p/p se refiere al peso total del surfactante (o la combinación de ellos) respecto al peso total del componente de aceite.

Los surfactantes son diglicéridos y los surfactantes más preferidos son los diglicéridos donde uno o más de los ácidos son ácidos grasos omega-3. En realizaciones especialmente preferentes, los diglicéridos comprenden una mezcla de compuestos de diglicéridos donde los componentes de ácidos grasos en la mezcla de moléculas de diglicéridos pueden ser saturados, monounsaturated y polyunsaturated incluyendo ácidos grasos omega-3 como EPA y DHA.

Una persona experta en la materia esperaría, basándose en los resultados inesperadamente buenos con los aceites omega-3 que comprenden el diglicérido para la preparación de polvo para comprimible y comprimidos, que otros surfactantes o mezclas de surfactantes con valores HLB similares sean tan útiles como los diglicéridos.

En algunas realizaciones, pueden incluirse ingredientes activos adicionales en el componente lipídico junto con los ácidos grasos omega-3 o sus derivados. Entre los ingredientes activos adicionales adecuados se incluyen, entre otros, otros ácidos grasos activos como los ácidos grasos omega-6, ácidos grasos conjugados como el ácido graso del ácido linoleico conjugado, y fármacos lipofílicos como los fármacos de clase II y clase IV clasificados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. De hecho, una variedad de agentes nutracéuticos y farmacéuticos pueden

ser incluidos en el componente lipídico. En algunas realizaciones preferentes, los agentes nutracéuticos y farmacéuticos son lipofílicos.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo es un ingrediente farmacéutico seleccionado de los grupos que consisten en fármacos antineoplásicos, antimicóticos, antivirales, anticonvulsivos, antiepilépticos, inmunosupresores y para la disfunción eréctil. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica es una guía para predecir la absorción de fármacos en el intestino proporcionada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Este sistema restringe la predicción usando los parámetros de solubilidad y permeabilidad intestinal. Según el Sistema de Clasificación de Biofármacos, las sustancias de los fármacos se clasifican de la siguiente manera: Clase I - alta permeabilidad, alta solubilidad (los compuestos se absorben bien en todo pH gastrointestinal y su tasa de absorción suele ser superior a la de la excreción); Clase II - alta permeabilidad, baja solubilidad (la biodisponibilidad de esos productos está limitada por su solubilidad y tasa de disolución); Clase III - baja permeabilidad, alta solubilidad (la absorción está limitada por la tasa de permeación pero el fármaco se disuelve muy rápidamente; si la formulación no modifica la permeabilidad o el tiempo de duración gastrointestinal, pueden aplicarse los criterios de la clase I); Clase IV - baja permeabilidad, baja solubilidad (los compuestos tienen una biodisponibilidad deficiente; por lo general no se absorben bien en la mucosa intestinal y se espera una gran variabilidad).

Los fármacos se clasifican en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en base a los siguientes parámetros: 1. Solubilidad; 2. Permeabilidad; y 3. Tasa de disolución. Los límites de las clases de solubilidad se basan en la concentración de la dosis más alta de un producto de liberación inmediata. Se considera que un fármaco se considera altamente soluble cuando la mayor concentración de dosis es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en el rango de pH de 1 a 7,5. La estimación del volumen de 250 ml se deriva de los protocolos típicos de estudio de bioequivalencia que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con un vaso de agua. Los límites de las clases de permeabilidad se basan indirectamente en el grado de absorción de una sustancia farmacológica en los seres humanos y directamente en la medición de las tasas de transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana. Como alternativa, se pueden utilizar sistemas no humanos capaces de predecir los sistemas de absorción de fármacos capaces de predecir la absorción de fármacos en los seres humanos (como los procedimientos de cultivo *in vitro*). Una sustancia farmacológica se considera altamente permeable cuando se determina que el grado de absorción en los seres humanos es del 90% o más de la dosis administrada sobre la base de una determinación de equilibrio de masas o en comparación con una dosis intravenosa. Con respecto a los límites de las clases de disolución, se considera que los productos de liberación inmediata se disuelven rápidamente cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada de la sustancia farmacológica se disuelve en 15 minutos utilizando el aparato 1 de disolución USP a 100 rpm o el aparato 2 a 50 rpm en un volumen de 900 ml o menos en los siguientes medios,) HCl 0,1 N o líquido gástrico simulado o tampón de pH 4,5 y tampón de pH 6,8 o líquido intestinal simulado.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo adicional es un fármaco que incluye, pero no se limita a, los siguientes fármacos: tripanavir, cefditoren pivoxil, tadalafil, ácido micofenólico, posaconazol, lapatinib, bromocriptina, ticagrelor, sorafenib, itraconazol, erlotinib, sirolimus, alvimopan, naltrexona, vardenafil, rosuvastatina, maraviroc, ritonavir, efavirez, celecoxib, atovaquone, raloxifeno, finasteride, everolimus y dodrenarone.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo adicional es seleccionado de los grupos que consisten en fármacos antineoplásicos, antimicóticos, antivirales, anticonvulsivos, antiepilépticos, antidepresivos, inmunosupresores, antiinflamatorios y para la disfunción eréctil.

