

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 883 356**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/593 (2006.01)
A61K 36/324 (2006.01)
A61K 36/9066 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2017** **PCT/IB2017/053416**
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2017** **WO17212447**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2017** **E 17742852 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021** **EP 3468542**

54 Título: **Matriz a base de grasa autoemulsionante y gastrorresistente y método de preparación de la misma**

30 Prioridad:

09.06.2016 IT UA20164228

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2021

73 Titular/es:

LABOMAR S.P.A. (100.0%)
Via Nazario Sauro 35/I
31036 Istrana (TV), IT

72 Inventor/es:

BERTIN, WALTER y
FRATTER, ANDREA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 883 356 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

Matriz a base de grasa autoemulsionante y gastrorresistente y método de preparación de la misma

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica oral para el suministro de principios activos lipófilos, que dañan el estómago y/o de sabor desagradable, y a un método de preparación relacionado.

10 Estado de la técnica

Los ácidos grasos Omega-3 (Omega-3) son ácidos grasos esenciales, constituidos estructuralmente por un ácido carboxílico de cadena larga caracterizado por varias insaturaciones. Estos componentes se denominan esenciales debido a que son fundamentales para la salud del organismo, cumpliendo funciones importantes para la membrana celular, como precursores de mediadores químicos cardiovasculares, en la fluidificación de la sangre y como una importante reserva energética. A pesar de la importancia de los componentes anteriores, el organismo humano no es capaz de sintetizarlos de forma autónoma y debe obtenerlos del exterior, a través de una dieta equilibrada, o por la ingesta de suplementos/complementos.

20 Actualmente se encuentran disponibles en el mercado varios productos nutracéuticos basados en Omega-3, pero se caracterizan en su mayoría por una única formulación, a saber, la cápsula blanda.

Por su estructura química, los ácidos grasos poliinsaturados son líquidos a temperatura ambiente y difícilmente pueden suministrarse en una forma farmacéutica sólida como comprimidos o cápsulas duras. El uso de cápsulas blandas es la opción más obvia en el suministro de estos principios activos, pero sus varios inconvenientes técnicos pueden afectar negativamente la formulación. De hecho, se sabe que los ácidos grasos poliinsaturados son susceptibles a la oxidación, que es un proceso responsable del enranciamiento del principio activo, así como de la reducción de la actividad biológica de los componentes. Además, si se comparan con un comprimido recubierto o una cápsula dura, las cápsulas blandas no obstaculizan por completo el paso del oxígeno a través de la formulación, provocando así una alteración del sabor y del olor del producto a lo largo del tiempo.

Adicionalmente, las cápsulas blandas tienen un poder de enmascaramiento limitado, por lo tanto, apenas ocultan el desagradable sabor intrínsecamente relacionado con algunos de los principios activos (aceites de pescado). Además de Omega-3, otra clase de productos que ha tenido un gran éxito en la industria nutracéutica es la de los medicamentos fitoterapéuticos, principios activos de origen vegetal que se utilizan para la prevención o el tratamiento de diversos trastornos del organismo humano, alternativamente o en combinación con terapias farmacológicas "tradicionales".

Muchas de estas moléculas, precisamente debido a su origen vegetal, tienen una complejidad estructural considerable, difícilmente reproducible en el laboratorio e igualmente difícil de suministrar con las herramientas de formulación disponibles actualmente. Uno de los problemas más habituales es la mala solubilidad en agua de los principios activos mencionados, dado que se caracterizan por un alto peso molecular y/o por un cierto nivel de lipofilia cuando no están ya presentes en la naturaleza en forma de aceites (*Serenoa repens*, vitamina A, E, D, K) o terpenos lipófilos tales como los ácidos boswélicos y otros.

45 En todos estos casos, la alta lipofilia complica el suministro en las clásicas formas de tabletas y cápsulas, así como en líquidos acuosos y, además, dificulta y hace incompleta la asimilación intestinal que se produce tras la disolución o la emulsificación del principio activo en las secreciones entéricas acuosas.

Además de tener un suministro difícil debido a su mala solubilidad en agua, las sustancias de naturaleza grasa/lipófila dificultan incluso la producción de las formas farmacéuticas sólidas que deberían contenerlas, especialmente cuando deben suministrarse en grandes cantidades.

Dichas sustancias grasas/lipófilas tienden a engrasar la superficie de la maquinaria de producción, tales como, por ejemplo, los punzones de las máquinas de compresión, dificultando la comprobación de la uniformidad y la dosificación de la forma farmacéutica final, la cual debe cumplir con exigentes criterios de calidad, y además no permiten que los comprimidos alcancen la dureza mínima que garantice su integridad dentro de los envases tipo blíster. Por lo tanto, la selección de una formulación se vuelve muy importante, tanto desde el punto de vista productivo-técnico como desde el farmacológico, dado que la falta de disolución del principio activo puede ser la causa de la ineficacia del producto.

60 La alta tolerabilidad de los principios activos naturales no excluye la presencia de efectos no deseados, especialmente en el tubo digestivo, donde las náuseas, el dolor abdominal y la intolerancia gástrica pueden ser especialmente frecuentes.

Por lo tanto, la estrategia de suministro tiene un papel clave no solo para garantizar el poder de curación del complemento/suplemento, sino también en la limitación de los efectos secundarios que pueden reducir la adhesión al tratamiento del paciente, tal como, en particular, irritación del estómago, sensación de náuseas y vómitos.

Además, las formulaciones de matrices grasas autoemulsionantes para formulaciones orales de principios activos liposolubles son conocidas en el estado de la técnica, tales como las descritas en el documento WO12/033478, en el que se dispersan extractos de marihuana.

5 Además de contener un monoglicérido de un ácido graso y palmitato de ascorbilo, estas matrices grasas contienen otro componente que parece ser el único responsable de las propiedades autoemulsionantes, a saber, un triglicérido de un ácido graso tal como Cremophor RH40.

10 Además, la presencia de un disolvente cuyo fin sea disolver el principio activo es fundamental en la fase preparatoria. En cualquier caso, las formulaciones finales introducidas en cápsulas duras nunca están en forma de un polvo, sino que se presentan como un material líquido o semisólido.

15 Además, las formulaciones divulgadas en el documento US7025992 son muy similares a las descritas en los documentos de la técnica anterior.

20 De hecho, también esta patente divulga una matriz grasa autoemulsionante que comprende palmitato de ascorbilo y un monoglicérido de un ácido graso, a saber, el monoestearato de glicerilo, en el que se dispersa un principio activo lipófilo.

25 Sin embargo, la formulación sólida oral se prepara con una técnica conocida que incluye la presencia indispensable de un disolvente orgánico (etanol), que dispersa y/o disuelve el principio activo, de monoestearato de glicerilo y de palmitato de ascorbilo. La solución/dispersión así obtenida se pulveriza sobre el polvo sólido, o lactosa, y posteriormente se comprime la mezcla obtenida.

Este tipo de comprimidos es, en cualquier caso, adecuado para la administración mucosa, pero no para la administración oral, sistémica.

30 El documento US7025992 también contempla formulaciones en forma de cápsulas blandas que, una vez masticadas, se convierten en soluciones líquidas no acuosas. Además, este tipo de formulación permite la absorción del principio activo en cualquier tubo digestivo.