En algunas realizaciones, los fármacos antineoplásicos ejemplares que pueden utilizarse como ingrediente activo adicional incluyen, entre otros, los siguientes: 1) los alcaloides, incluidos los inhibidores de microtúbulos (por ejemplo, vincristina, vinblastina y vindesina, etc.), los estabilizadores de microtúbulos (por ejemplo, paclitaxel (TAXOL) y docetaxel, etc.) y los inhibidores de la función de la cromatina, incluidos los inhibidores de la topoisomerasa, como las epipodofilotoxinas (por ejemplo, el etopósido (VP-16), y tenipósido (VM-26), etc.), y agentes dirigidos a la topoisomerasa I (por ejemplo, la camptotecina y el isirintecán (CPTII), etc.); 2) agentes aglutinantes del ADN covalentes (agentes alquilantes), incluidos las mostazas nitrogenadas (por ejemplo, el mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida y busulfán (MILERAN), etc.), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina y semustina, etc.), y otros agentes alquilantes (por ejemplo, el dacarbazina, hidroximetilmelamina, tiotepa y mitomicina, etc.); 3) agentes aglutinantes del ADN no covalentes (antibióticos antitumorales), incluidos los inhibidores de los ácidos nucleicos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), etc.), las antraciclinas (por ejemplo, el daunorubicina (daunomicina y cerubidina), doxorubicina (adriamicina) e idarubicina (idarubicina), etc.), antraciclinas (por ejemplo, análogos de antraciclina, como la mitoxantrona, etc.), bleomicinas (BLENOXANO), etc. y plicamicina (mitramicina), etc.); 4) antimetabolitos, incluidos los antifolatos (por ejemplo, metotrexato, FOLEX y MEXATE, etc.), antimetabolitos de purina (por ejemplo, 6-mercaptopurina (6-MP, PURINETHOL), 6-tioguanina (6-TG), azatioprina, aciclovir, ganciclovir, clorodeoxiadenosina, 2-clorodeoxiadenosina (CdA), y 2'-deoxiformicina (pentostatina), etc.), antagonistas de la pirimidina (por ejemplo, las fluoropirimidinas (por ejemplo, el 5-fluorouracilo (ADRUCIL), 5-fluorodeoxiuridina (FdUrd) (floxuridina), etc.), y arabinósidos de citosina (por ejemplo, CYTOSAR (ara-C) y fludarabina, etc.); 5) enzimas, incluidas la L-asparaginasa y la hidroxiaurea, etc.; y 6) compuestos de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino, etc.).

En algunas realizaciones, entre los medicamentos antimicóticos ejemplares que pueden utilizarse como ingrediente activo adicional figuran, entre otros, la nistatina, la anfotericina B, la griseofulvina, el miconazol, el ketoconazol, la terbinafina, el itraconazol, el fluconazol, el posaconazol y el voriconazol. En algunas realizaciones, los medicamentos antivirales ejemplares adecuados para su uso en formas de dosificación de la presente invención incluyen, pero no se limitan a abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, boceprevir, cidofovir, combivir, darunavir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, fomivirsén, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, lamivudina, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxydine, methisazone, nelfinavir, nevirapine, nexavir, oseltamivir (Tamiflu), peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconaril, podophyllotoxin, raltegravir, ribavirin, rimantadine, ritonavir, pyrimidine, saquinavir, estavudina, aceite del árbol del té, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir (Valtrex), valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir (Relenza) y zidovudina.

En algunas realizaciones, entre los medicamentos anticonvulsivos ejemplares que pueden utilizarse como ingrediente activo adicional figuran, entre otros, la pregabalina, la gabapentina, la carbamazepina y la oxcarbazepina.

En algunas realizaciones, los medicamentos antiepilépticos y anticonvulsivos ejemplares que pueden utilizarse como ingrediente activo adicional son, entre otros, la pregabalina, la gabapentina, la carbamazepina y la oxcarbazepina y el alprazolam, el bretazenil, el bromazepam, el brotizolam, el clordiazepóxido, el cinolazepam, el clonazepam, el clorazepato, el clotiazepam, el cloxazolam y el delorazepam, diazepam, estazolam, etizolam, flunitrazepam, flurazepam, flutoprazepam, halazepam, ketazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, midazolam, nemetazepam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, fenazepam, pinazepam, prazepam, premarazepam, quazepam, temazepam, tetrazepam, triazolam, clobazam, DMCM, flumazenil, eszopiclone, zaleplon, zolpidem y zopiclone.

En algunas realizaciones, los medicamentos antidepresivos ejemplares que pueden utilizarse como ingrediente activo adicional incluyen, entre otros, compuestos tricíclicos como el bupropión, la nortriptilina, la desipramina, la amitriptilina, el amitriptilinoxido, la butriptilina y la clomipramina, demexiptilina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepin/dotiepin, doxepina, imipramina, amineptina, iprindole, opipramol, tianeptina, trimipramina, imipraminoxido, lofepramina, melitracina, metapramina, nitroxazepina, noxiptilina, pipofezina, propizepina, protriptyina y quinupramina; SNRIs como duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprán, levomilnaciprán, sibutramina, bicifadina y SEP-227162; y SSRIs como citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, indalpina, paroxetina, sertralina y zimelidina.

En algunas realizaciones, los medicamentos inmunosupresores ejemplares que pueden utilizarse como ingrediente activo adicional son, entre otros, la azatioprina, el ácido micofenólico, la leflunomida y la teriflunomida, metotrexato, tacrolimus, ciclosporina, pimecrolimus, abetimus, gusperimus, talidomida, lenalidomida, anakinra, sirolimus, everolimus, ridaforolimus, tesrolimus, umirolimus y zotarolimus.

En algunas realizaciones, los medicamentos ejemplares para la disfunción eréctil que pueden utilizarse como ingrediente activo adicional son, entre otros, el tadalafilo, el vardenafilo, el sildenafil, el alprostadil, la papaverina y la fentolamina.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo adicional es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE pueden, por ejemplo, ser seleccionados de los siguientes: salicilato de colina (Arthropan) celecoxib (Celebrex); diclofenaco potásico (Cataflam); diclofenaco sódico (Voltaren, Voltaren XR); diclofenaco sódico con misoprostol (Arthrotec); diflunisal (Dolobid); etodolaco (Lodine, Lodine XL); fenoprofeno cálcico (Nalfon); flurbiprofeno (Ansaid); ibuprofeno (Advil, Motrin, Motrin IB, Nuprin); indometacina (Indocin, Indocin SR); ketoprofeno (Actron, Orudis, Orudis KT, Oruvail); salicilato de magnesio (Arthritab, Bayer Select, Doan's Pills, Magan, Mobidin, Mobogesic); meclofenamato sódico (Meclomen); ácido mefenámico (Ponstel); meloxicam (Mobic); nabumetona (Relafen); naproxeno (Naprosyn, Naprelan); naproxeno sódico (Aleve, Anaprox); oxaprozín (Daypro); piroxicam (Feldene); rofecoxib (Vioxx); salsalato (Amigesic, Anaflex 750, Disalcid, Marthritic, Mono-Gesic, Salflex, Salsitab); salicilato de sodio (varios genéricos); sulindac (Clinoril); tolmetina sódica (Tolectina); y valdecoxib (Bextra).

2. Polvos

Otro aspecto de la presente invención se refiere a polvos preparados por los procedimientos descritos anteriormente. En algunas realizaciones, los polvos secos de la presente invención son polvos comprimibles. En algunas realizaciones, los polvos secos de la presente invención pueden ser formados como comprimidos utilizando equipo de formación de comprimidos estándar que produce más de 10.000 comprimidos por hora y los comprimidos pueden ser preparados continuamente durante horas.