35 Además, el documento WO2015/193380 describe formulaciones orales en forma de comprimidos o cápsulas que contienen mezclas autoemulsionantes que comprenden palmitato de ascorbilo y monoglicéridos.

40 Los comprimidos se preparan adsorbiendo sobre comprimidos ya formados, que consisten solo en excipientes convencionales, una matriz líquida autoemulsionante que contiene el principio activo, mientras que las cápsulas contienen solo la fase líquida oleosa que se introduce en las cápsulas duras.

Sumario de la invención

45 El solicitante ha descubierto ahora, sorprendentemente, que puede portarse una gran cantidad de moléculas lipófilas, incluso en forma de aceites, que tengan propiedades gastroirritantes o un sabor desagradable, o ambos, en una formulación que comprenda una matriz grasa autoemulsionante y gastrorresistente, lo que puede evitar los problemas de biodisponibilidad, daño gástrico y escasa adhesión al tratamiento del paciente conocidos en el estado de la técnica.

50 Además, debido a la particular matriz grasa autoemulsionante, estas formulaciones se suministran fácilmente con excipientes adecuados, formando así polvos que son comprimibles o que sean adecuados para introducirlos en cápsulas duras o en suspensiones acuosas.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es una formulación oral seleccionada entre:

- 55 (i) una forma sólida, como un polvo comprimible o fluido que puede introducirse en cápsulas duras, o
(ii) una forma líquida, como una suspensión acuosa

que comprende uno o más principios activos lipófilos, que son gastroirritantes o de sabor desagradable, o ambos, dispersos en una matriz grasa autoemulsionante y gastrorresistente (A), que a su vez comprende:

- 60 - mono y diglicéridos de ácidos grasos C12-C20,
- un éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20,

65 en donde dichos uno o más principios activos son líquidos y/o sólidos a temperatura ambiente y se dispersan en dicha matriz grasa autoemulsionante y gastrorresistente (A) con un procedimiento que consiste en las siguientes etapas: a) mezclado en seco de la mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos C12-C20, el éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 y los uno o más principios activos si son sólidos

b) fundición en caliente de la mezcla obtenida en la etapa a),
c) adición del principio activo a la masa en estado de fusión en caso de que dichos uno o más principios activos sean líquidos a temperatura ambiente.

5 La formulación objeto de la presente invención tiene buenas características organolépticas de gastrorresistencia y emulsificación entérica.

Un objeto adicional de la presente invención son métodos para la preparación de la formulación en forma sólida comprimible o como polvo para introducir en cápsulas duras y en forma líquida de una suspensión.

10 Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra lo que se obtiene al disolver un comprimido autoemulsionante, preparado por compresión directa del polvo objeto de la invención que contiene el indicador clorofila cúprica (*copper chlorophyll*), un extracto de *Boswellia serrata* titulado al 75 % para ácidos boswélicos y al 10 % para ácido alfa-ceto-boswélico (AKBA, forma siglada de *alpha-keto-boswellic acid*).

La solución de la izquierda muestra el resultado de la inmersión de comprimidos autoemulsionantes en un líquido que simula el ambiente ácido del estómago (pH=1,5) por ácido clorhídrico. La solución de la derecha muestra, en cambio, lo que se obtuvo de la hidrodispersión de los mismos comprimidos autoemulsionantes, tomados directamente del vaso de precipitados que contenía la solución de ácido clorhídrico a pH=1,5, en un líquido que simula el ambiente entérico (pH=8,0) por bicarbonato de sodio y en presencia de glicocolato de sodio al 5 % p/v. Se produce una descomposición e hidrodispersión completa de la solución en 30 minutos.

La Figura 2 muestra la suspensión líquida obtenida al añadir gota a gota la matriz grasa caliente autoemulsionante, gastrorresistente (t=75 °C) conteniendo resveratrol de raíz de *Polygonum cuspidatum* al 99 % y fruto de pimienta negra titulado al 95 % para piperina, al líquido acuoso gelificado frío (T=10 °C). La imagen muestra claramente la solidificación repentina en bruto de la fase lipófila dispersa en contacto con la matriz acuosa fría.

La Figura 3 muestra la suspensión líquida obtenida al añadir gota a gota la matriz grasa caliente autoemulsionante, gastrorresistente, al líquido frío, gelificado, tras la homogeneización de la fase dispersa mediante un turboemulsionador-homogeneizador.

La Figura 4 muestra la formulación líquida ejemplificada en el Ejemplo 4.

La Figura 5 muestra, en cambio, la formación de la emulsión de la suspensión líquida cuando se encuentra con el líquido entérico SIF calentado a 37 °C.

Descripción detallada de la presente invención

Para los fines de la presente invención, la expresión principio activo lipófilo significa una molécula con propiedades biológicas específicas, caracterizadas por una mala solubilidad en medio acuoso y por una baja biodisponibilidad entérica *in vivo*.

Principio activo gastroirritante significa una molécula cuyas propiedades biológicas son responsables de un efecto terapéutico específico, así como de una irritación no deseada de la mucosa gástrica, debido a un efecto sistémico o local, tales como, por ejemplo, algunas sales ferrosas inorgánicas y en particular sulfato ferroso.

Principio activo de sabor desagradable significa una molécula con propiedades biológicas específicas, con un sabor desagradable o en cualquier caso con un sabor que es difícil tomarla como está.

Para los fines de la presente invención, matriz grasa autoemulsionante gastrorresistente significa una mezcla que consiste principalmente en moléculas lipófilas que comprende componentes con propiedades tensioactivas, que se emulsiona espontáneamente en un medio acuoso entérico (pH>7) a una temperatura superior a 36 °C y que se disgrega selectivamente a nivel entérico, pasando sin cambios por el estómago.

La matriz grasa autoemulsionante gastrorresistente (A) comprende preferentemente del 0,1 al 30 % en peso de mono y diglicéridos de ácidos grasos C12-C20, del 0,1 al 30 % en peso de éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 en el peso total de la formulación.

Para los fines de la presente invención, el éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 es preferentemente palmitato de ascorbilo.

En una realización alternativa, la matriz grasa autoemulsionante gastrorresistente (A) contenida en la formulación objeto de la presente invención contiene además un emulsionante hidrófilo con un alto HLB (HLB: forma siglada de *Hydrophilic-Lipophilic Balance*, Equilibrio Hidrófilo-Lipófilo) de >9 y preferentemente en una cantidad comprendida

entre el 0,1 y el 10 % en peso basado en el peso total de la formulación.

Dicho emulsionante hidrófilo se selecciona preferentemente entre un éster de polioxietilensorbitán con un ácido graso C12-C20, un éster de sacarosa con un ácido graso C12-C20 (sucroéster) o mezclas de los dos.

5 Los ácidos grasos C12-C20 contenidos en la formulación de la presente invención, cuando están en forma de ésteres de ácido ascórbico, ésteres de sacarosa o mono y diglicéridos, se seleccionan preferentemente entre ácidos grasos saturados C12-C20.

10 Los ácidos grasos C12-C20 contenidos en la formulación de la presente invención, cuando están en forma de ésteres de polioxietilensorbitán, puede seleccionarse entre ácidos grasos saturados o insaturados C12-C20.