El polvo presente se prepara a partir de la mezcla acuosa eliminando el agua. El procedimiento de preparación del polvo seco incluye varios procedimientos del estado de la técnica dentro de la producción farmacéutica como el secado a temperatura elevada, el secado al vacío, la liofilización, el secado por pulverización y la granulación por pulverización. Los procedimientos de secado por pulverización/granulación por pulverización son los más preferidos para la preparación del polvo para formación de comprimidos.

En algunas realizaciones, los polvos de la presente invención comprenden un componente de aceite y beta-ciclodextrina en una proporción definida que puede expresarse preferentemente como un porcentaje peso/peso (p/p) del componente de aceite en el polvo. Los polvos de la presente invención por lo tanto comprenden de 10% a 40%, 20% a 40%, 30% a 40%, 10% a 35%, 20% a 35%, 25% a 35%, 30% a 35%, al menos 10%, al menos 20%, en 30% o al menos 35% p/p de un componente de aceite, p/p se refiere al peso total del componente de aceite respecto al peso total del polvo.

En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega 3 y sus derivados son los principales componentes del omega 3 en el polvo seco. En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega 3 y sus derivados son los principales componentes del aceite en el polvo seco (por ejemplo, el componente de aceite en el polvo comprende más del 70%, 80%, p/p del ácido graso omega 3 especificado o de su derivado, donde p/p se refiere al peso total del ácido graso omega 3 especificado o de su derivado respecto al peso total del componente de aceite). En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega-3 y sus derivados proceden de una fuente marina, como el pescado o las algas, o se han preparado a partir de productos crudos de pescado o algas. En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega 3 y sus derivados proceden de plantas o vegetales o se han preparado a partir de productos crudos de plantas y vegetales. En algunas realizaciones, el componente lipídico comprende preferentemente entre el 30% y el 60% p/p de EPA y/o DHA. En algunas realizaciones, el componente lipídico, y por lo tanto los polvos, pueden comprender un ingrediente activo adicional como se describe en detalle más arriba.

En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 o sus derivados se seleccionan preferentemente de EPA y DHA y sus combinaciones. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados comprenden más EPA que DHA (es decir, la proporción de EPA: DHA es mayor que 1:1). En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados contienen más DHA que EPA (es decir, la relación DHA: EPA es mayor que 1:1). En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados están enriquecidos con EPA, por ejemplo, más del 90% p/p del total de los ácidos grasos omega 3 y sus derivados en el polvo es EPA, donde el p/p es el peso de EPA respecto al peso total de los ácidos grasos en el polvo. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados están enriquecidos para DHA, por ejemplo, más del 90% p/p del total de ácidos grasos omega 3 y sus derivados en polvo es DHA, donde el %p/p es el peso de DHA respecto al peso total de los ácidos grasos en polvo.

En algunas realizaciones, los polvos pueden estar caracterizados adicionalmente según su contenido total de omega-3. En algunas realizaciones, los polvos secos de la presente invención comprenden más del 10% p/p, más del 15% p/p, más del 20% p/p, más del 25% p/p o más del 30% p/p de triglicéridos omega-3.

3) Comprimidados

Otro aspecto de la presente invención se refiere a comprimidos formados a partir de los polvos descritos anteriormente. Como se ha descrito anteriormente, en algunas realizaciones, los polvos secos de la presente invención son polvos comprimibles. En algunas realizaciones, los polvos secos de la presente invención pueden ser comprimidos utilizando un equipo de formación de comprimidos estándar que produce más de 10.000 comprimidos por hora y los comprimidos pueden ser preparados continuamente durante horas. En algunas realizaciones preferentes, los comprimidos tienen una resistencia a la compresión de más de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 kN, o de aproximadamente 3 a 50, 3 a 40, 3 a 30, 3 a 20, 5 a 50, 5 a 40, 5 a 30, 5 a 20, 5 a 10, 7 a 50, 7 a 40, 7 a 30, 7 a 20, 10 a 50, 10 a 40, 10 a 30, o 10 a 20 kN.

En algunas realizaciones, los comprimidos de la presente invención comprenden un componente de aceite y beta-ciclodextrina en una proporción definida que puede expresarse preferentemente como un porcentaje peso/peso (p/p) del componente de aceite en el polvo.

Los comprimidos de la presente invención comprenden, por lo tanto, del 10% al 40%, del 20% al 40%, del 30% al 40%, del 10% al 35%, del 20% al 35%, del 25% al 35%, del 30% al 35%, al menos el 10%, al menos el 20%, al 30% o al menos el 35% p/p de un componente de aceite, donde p/p se refiere al peso total del componente de aceite respecto al peso total del comprimido.