Los ésteres de polioxietilensorbitán con un ácido graso C12-C20 preferidos de acuerdo con los fines de la presente invención son el polisorbato 20 y el polisorbato 80.

15 La matriz autoemulsionante grasa gastrorresistente (A) contenida en la formulación objeto de la presente invención tiene características peculiares de autoemulsión, que le permiten portar moléculas poco solubles mediante la formación de micelas hidrófilas en un ambiente acuoso entérico a pH > 7.

20 Las peculiares características autoemulsionantes están relacionadas con la presencia del éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20, cuyas características anfóteras permiten una fácil solubilización de la molécula en la matriz grasa autoemulsionante gastrorresistente (A) al tiempo que se aplica un poder tensioactivo responsable de la emulsificación de principios activos insolubles una vez en contacto con las secreciones acuosas alcalinas entéricas por bicarbonato de sodio.

25 En un ambiente acuoso alcalino (pH = 8,0 - 8,5) por el bicarbonato de sodio secretado en el jugo pancreático, el éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 se vuelve hidrosoluble después de la ionización de la función ácida del enediol y produce espuma, con la consiguiente transformación en un tensioactivo iónico.

30 Junto con mono y diglicéridos C12-C20, y posiblemente junto con un emulsionante hidrófilo, cuando esté presente, el éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 forma micelas mixtas hidrófilas que tienen propiedades emulsionantes de grasas en un ambiente acuoso, especialmente cuando el pH es superior a 7 (ambiente duodenal), favoreciendo así la hidrodispersión de los principios activos encapsulados en las micelas y su mejor absorción contextual en el epitelio intestinal.

35 El emulsionante hidrófilo, cuando está presente, trabaja sinérgicamente con el éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20, los glicéridos de ácidos grasos y las sales biliares presentes a nivel entérico, contribuyendo así a la micelización de los principios activos y aumentando su permeabilidad en la pared intestinal.

40 El mismo mecanismo que favorece la autoemulsificación tiene, por lo tanto, la función adicional de permitir la liberación selectiva del principio activo a nivel intestinal, donde la formulación se dispersa en forma micelar y libera el principio activo portado.

45 La formulación objeto de la presente invención presenta características de gastrorresistencia y biodisponibilidad mejorada de principios activos lipófilos mediante una eficaz emulsificación desencadenada por los mismos excipientes en un ambiente alcalino. La formulación objeto de la invención es resistente al contacto con el ácido clorhídrico de los jugos gástricos, alcanzando así sin cambios el intestino. La formulación objeto de la presente invención se encuentra preferentemente en forma sólida o en forma de suspensión líquida.

50 Para los fines de la presente invención, formulación en forma sólida significa un polvo comprimible o un polvo para rellenar cápsulas duras.

Polvo comprimible significa una formulación sólida, tal como un polvo, que puede generar materiales compactos que tengan una dureza adecuada, preferentemente no menos de 9 kg, incluso más preferentemente comprendida entre 14 y 18 kg.

55 Para los fines de la presente invención, polvo para el rellenado de cápsulas significa un polvo con tales características de fluidez y parámetros químico-físicos para ser procesado correctamente en la maquinaria para el rellenado de cápsulas.

60 Cuando está en forma sólida, la formulación objeto de la presente invención comprende la matriz grasa autoemulsionante gastrorresistente (A) y una fase sólida (B) que comprende polioles y/o azúcares.

65 La fase sólida (B) incluye polioles y/o azúcares en una cantidad que varía preferentemente del 10 al 65 % en peso basado en el peso total de la formulación.

Los polioles y/o azúcares contenidos en dicha fase sólida (B) se seleccionan preferentemente entre al menos uno de los siguientes: manitol, xilitol, sorbitol, inositol, isomaltitol, sacarosa, fructosa y dextrosa.

Ventajosamente, la formulación objeto de la presente invención permite la preparación de formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos, provistas de una buena dureza, preferentemente comprendida entre 12 y 15 kg (Durómetro).

Este requisito técnico difícilmente puede obtenerse a partir de formulaciones que contienen una alta dosificación de grasa (hasta el 25-30 % p/p) y en particular de composiciones que contienen principios activos líquidos o semisólidos tales como ácidos grasos poliinsaturados y esteroides vegetales.

En una realización particularmente preferida, dicha fase sólida (B) contiene además un éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20, preferentemente en una cantidad que varía del 0,1 % al 30 % en peso basado en el peso total de la formulación.

La adición de un éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 a la fase sólida (B) mejora ventajosamente la uniformidad de la dureza de los comprimidos a lo largo del tiempo. La formulación objeto de la presente invención, cuando está en forma sólida, se utiliza preferentemente para la preparación de formas farmacéuticas para uso oral de tipo convencional, tales como, por ejemplo, comprimidos y cápsulas, en donde la formulación de interés está asociada con excipientes y diluyentes adecuados.

De acuerdo con una realización particularmente preferida, las formas farmacéuticas sólidas obtenidas con la formulación sólida descrita en el presente documento se preparan con la ayuda de excipientes comúnmente utilizados para formas sólidas orales, tales como sílice amorfo, fosfato de calcio, estearato de magnesio.

Cuando esté en forma de suspensión acuosa líquida bebible (ii), la formulación objeto de la presente invención comprende la matriz grasa autoemulsionante gastrorresistente (A) suspendida en una fase líquida (B') que comprende agua y un polímero hidrófilo gelificante.

Preferentemente, dicha fase líquida (B') comprende del 70 % al 99 % en peso de agua y del 0,05 % al 2 % en peso de un polímero hidrófilo gelificante y opcionalmente glicerol.

Cuando dicho glicerol está presente, está contenido preferentemente en una cantidad que varía del 1 % al 10 % en peso basado en el peso total de la formulación.

Antes de dispersarse en la fase acuosa (B'), especialmente cuando el principio activo tiene un sabor particularmente desagradable, la suspensión líquida es en ocasiones una suspensión de un polvo que contiene la matriz grasa (A) así como los mismos polioles y/o azúcares utilizados para la preparación de la formulación sólida (i).

En este caso, el contenido de poliol y/o azúcar en la dispersión acuosa varía del 5 % al 20 % del peso total de la formulación líquida.

Preferentemente, el polímero hidrófilo gelificante se selecciona, por ejemplo, de goma xantana, hialuronato de sodio, goma guar, derivados de celulosa, etc.

Ventajosamente, la tecnología autoemulsionante y gastrorresistente de la formulación objeto de la presente invención permite portar principios activos de sabor desagradable al ocultar eficazmente su sabor, aumentando así la adhesión al tratamiento del paciente.

La forma de suspensión líquida de la formulación objeto de la presente invención garantiza una excelente ocultación organoléptica de principios activos de sabor desagradable, al tiempo que se mantienen las características gastrorresistentes y autoemulsionantes entéricas.

Debido a estas propiedades autoemulsionantes, los principios activos que se pueden suministrar de acuerdo con la formulación objeto de la presente invención son moléculas lipófilas cuya mala solubilidad en agua y, por consiguiente, difícil absorción, tienen el efecto final de una baja biodisponibilidad y una mínima actividad terapéutica.