En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega 3 y sus derivados son los principales componentes del omega 3 utilizados para preparar el polvo seco. En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega 3 y sus derivados son los principales componentes de los omega 3 en el polvo seco. En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega-3 y sus derivados son los principales componentes del aceite en el polvo seco (por ejemplo, el componente de aceite en el polvo comprende más del 70%, 80%, p/p del ácido graso omega-3 especificado o de su derivado, donde p/p se refiere al peso total del ácido graso omega-3 especificado o de su derivado respecto al peso total del componente de aceite). En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega-3 y sus derivados proceden de una fuente marina, como el pescado o las algas, o se han preparado a partir de productos crudos de pescado o algas. En algunas realizaciones, uno o más de estos ácidos grasos omega 3 y sus derivados proceden de plantas o vegetales o se han preparado a partir de productos crudos de plantas y vegetales. En algunas realizaciones, el componente lipídico utilizado para preparar el polvo y, por lo tanto, los comprimidos, puede comprender un ingrediente activo adicional, como se describe en detalle más arriba.

En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega-3 o sus derivados se seleccionan preferentemente de EPA y DHA y sus combinaciones. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados comprenden más EPA que DHA (es decir, la proporción de EPA: DHA es mayor que 1:1). En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados contienen más DHA que EPA (es decir, la relación DHA: EPA es mayor que 1:1). En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados están enriquecidos con EPA, por ejemplo, más del 90% p/p del total de los ácidos grasos omega 3 y sus derivados en el polvo es EPA, donde el p/p es el peso de EPA respecto al peso total de los ácidos grasos en el polvo. En algunas realizaciones, los ácidos grasos omega 3 y sus derivados están enriquecidos con DHA, por ejemplo, más del 90% p/p del total de ácidos grasos omega 3 y sus derivados en polvo es DHA, donde el %p/p es el peso de DHA respecto al peso total de los ácidos grasos en polvo. En algunas realizaciones, el componente lipídico comprende preferentemente de alrededor del 30% al 60% p/p de EPA y/o DHA.

En algunas realizaciones, los comprimidos pueden estar caracterizados adicionalmente según su contenido total de omega-3. Los comprimidos de la presente invención comprenden más del 10% p/p, más del 15% p/p, más del 20% p/p, más del 25% p/p o más del 30% p/p de triglicéridos omega-3, donde p/p se refiere al peso total de los triglicéridos omega-3 respecto al peso total del comprimido.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, los comprimidos de la presente invención comprenden un surfactante en una relación definida respecto a la cantidad del componente de aceite del comprimido, de 10% a 20% p/p, 10% a 30% p/p, 15% a 30% p/p, 18% a 30% p/p, 20% a 30% p/p, o 10% a 35% p/p de surfactante o combinación de surfactantes, donde p/p se refiere al peso total del surfactante (o combinación de ellos) respecto al peso total del componente de aceite incluyendo el surfactante.

Los surfactantes de los comprimidos son diglicéridos y los más preferidos son los diglicéridos donde uno o más de los ácidos son ácidos grasos omega-3. Los diglicéridos más preferidos normalmente comprenden una mezcla de compuestos de diglicéridos en la que los componentes de ácidos grasos de la mezcla de moléculas de diglicéridos pueden ser saturados, monoinsaturados o poliinsaturados, incluidos los ácidos grasos omega-3 como el EPA y el DHA.

En algunas realizaciones, los comprimidos están recubiertos. Los recubrimientos adecuados son, entre otros, el acetato de polivinilo, los copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de metilo, el ftalato de acetato de celulosa, el succinato de acetato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilo celulosa, el succinato de acetato de hidroxipropilmetilo celulosa (succinato de acetato hipromelosa), el ftalato de acetato de polivinilo, los copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, el trimelitato de acetato de celulosa y el alginato de sodio.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de complejos de triglicéridos:beta-ciclodextrina 30:70 con diglicéridos.

La beta-ciclodextrina (1000g) se suspendió en agua a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de EPA y DHA (60% p/p) y varios ácidos grasos como triglicéridos, diglicéridos y monoglicéridos (430 g). La mezcla se agitó durante 1 hora. El agua se evaporó. El producto era un polvo blanquecino adecuado para formar comprimidos.

Ejemplo 2. Preparación de complejos de triglicéridos:beta-ciclodextrina 30:70 preparados con un 7% de diglicéridos (no según la invención reivindicada)

El producto se preparó como en el ejemplo 1 con aceite con composición de glicéridos (triglicéridos/diglicéridos/monoglicéridos) como 91/7/1 % de área. El producto era una suspensión con evidentes capas de aceite, no fue posible preparar polvos secos a partir de esta mezcla.

Ejemplo 3. Preparación de complejos de triglicéridos:beta-ciclodextrina 30:70 preparados con 19 % de área de diglicéridos.

El producto se preparó como en el ejemplo 1 con aceite con composición de glicéridos (triglicéridos/diglicéridos/monoglicéridos) como 80/19/1 % de área.

El producto era un polvo seco, de color blanco a amarillo. El polvo era adecuado para formar comprimidos.

Ejemplo 4. Preparación de complejos de triglicéridos:beta-ciclodextrina 30:70 preparados con 24 % de área de diglicéridos.

El producto se preparó como en el ejemplo 1 con aceite con composición de glicéridos (triglicéridos/diglicéridos/monoglicéridos) como 74/25/1 % de área.

El producto era un polvo seco y blanquecino. El polvo era adecuado para formar comprimidos directamente.

Ejemplo 5. Preparación de complejos de triglicéridos:beta-ciclodextrina 30:70 preparados con 32 % de área de diglicéridos.

El producto se preparó como en el ejemplo 1 con aceite con composición de glicéridos (triglicéridos/diglicéridos/monoglicéridos) como 67/32/1 % de área.

El producto era un polvo seco y blanquecino. El polvo era adecuado para formar comprimidos directamente.

5 **Ejemplo 6. Preparación de complejos de triglicéridos:beta-ciclodextrina 30:70 preparados con 34 % de área de diglicéridos.**

El producto se preparó como en el ejemplo 1 con aceite con composición de glicéridos (triglicéridos/diglicéridos/monoglicéridos) en un 65/34/1 % de área.

El producto era un polvo seco y blanquecino. El polvo era adecuado para formar comprimidos directamente.

10 **Ejemplo 7. Comprimidos preparados con complejos de triglicéridos:beta-ciclodextrina 30:70 preparados con 27 % de área de diglicéridos.**

En una máquina de formación de comprimidos convencional se prepararon comprimidos que contenían un 96% (p/p) de complejos de triglicéridos:beta-ciclodextrina preparados a partir de aceite con composición de glicéridos (triglicéridos/diglicéridos/monoglicéridos) como 74/25/1 área %.

Los comprimidos alcanzaron una resistencia a la compresión de 9,1 kN.

15 **Ejemplo 8. Preparación de polvo de triglicéridos:beta-ciclodextrina con granulación por pulverización**

El polvo se preparó como en el ejemplo 1, el procedimiento para la evaporación del agua fue la granulación por pulverización. El polvo estaba compuesto por partículas redondeadas con una distribución de tamaño de partícula entre 50-650 micrómetros. El polvo era adecuado para formar comprimidos directamente.

20 **Ejemplo 9. Preparación de complejos de triglicéridos:beta-ciclodextrina 30:70 con diferente contenido de diglicéridos (DG), opcionalmente añadido un surfactante.**

Los productos en polvo se prepararon como en el ejemplo 1, granulado por pulverización cuando se lograron los complejos y la formación de comprimidos.

Ejemplo 10. Resultados de los experimentos con polvos y formación de comprimidos.

25 La siguiente tabla proporciona los resultados de los experimentos en los que se utilizaron diferentes niveles de surfactantes, incluidos los diglicéridos y otros surfactantes añadidos, en formulaciones en polvo.

Los primeros 10 experimentos demuestran que el aceite omega-3 de triglicéridos con un bajo contenido de diglicéridos (8%) con surfactantes añadidos (1% o 10%) (no según la invención reivindicada) no resultó en un polvo para la compactación directa (DC).

30 El siguiente experimento muestra que el aceite omega-3 de triglicéridos con un contenido relativamente alto de diglicéridos (27%) resulta en polvo para su compactación directa. Los siguientes 3 experimentos muestran que la adición de surfactantes a la composición resulta en una pequeña reducción de la resistencia a la compresión de los comprimidos, sin embargo, los polvos seguían siendo adecuados para formar comprimidos.

Los últimos 3 experimentos se han realizado con tres aceites de éster etílico diferentes (no según la invención reivindicada).