Otra categoría de sustancias que son particularmente adecuadas para el suministro mediante la tecnología anterior son las sustancias gastroirritantes que incluyen, en particular, sales ferrosas, con especial referencia al sulfato ferroso heptahidratado y las fracciones vegetales liposolubles con acción gastroirritante (aceites esenciales, terpenos y otros).

En paralelo, las propiedades gastrorresistentes de la formulación en cuestión dan lugar a considerables ventajas técnicas, dado que la posibilidad de proteger al estómago de la acción dañina de los principios activos gastroirritantes mejora la relación riesgo/beneficio del producto farmacéutico, así como la adhesión al tratamiento del paciente.

En la realización preferida, la formulación objeto de la presente solicitud de patente contiene principios activos

seleccionados del grupo que consiste en: esteroles vegetales; *Boswellia serrata* E.S. (extracto seco); ácidos grasos Omega-3; sulfato ferroso y otras sales ferrosas; Cúrcuma E.S. (extracto seco de cúrcuma); resveratrol; vitaminas liposolubles (vitamina D3, vitamina K y sus vitámeros, vitamina A y E); palmitoiletanolamida; sustancias nutracéuticas o farmacéuticas gastroirritantes y escasamente biodisponibles.

Para los fines de la presente invención, vitámeros significa todos los compuestos químicos que, aunque estructuralmente distintos, tienen una actividad biológica atribuible a la misma vitamina precursora.

Para los fines de la presente invención, producto nutracéutico se refiere a un "alimento-fármaco", es decir, un alimento que asocia componentes nutricionales seleccionados por sus características, tales como una alta digestibilidad e hipoalergenidad, a las propiedades curativas de los principios activos naturales.

En una realización preferida, la formulación de acuerdo con la presente invención comprende *Serenoa repens* titulada en esteroles totales, preferentemente en forma de extractos secos o aceites.

En la realización preferida, la formulación objeto de la presente invención comprende como principio activo *Boswellia serrata* E.S. titulado para ácidos boswélicos.

La formulación objeto de la presente invención se utiliza preferentemente en la preparación de suplementos alimenticios, alimentos para fines médicos especiales, alimentos funcionales, dispositivos médicos, medicamentos.

Para los fines de la presente invención, suplementos alimenticios indican productos específicos que favorecen la toma de determinados principios activos cuando el organismo los necesita o en caso de una mala alimentación.

Para los fines de la presente invención, alimentos para fines médicos especiales son los destinados a los pacientes que tienen necesidades nutricionales que no pueden ser satisfechas por los alimentos normales debido a una enfermedad, un trastorno o una afección médica en particular.

(<https://www.efsa.europa.eu/it/press/news/151126>)

Para los fines de la presente invención, un alimento es funcional si demuestra satisfactoriamente que tiene efectos positivos más allá de los efectos nutricionales normales sobre una o más funciones específicas del organismo que lo hacen importante para mejorar la salud y el bienestar y/o para reducir cualquier riesgo de enfermedad.

(<http://www.eufic.org/article/it/expid/basics-alimenti-funzionali/>)

Dispositivo médico significa cualquier instrumento, aparato y sustancia, utilizados solos o en combinación, con fines diagnósticos y/o terapéuticos.

Medicamentos significa formas farmacéuticas producidas industrialmente que contienen al menos un principio activo farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad en animales e, incluso más preferentemente, en seres humanos.

La formulación objeto de la presente invención se obtiene con un procedimiento que se caracteriza por el hecho de que el principio activo se disuelve en la matriz grasa de recubrimiento fundida sin precisar la adición de disolventes como ocurre con las formulaciones divulgadas en la técnica anterior mencionada.

De esta forma, el principio activo está uniformemente disperso en una matriz grasa con características tensioactivas y gastrorresistentes conferidas por los glicéridos, por el éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 y por un posible agente tensioactivo hidrófilo adicional.

Posteriormente, la masa en estado de fusión se enfría en distintas condiciones de funcionamiento dependiendo de si se quiere obtener la formulación sólida (i) o la formulación líquida (ii).

Un objeto adicional de la presente son los distintos métodos que permiten obtener tanto la formulación sólida (i) como la líquida (ii).

El método de preparación de la formulación de acuerdo con la presente invención en forma sólida (i) comprende las siguientes etapas:

- a) mezclado en seco de mono y diglicéridos de ácidos grasos C12-C20, un éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 y el principio activo si este último es sólido;
- b) fundición en caliente de la mezcla grasa a la que se hace referencia en la etapa a) a una temperatura comprendida entre los 70 °C y 85 °C hasta obtener una masa grasa en estado de fusión;
- c) adición de un principio activo a la masa grasa en estado de fusión de la etapa b), si este último es líquido a temperatura ambiente;

- d) proporción de una fase sólida que comprende polioles y/o azúcares;
- e) enfriamiento de la fase sólida de la etapa c) a una temperatura entre los 5 °C y 10 °C;
- f) unión de la masa grasa en estado de fusión de la etapa c) con la fase sólida a la que se hace referencia en la etapa e) hasta la completa solidificación de la masa en estado de fusión y la formación simultánea del polvo.

La mezcla de grasa en estado de fusión caliente ($70\text{ °C} < T < 85\text{ °C}$), cuando se une a la fase sólida fría ($5\text{ °C} < T < 10\text{ °C}$) que comprende polioles y/o azúcares, se solidifica instantáneamente mediante la adsorción íntima en dicha fase sólida fría para producir un polvo uniforme, gastrorresistente, autoemulsionable en un ambiente alcalino entérico y comprimible.

Al mismo tiempo, después de la solidificación, se forma una red cristalina ordenada en la que el principio activo está disperso uniformemente.

En este punto, la formulación objeto de la invención puede utilizarse para la obtención de la forma farmacéutica de interés mediante compresión o encapsulación.

Los métodos de compresión o encapsulación utilizables para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas que comprenden la formulación de la presente invención son los clásicos, conocido por los expertos en la materia y divulgados en la bibliografía técnica pertinente (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins).

En una realización alternativa, el método de preparación de la formulación en forma sólida contempla que una alícuota del éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20, preferentemente palmitato de ascorbilo, se mezcle con polioles y azúcares en la etapa d) para formar la fase sólida de la formulación de interés antes de verter la masa grasa en estado de fusión de la etapa c) sobre dicha fase sólida previamente enfriada en la etapa e).

Otro objeto de la presente solicitud de patente es un método de preparación de la formulación de acuerdo con la presente invención en forma de suspensión líquida bebible, que comprende las siguientes etapas:

- a. mezclado en seco de mono y diglicéridos de ácidos grasos, un éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 y el principio activo, si este último es sólido a temperatura ambiente;
- b. fundición en caliente de la mezcla de grasa a la que se hace referencia en la etapa a. a una temperatura comprendida entre los 70 °C y 85 °C hasta obtener una masa grasa en estado de fusión;
- c. adición de un principio activo a la masa grasa en estado de fusión de la etapa b. si este último es líquido a temperatura ambiente;
- d. proporción de una fase líquida acuosa que comprende un polímero hidrófilo gelificante y opcionalmente complementada con glicerol del 1 % al 10 % en peso;
- e. enfriamiento de la fase líquida acuosa a la que se hace referencia en la etapa d. a una temperatura comprendida entre los 5 °C y 10 °C;
- f. unión gota a gota, con agitación, de la masa grasa en estado de fusión de la etapa c. con la fase líquida acuosa a la que se hace referencia en la etapa e. hasta la completa solidificación por cristalización de la masa grasa en estado de fusión y la formación simultánea de la suspensión en bruto.