35 El EE60 comprende un 60 % de omega-3, el EE5325 comprende un 33% de EPA y un 23% de DHA y el EE4020 comprende un 40% de EPA y un 20% de DHA. Los resultados muestran que toda la composición de aceite de éster etílico probada, minuciosamente y con surfactantes(s) formó un polvo que era adecuado para formar comprimidos directamente.

40 Un experimento con un comprimido de control utilizando un triglicérido omega-3 que contenía un 69% de diglicérido (no según la invención reivindicada) mostró una menor resistencia a la compresión que los comprimidos comparativos que contenían aproximadamente un 30% de diglicérido (la misma carga de aceite en ambos comprimidos).

Aceite			Surfactantes			Polvo	Comprimidos	
<i>Materia prima</i>	<i>Carga de aceite</i>	<i>MG/DG /TG</i>	<i>Surfactante</i>	<i>HLB</i>	<i>Cantidad</i>		<i>Resistencia a la compresión (kN)</i>	<i>Friabilidad (%)</i>
TG3322	30%	1/8/91	Span 85	1,8	1%	No	-	-

Aceite			Surfactantes			Polvo	Comprimidos	
<i>Materia prima</i>	<i>Carga de aceite</i>	<i>MG/DG /TG</i>	<i>Surfactante</i>	<i>HLB</i>	<i>Cantidad</i>		<i>Resistencia a la compresión (kN)</i>	<i>Friabilidad (%)</i>
			Tween 40	15,6	1%	No	-	-
			Tween 40+Span 85	9,2	1%	No	-	-
			Span 20	8,6	1%	No	-	-
			Span 80	4,3	1%	No	-	-
			Tween 80	15	1%	No	-	-
			Tween 60	14,9	1%	No	-	-
			Span 85	1,8	10%	No	-	-
			Tween 40	15,6	10%	No	-	-
			Span 20 + Tween 40	12,1	10%	No	-	-
Aceite			Surfactantes			Polvo	Comprimidos	
<i>Materia prima</i>	<i>Carga de aceite</i>	<i>MG/DG /TG</i>	<i>Surfactante</i>	<i>HLB</i>	<i>Cantidad</i>		<i>Resistencia a la compresión (kN)</i>	<i>Friabilidad (%)</i>
TG3322	30%	1/27/69	Ninguno	-	-	Grado de DC	9,1	99,9
			Span 85	1,8	1%	Grado de DC	8,7	99,9
			Tween 40	15,6	0,1%	Grado de DC	7,6	99,9
			Tween 40+Span 85	9,2	1%+1%	Grado de DC	7,6	99,9
Aceite			Surfactantes			Polvo	Comprimidos	
<i>Materia prima</i>	<i>Carga de aceite</i>	<i>MG/DG /TG</i>	<i>Surfactante</i>	<i>HLB</i>	<i>Cantidad</i>		<i>Resistencia a la compresión (kN)</i>	<i>Friabilidad (%)</i>
EE60	30%	-	Ninguno	-	-	Grado de DC	8,6	99,9
EE3525	30%	-	Tween 40 + Span 85	9,2	1%+1%	grado	5,4	99,8

ES 2 836 729 T3

Aceite			Surfactantes			Polvo	Comprimidos	
<i>Materia prima</i>	<i>Carga de aceite</i>	<i>MG/DG /TG</i>	<i>Surfactante</i>	<i>HLB</i>	<i>Cantidad</i>		<i>Resistencia a la compresión (kN)</i>	<i>Friabilidad (%)</i>
EE4020	30%	-	Span 85	1,8	0,5%	Grado de DC	6,9	99,9

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

un polvo seco que contiene beta-ciclodextrina en una cantidad del 60% al 90% p/p de dicho polvo y un componente lipídico en una cantidad de alrededor del 10% al 40% p/p de dicho polvo, en el que dicho componente lipídico comprende un ácido graso omega-3 o un derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos omega-3, en el que dicho ácido graso omega-3 o un derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en los triglicéridos omega-3 comprende los ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 10% al 99% p/p de los ácidos grasos de dichos triglicéridos omega-3, en el que dicho componente lipídico se caracteriza por tener un contenido de surfactante de aproximadamente el 10% al 35% p/p de dicho componente lipídico, en el que dicho surfactante es un diglicérido de ácidos grasos.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho ácido graso omega-3 o derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en los triglicéridos omega-3, comprende los ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 10% al 70% p/p de los ácidos grasos de dichos triglicéridos omega-3.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho ácido graso omega-3 o derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en los triglicéridos omega-3, comprende los ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 30% al 60% p/p de los ácidos grasos de dichos triglicéridos omega-3.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que dichos triglicéridos omega-3 son un aceite de origen marino, preferentemente en la que dicho aceite de origen marino se selecciona del grupo que consiste en aceite de pescado, aceite de calamar y aceite de algas.