Una vez que se haya unido toda la masa grasa en estado de fusión con la fase acuosa fría y se haya verificado la solidificación satisfactoria de la masa grasa en estado de fusión, el tamaño de las gotitas lipídicas se reduce mediante un turboemulsionador-homogeneizador que hace que la suspensión sea uniforme y esté exenta de partículas en bruto (Fig. 2).

En caso de que la formulación contenga polioles y/o azúcares, el procedimiento para la preparación de la formulación líquida (ii) comprende las siguientes etapas:

- a. mezclado en seco de mono y diglicéridos de ácidos grasos de un éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 y el principio activo si este último es sólido a temperatura ambiente;
- b. fundición en caliente de la mezcla de grasa a la que se hace referencia en la etapa a) a una temperatura comprendida entre los 70 °C y 85 °C hasta obtener una masa grasa en estado de fusión;
- c. adición de un principio activo a la masa grasa en estado de fusión de la etapa b si este último es líquido a temperatura ambiente;
- d. unión de la masa en estado de fusión al poliol y/o azúcar enfriados a una temperatura comprendida entre los 5 °C y 10 °C u obtención de un polvo,
- e. dispersión del polvo en una fase líquida acuosa que comprende un polímero hidrófilo gelificante y opcionalmente complementada con glicerol del 1 % al 10 % en peso.

En una realización preferida, la fase líquida acuosa de las formulaciones líquidas (ii) de acuerdo con la presente invención se complementa con un agente aromatizante hidrófilo.

En la formulación en la fase líquida de suspensión, también la fase grasa puede complementarse de manera útil con

un aroma lipófilo para fijar mejor el sabor final del líquido.

En un modo aún más preferido, el método de preparación de la formulación en la forma sólida (i) o en la forma líquida (ii) de suspensión acuosa prevé que los monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos C12-C20 y el éster de ácido ascórbico con un ácido graso C12-C20 se fundan juntos en la etapa (a) con un éster de polioxietilensorbitán con un ácido graso C 12-C20 o un éster de sacarosa con un ácido graso C 12-C20 o una mezcla de los dos.

De manera inesperada, en este caso, la fusión se produce más rápidamente y a una temperatura más baja.

Con fines puramente ilustrativos y no limitantes, en lo sucesivo en el presente documento se presentan ejemplos relacionados con la preparación de formulaciones orales de la presente invención, tanto en la forma sólida (i) como en la forma líquida (ii) de suspensión.

Ejemplo 1

La Tabla 1 enumera las concentraciones en peso/peso de los componentes que forman un polvo que consiste en la formulación objeto de la presente invención en forma sólida.

Tabla 1		
Fase	Componente	Concentración en peso/peso total de la composición
Matriz grasa	Mono y diglicéridos de ácidos grasos	18,00 %
	Palmitato de ascorbilo	0,10 %
	Resina de <i>Boswellia</i> , ácidos boswélicos al 75 %	22,25 %
	Vitamina D3	0,05 %
Fase sólida	Palmitato de ascorbilo	23,00 %
	Manitol	17,00 %
	Estearato de magnesio	4,00 %
	Sílice amorfo	3,00 %
	Fosfato de calcio dibásico dihidratado	12,60 %

El polvo farmacéutico se obtiene mediante el procedimiento descrito en lo sucesivo en el presente documento.

A. Mezclado en seco de palmitato de ascorbilo y manitol.

B. Enfriamiento en un frigorífico de la mezcla obtenida de A. hasta una temperatura de 10 °C.

C. Mezclado en seco de mono y diglicéridos de ácidos grasos, palmitato de ascorbilo y *Boswellia*.

D. Fundición en caliente de la mezcla obtenida de C. a una temperatura entre los 70 °C y 80 °C.

E. Estabilización de la temperatura de la fase obtenida en D. a 80 °C y adición de la vitamina D3.

F. Inmediatamente después, adsorción de forma gradual, con agitación, de la fase líquida grasa obtenida en E. en la mezcla fría obtenida en B.

G. Enfriamiento del polvo obtenido en F. y tamizado.

H. Adición del estearato de magnesio, el sílice amorfo y el fosfato de calcio dibásico dihidratado al polvo obtenido en G.

Ejemplo 2

La Tabla 2 muestra un ejemplo de preparación de un polvo farmacéutico que consiste en la formulación objeto de la presente invención en forma sólida.

Tabla 2		
Matriz grasa	Vitamina E	5,52 %

- 5 El polvo farmacéutico relacionado con el Ejemplo 2 se obtiene mediante el procedimiento descrito en lo sucesivo en el presente documento.

- I. Enfriamiento del manitol en un frigorífico hasta una temperatura de 10 °C.
 II. Mezclado de mono y diglicéridos de ácidos grasos, palmitato de ascorbilo y polisorbato 80.
 10 III. Fundición en caliente de la mezcla obtenida en II. a una temperatura entre los 70 °C y 80 °C.
 IV. Mezclado de la vitamina E, la vitamina A, la vitamina K1 y la vitamina D3.
 V. Estabilización de la temperatura de la mezcla obtenida en III. a 80 °C y adición de la mezcla obtenida en IV.
 VI. Inmediatamente después, adsorción de forma gradual, con agitación, de la fase líquida grasa obtenida en V. en manitol frío.
 15 VII. Enfriamiento del polvo obtenido en VI. y tamizado.
 VIII. Adición del estearato de magnesio y del sílice amorfo al polvo obtenido en VII.

Ejemplo 3:

- 20 La Tabla 3 muestra un ejemplo de realización de la formulación en forma de un líquido bebible gastrorresistente y autoemulsionante objeto de la presente invención.

Tabla 3		
Matriz grasa		
Fase líquida	Glicerina	4,50 %
	Aroma de flan	0,15 %

- 25 La suspensión líquida se obtiene mediante el procedimiento descrito en lo sucesivo en el presente documento.
1. Disolución con agitación del sorbato de potasio en agua purificada.
2. Adición de extracto seco de pomelo a la solución obtenida en 1.
- 30 3. Humidificación de goma xantana con glicerina.
4. Vertido con agitación de la mezcla obtenida en 3 en la solución obtenida en 2.
- 35 5. Enfriamiento de la fase acuosa a la que se hace referencia en la etapa 4 a una temperatura que varía de 5 °C a 10 °C.
6. Mezclado en seco de mono y diglicéridos de ácidos grasos, palmitato de ascorbilo, triglicérido caprílico/cáprico, sucéster y resveratrol.

7. Fundición en caliente de la mezcla obtenida en 6 a una temperatura entre los 70 °C y 80 °C.

8. Inmediatamente antes de unir las fases, adición de pimienta negra a la mezcla obtenida en 7.

9. Inmediatamente antes de unir las fases, adición del aroma de nata a la fase acuosa de la etapa 5.

10. Unión gota a gota, con agitación, de la masa grasa en estado de fusión obtenida en 8 a la fase líquida acuosa a la que se hace referencia en la etapa 9.