5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dichos diglicéridos de ácidos grasos comprenden una mezcla de compuestos de diglicéridos en la que los componentes de los ácidos grasos de los compuestos de diglicéridos se seleccionan a partir de ácidos grasos poliinsaturados.

6. La composición según la reivindicación 5, en la que dichos ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos omega-3,

en la que dichos ácidos grasos omega-3 son seleccionados de EPA y DHA.

7. Una formulación lipídica en comprimidos que contiene beta-ciclodextrina en una concentración del 60% al 90% p/p de dicho comprimido y un componente lipídico en una concentración del 10% al 40% p/p de dicho comprimido, en la que dicho componente lipídico comprende un ácido graso omega-3 o un derivado del mismo seleccionado del grupo de triglicéridos omega-3, en el que dicho ácido graso omega-3 o derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en los triglicéridos omega-3, comprende los ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 10% al 99% p/p de los ácidos grasos de dichos triglicéridos omega-3, en la que dicho componente lipídico se caracteriza por tener un contenido de diglicéridos del 10% al 35% p/p de dicho componente lipídico.

8. La formulación lipídica en comprimidos de la reivindicación 7, en la que dicho ácido graso omega-3 o derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en los triglicéridos omega-3 comprende los ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 10% al 70% p/p de los ácidos grasos de dichos triglicéridos omega-3.

9. La formulación lipídica en comprimidos de la reivindicación 7, en la que dicho ácido graso omega-3 o derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en los triglicéridos omega-3 comprende los ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 30% al 60% p/p de los ácidos grasos de dichos triglicéridos omega-3.

10. La formulación lipídica en comprimidos de la reivindicación 7, en la que dichos triglicéridos omega-3 son un aceite de origen marino, preferentemente en la que dicho aceite de origen marino se selecciona del grupo que consiste en aceite de pescado, aceite de calamar y aceite de algas.

11. La formulación lipídica en comprimidos de la reivindicación 7, en la que dichos diglicéridos de ácidos grasos comprenden una mezcla de compuestos de diglicéridos en la que los componentes de los ácidos grasos de los compuestos de diglicéridos se seleccionan a partir de ácidos grasos poliinsaturados.

12. La formulación lipídica en comprimidos de la reivindicación 11, en la que dichos ácidos grasos poliinsaturados son ácidos grasos omega-3, en la que dichos ácidos grasos omega-3 son seleccionados de EPA y DHA.

13. La formulación lipídica en comprimidos según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en la que la formulación en comprimidos está recubierta, preferiblemente en la que la formulación en comprimidos está recubierta con un agente seleccionado del grupo que consiste en acetato de polivinilo, copolímeros de ácido metacrílico y acrilato de metilo, ftalato de acetato de celulosa (CAP), succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (succinato de acetato de hipromelosa), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), copolímeros de ácido metacrílico y metacrílico de metilo, trimelitato de acetato de celulosa y alginato de sodio.

14. Un procedimiento de fabricación de un polvo lipídico comprimible que comprende:

- 5 combinar una solución acuosa de beta-ciclodextrina con un componente lipídico en una cantidad del 10% al 40% p/p de dicha solución de beta-ciclodextrina, en la que dicho componente lipídico comprende un ácido graso omega-3 o un derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos omega-3, en la que dicho ácido graso omega-3 o derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos omega-3 comprende los ácidos grasos EPA y DHA en una concentración del 10% al 99% p/p de los ácidos grasos de dichos triglicéridos omega-3, en el que dicho componente lipídico comprende uno o más surfactantes en una concentración del 10% al 35% p/p de dicho componente lipídico, en el que dicho surfactante es un diglicérido de ácidos grasos;
- 10 mezclar dicha solución acuosa de beta-ciclodextrina y dicho componente lípido para proporcionar una mezcla; y
- eliminar el agua de dicha mezcla para obtener un polvo seco, preferiblemente mediante granulación por pulverización.