11. Reducción del tamaño de las gotitas lipídicas mediante un turboemulsionador-homogeneizador.

12. Adición de sucralosa, acesulfamo-K y aroma de flan a la suspensión obtenida en 11.

Ejemplo 4

Se prepara una formulación líquida que contiene los siguientes componentes

Tabla 4		
Fase	Componente	
Matriz grasa	Mono y diglicéridos de ácidos grasos	0,300 g
	Palmitato de ascorbilo	0,050 g
	Resina de <i>Boswellia</i> , ácidos boswélicos al 75 %	0,250 g
	Vitamina D3	25 mcg (1000 UI)
Fase sólida	Palmitato de ascorbilo	0,075 g
	Manitol	0,600 g
Fase líquida	Agua purificada	c.s. para 100 g
	Goma xantana	0,250 g
	Glicerina	5,000 g
	Sorbato de potasio	0,200 g

La formulación proporcionada anteriormente en la Tabla 4 se preparó de acuerdo con los siguientes modos de funcionamiento:

A. Mezclado en seco de palmitato de ascorbilo y manitol.

B. Enfriamiento en un frigorífico de la mezcla obtenida en A. hasta una temperatura de 10 °C.

C. Mezclado en seco de mono y diglicéridos de ácidos grasos, palmitato de ascorbilo y *Boswellia*.

D. Fundición en caliente de la mezcla obtenida en C. a una temperatura entre los 70 °C y 80 °C.

E. Inmediatamente después, adsorción de forma gradual, con agitación, de la fase líquida grasa obtenida en E. en la mezcla fría obtenida en B, obteniendo así un polvo.

F. Disolución de sorbato de potasio en agua.

G. Humidificación de goma xantana con glicerina.

H. Vertido con agitación de la mezcla de G. en la solución obtenida en F, obteniendo así una fase acuosa gelificada.

I. Dispersión del polvo de la etapa E en la fase líquida acuosa de la etapa H.

Es evidente la formación de una suspensión sólida estabilizada por el agente gelificante en la fase acuosa (goma xantana u otros polisacáridos) a 25 °C como se muestra en la Figura 4.

Prueba preliminar

Solo con fines ilustrativos, se llevó a cabo una prueba preliminar de disolución de comprimidos convencionales obtenidos con la formulación objeto de la presente solicitud de patente, en forma sólida (i) y en forma líquida (ii), para demostrar las propiedades autoemulsionantes y gastroprotectoras reivindicadas en la patente antedicha.

Los comprimidos preparados como se describe en el Ejemplo 1 y la formulación líquida del Ejemplo 4 se preparan añadiendo a la matriz grasa de recubrimiento el indicador lipófilo clorofila de cobre, capaz de difundir y colorear el sistema acuoso circundante solo en caso de una emulsificación eficaz.

El polvo vehículo de clorofila de cobre se prepara de acuerdo con el método de preparación objeto de la presente invención, de acuerdo con las etapas I-VIII mencionadas, en que el indicador, insoluble en agua, se añade como si fuera el principio activo.

El polvo así obtenido se utilizó para preparar los comprimidos a base de clorofila, los cuales se sumergieron en una solución a pH 1,5 por ácido clorhídrico.

La solución se mantuvo con agitación magnética a una temperatura controlada termostáticamente de 37 °C durante 2 horas, para simular el ambiente gástrico.

5 Al final de las dos horas, parte del líquido se vertió en una solución alcalina a pH 8,0 por bicarbonato de sodio, junto con algunos comprimidos. Los comprimidos restantes se dejaron en la solución ácida, a modo de comparación.

Para reproducir el ambiente del duodeno, el líquido alcalino se complementa con el 5 % de ácido glicocólico, una sal biliar liberada a nivel entérico y presente en forma de sal de sodio para la emulsión de grasas.

10 La solución se mantiene con agitación magnética moderada durante 30 minutos, a una temperatura de 37 °C.

Las soluciones se inspeccionan de visualmente.

15 Como muestra en la imagen de la Figura 1, la solución ácida es clara, no muestra ningún signo del indicador en el líquido.

Los comprimidos también mantuvieron su forma, mostrando solo una mínima formación de polvo en la superficie, probablemente producida por la colisión de la barra de agitación magnética con el comprimido, pero sin fenómenos de descomposición o disolución.

20 La solución de la derecha, la que simula el ambiente alcalino del primer tracto entérico, es de color verde, indicando la descomposición del comprimido y la emulsificación completa del indicador lipófilo.

25 Por lo tanto, esta simple prueba preliminar muestra no solo la inercia del comprimido a la acción del ácido clorhídrico, sino también la emulsificación real de la preparación a pH alcalino, con una dispersión del principio activo (el indicador lipófilo clorofila de cobre) en el medio acuoso. Indirectamente, también se demuestra la efectiva compresibilidad del polvo y la posibilidad de obtener un comprimido a pesar del alto contenido en grasa de la formulación.

30 De manera análoga, también la suspensión líquida estable del Ejemplo 4 se convierte en una emulsión coloreada cuando entra en contacto con el líquido entérico simulado (SIF) a 37 °C.

35 Los polvos suspendidos en la formulación líquida del Ejemplo 4 retienen en su interior el principio activo, pero solo en un líquido que contenga sales biliares y que tenga un pH superior a 7,5, que es el pH al cual el palmitato de ascorbilo comienza a ionizarse, la suspensión se convierte en emulsión y hace que el principio activo esté disponible para la absorción solo a nivel intestinal. La emulsificación de dicho polvo también se produce en respuesta a las lipasas entéricas que escinden los glicéridos, aumentando así el poder tensioactivo del polvo.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n oral seleccionada entre:

- 5 (i) una forma s3lida, como un polvo comprimible o fluido que puede introducirse en c3psulas duras, o
(ii) una suspensi3n acuosa l3quida

que comprende:

- 10 • uno o m3s principios activos lip3filos y gastroirritantes,
• uno o m3s principios activos lip3filos y de sabor desagradable, o
• uno o m3s principios activos lip3filos gastroirritantes y de sabor desagradable, dispersos en una matriz grasa autoemulsionante y gastrorresistente (A), que a su vez comprende:
- 15 - mono y diglic3ridos de 3cidos grasos C12-C20,
- un 3ster de 3cido asc3rbico con un 3cido graso C 12-C20,

en donde dichos uno o m3s principios activos son l3quidos o s3lidos a temperatura ambiente y se dispersan en dicha matriz grasa autoemulsionante y gastrorresistente (A) con un procedimiento que consiste en las siguientes etapas:

- 20 a) mezclado en seco de la mezcla de mono y diglic3ridos de 3cidos grasos C12-C20, el 3ster de 3cido asc3rbico con un 3cido graso C12-C20 y los uno o m3s principios activos si son s3lidos,
b) fundici3n en caliente de la mezcla obtenida en la etapa a),
c) adici3n del principio activo a la masa en estado de fusi3n en caso de que dichos uno o m3s principios activos
25 sean l3quidos a temperatura ambiente.

2. Formulaci3n oral de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en donde, cuando dicha formulaci3n es de tipo (i), comprende una fase s3lida (B) que comprende polioles y/o az3cares, cuando es de tipo (ii) comprende una fase l3quida (B') que comprende agua y un pol3mero hidr3filo gelificante.

30 3. Formulaci3n oral de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o 2, en donde la matriz grasa autoemulsionante gastrorresistente (A) comprende del 0,1 % al 30 % en peso de mono y diglic3ridos de 3cidos grasos C12-C20, del 0,1 % al 30 % en peso de 3ster de 3cido asc3rbico con un 3cido graso C12-C20 en el peso total de la formulaci3n.

35 4. Formulaci3n de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la matriz grasa autoemulsionante gastrorresistente (A) contiene un emulsionante hidr3filo seleccionado entre aquellos con HLB>9.

5. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 4, en donde dicho emulsionante hidr3filo se selecciona entre un 3ster de polioxietilensorbit3n con un 3cido graso C12-C20, un 3ster de sacarosa con un 3cido graso C12-C20 o mezclas de los dos.

6. Formulaci3n de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en donde dicho emulsionante hidr3filo est3 presente en una cantidad comprendida entre el 0,1 % y el 10 % en peso basado en el peso total de la formulaci3n.

45 7. Formulaci3n oral s3lida de tipo (i) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde la fase s3lida (B) incluye polioles y/o az3cares seleccionados entre manitol, xilitol, sorbitol, isomaltitol, inositol, sacarosa, fructosa y dextrosa.

8. Formulaci3n oral s3lida de tipo (i) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde dichos polioles y/o az3cares est3n presentes en una cantidad que var3a del 10 % al 65 % en peso basado en el peso total de la formulaci3n s3lida (i).

9. Formulaci3n oral s3lida de tipo (i) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde tambi3n dicha fase s3lida (B) contiene un 3ster de 3cido asc3rbico con un 3cido graso C 12-C20.

55 10. Formulaci3n oral l3quida de tipo (ii) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el pol3mero hidr3filo gelificante se selecciona entre: goma xantana, hialuronato de sodio, goma guar, derivados de celulosa.

60 11. Formulaci3n oral l3quida de tipo (ii) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 y 10, en donde dicha fase l3quida (B') comprende glicerol.

12. Formulaci3n oral l3quida de tipo (ii) de acuerdo con la reivindicaci3n 10, en donde dicha fase l3quida comprende del 70 % al 99 % en peso de agua, del 0,05 % al 2 % en peso de un pol3mero hidr3filo gelificante y del 1 % al 10 % de glicerol.

65

13. Formulaci3n oral l3quida (ii) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 10-12, en donde cuando el principio activo tiene un sabor particularmente desagradable, antes de dispersarse en la fase acuosa (B'), la suspensi3n l3quida es en ocasiones una suspensi3n de un polvo que contiene la matriz grasa (A) as3 como los mismos polioles y/o az3cares utilizados para la preparaci3n de la formulaci3n s3lida (i) de la reivindicaci3n 2.
14. Formulaci3n oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dicho 3ster de 3cido asc3rbico con un 3cido graso C12-C20 es palmitato de ascorbilo.
15. Formulaci3n de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el principio activo poco hidrosoluble y/o gastroirritante y/o de sabor desagradable se selecciona preferentemente del grupo que consiste en: esteroides vegetales; *Boswellia serrata* E.S.; 3cidos grasos Omega-3; C3rcuma E.S.; resveratrol; vitaminas liposolubles (vitamina A, E, D3, K y sus vit3meros); palmitoiletanolamida; sulfato ferroso y otras sales ferrosas y sus asociaciones.
16. M3todo para la preparaci3n de la formulaci3n oral s3lida de tipo (i) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 14 y 15, que comprende las siguientes etapas:
- mezclado en seco de mono y diglic3ridos de 3cidos grasos C12-C20 y un 3ster de 3cido asc3rbico con un 3cido graso C12-C20 y el principio activo si este 3ltimo es s3lido a temperatura ambiente;
 - fundici3n en caliente de la mezcla grasa a la que se hace referencia en la etapa a) a una temperatura comprendida entre los 70 °C y 85 °C hasta obtener una masa grasa en estado de fusi3n;
 - adici3n de uno o m3s principios activos a la masa grasa en estado de fusi3n de la etapa b), si estos uno o m3s principios activos son l3quidos a temperatura ambiente;
 - proporci3n de una fase s3lida que comprende polioles y/o az3cares;
 - enfriamiento de la fase s3lida de la etapa d) a una temperatura entre los 5 °C y 10 °C;
 - uni3n de la masa grasa en estado de fusi3n de la etapa c) con la fase s3lida a la que se hace referencia en la etapa e), con agitaci3n, hasta la completa solidificaci3n por cristalizaci3n de la masa l3quida y la formaci3n simult3nea del polvo homog3neo.
17. M3todo para la preparaci3n de la formulaci3n oral l3quida de tipo (ii) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 10-12, 14 y 15, que comprende las siguientes etapas:
- mezclado en seco de mono y diglic3ridos de 3cidos grasos, un 3ster de 3cido asc3rbico con un 3cido graso C12-C20 y uno o m3s principios activos, si son s3lidos a temperatura ambiente;
 - fundici3n en caliente de la mezcla grasa a la que se hace referencia en la etapa a) a una temperatura comprendida entre los 70 °C y 85 °C hasta obtener una masa grasa en estado de fusi3n;
 - adici3n de uno o m3s principios activos a la masa grasa en estado de fusi3n de la etapa b) si dichos uno o m3s principios activos son l3quidos a temperatura ambiente;
 - proporci3n de una fase l3quida acuosa que comprende un pol3mero hidr3filo gelificante y opcionalmente glicerol;
 - enfriamiento de la fase l3quida acuosa de la etapa d) a una temperatura comprendida entre los 5 °C y 10 °C;
 - uni3n gota a gota, con agitaci3n, de la masa grasa en estado de fusi3n de la etapa c) con la fase l3quida acuosa de la etapa e) hasta la completa solidificaci3n de la masa grasa en estado de fusi3n y la formaci3n simult3nea de la suspensi3n.
18. M3todo para la preparaci3n de la formulaci3n l3quida (ii) de acuerdo con la reivindicaci3n 13, que comprende las siguientes etapas:
- mezclado en seco de mono y diglic3ridos de 3cidos grasos, un 3ster de 3cido asc3rbico con un 3cido graso C12-C20 y el principio activo si este 3ltimo es s3lido a temperatura ambiente;
 - fundici3n en caliente de la mezcla grasa a la que se hace referencia en la etapa a) a una temperatura comprendida entre los 70 °C y 85 °C hasta obtener una masa grasa en estado de fusi3n;
 - adici3n de un principio activo a la masa grasa en estado de fusi3n de la etapa b) si este 3ltimo es l3quido a temperatura ambiente;
 - uni3n de la masa en estado de fusi3n con el poliol y/o az3car enfriados a una temperatura comprendida entre los 5 °C y 10 °C,
 - dispersi3n del polvo en una fase l3quida acuosa que comprende un pol3mero hidr3filo gelificante y opcionalmente complementada con glicerol.
19. Formulaci3n de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la preparaci3n de suplementos alimenticios, alimentos para fines m3dicos especiales, alimentos funcionales, dispositivos m3dicos, medicamentos.

Fig. 1

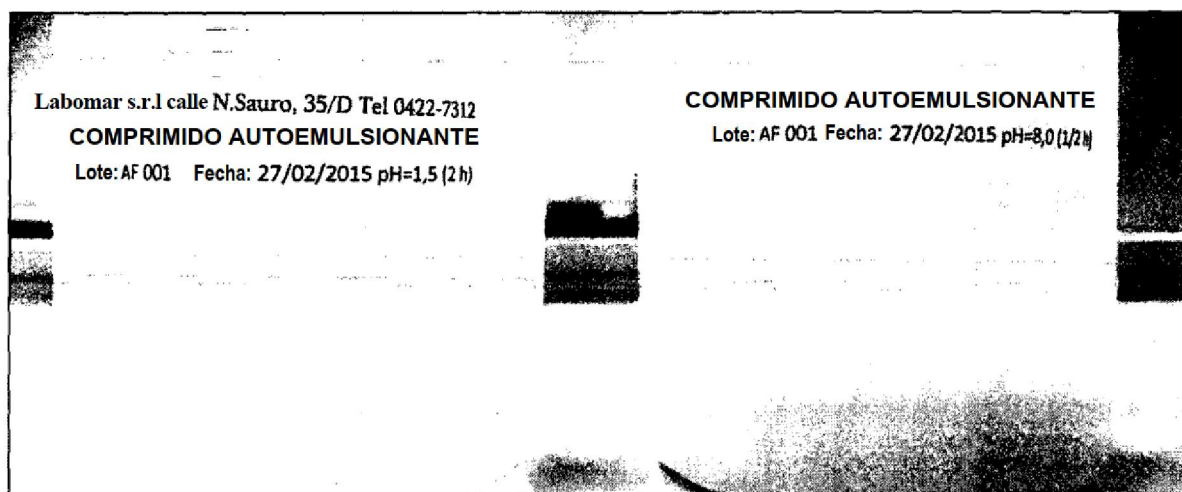


Fig. 2

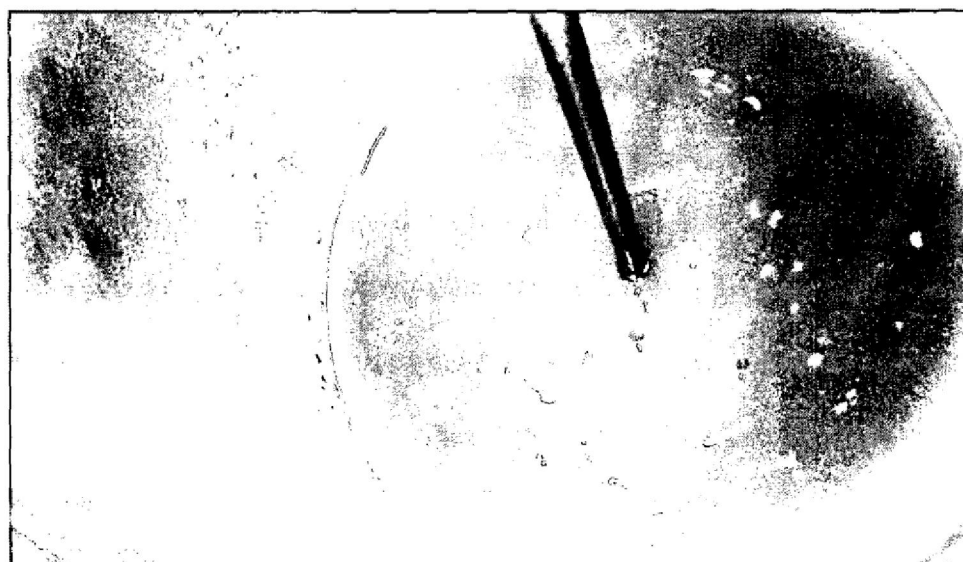


Fig. 3

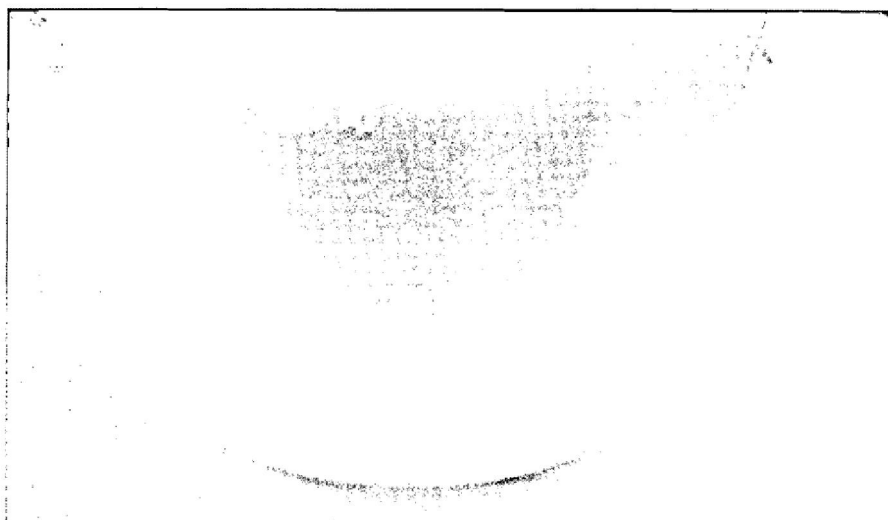


Fig. 4

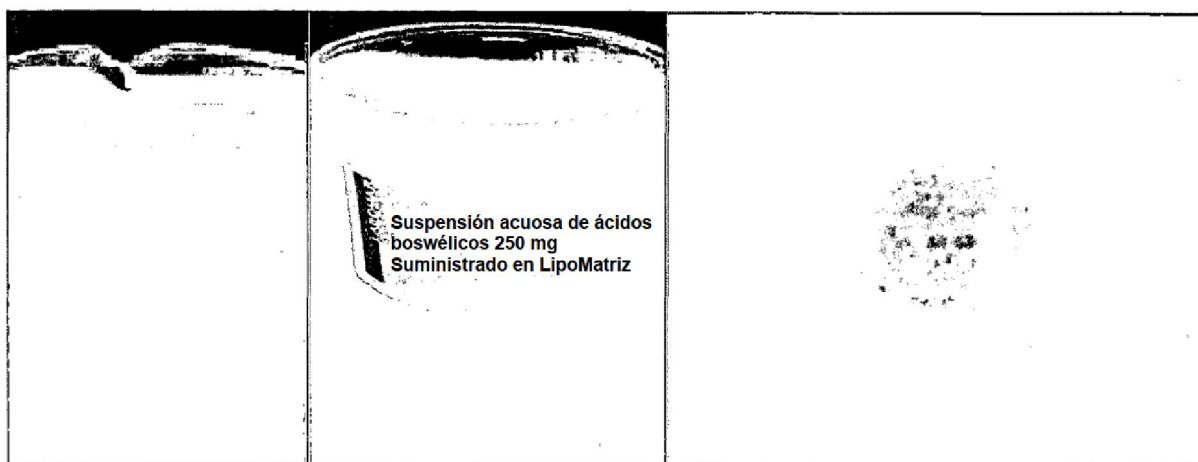


Fig. 5

