

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 877**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 31/365** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 1/12** (2006.01)  
**A61P 1/06** (2006.01)  
**A61P 39/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03814781 .5**  
96 Fecha de presentación: **15.12.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1572240**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

54 Título: **COMPOSICIONES, MÉTODOS Y KITS ÚTILES PARA ALIVIAR LOS EFECTOS SECUNDARIOS GASTROINTESTINALES DE LOS INHIBIDORES DE LIPASA.**

30 Prioridad:  
**17.12.2002 US 434156 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.02.2012**

73 Titular/es:  
**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY  
ONE PROCTER & GAMBLE PLAZA  
CINCINNATI, OHIO 45202, US**

72 Inventor/es:  
**JANDACEK, Ronald, James;  
FRANCIS, William, Randall;  
KELM, Gary, Robert y  
HIRD, Bryn**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 373 877 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

Composiciones, métodos y kits útiles para aliviar los efectos secundarios gastrointestinales de los inhibidores de lipasa.

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un agente para aumentar la rigidez de tipo estearato cálcico y un inhibidor de lipasa, en donde las composiciones son útiles para aumentar la rigidez de la grasa de la dieta no absorbida y el aceite presente en el tracto gastrointestinal, reduciendo con ello los efectos adversos gastrointestinales y la separación de dichas sustancias de la materia fecal. Esta invención se refiere de forma adicional a kits que comprenden las composiciones y métodos de uso de las composiciones y kits, y al uso  
10 de estearato cálcico en la fabricación de medicamentos para aumentar la rigidez de lípidos no digeridos en el tracto gastrointestinal.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una parte significativa de la población americana es considerada obesa, y una parte incluso mayor de esta población se considera que tiene sobrepeso. La obesidad también se considera un problema creciente en otros países industrializados y en países en vías de desarrollo donde grandes cantidades de personas se han acostumbrado a dietas con alto contenido calórico de influencia occidental. Se ha estimado que la obesidad contribuye al 50% de las enfermedades crónicas de las sociedades occidentales y es responsable de aproximadamente el 70% de las muertes prevenibles que se producen en los EE. UU. Los costes sanitarios asociados con la obesidad son considerables. Como resultado, el desarrollo de composiciones para perder peso es objeto de un importante interés comercial.

20 Entre los métodos para perder peso se incluye el uso de supresores del apetito, dietas hipocalóricas, regímenes basados en el ejercicio físico, inhibición de absorción de nutrientes de la dieta (por ejemplo, lípidos), procedimientos quirúrgicos y similares. Se ha desarrollado una variedad de composiciones para controlar el peso. Las características deseadas en dichos productos incluyen la falta de efectos adversos no deseables, alta eficacia, regímenes con dosificación adecuados y bajo coste. Los fármacos desarrollados para tratar la obesidad pueden tener efectos adversos no deseables, pueden ser accesibles únicamente bajo supervisión médica y pueden resultar relativamente costosos. Otros productos tales como los que tienen alto contenido en fibras pueden precisar dosis excesivamente grandes para ser eficaces.

Un método de inhibición de la absorción de lípidos de la dieta es inhibiendo la digestión y/o metabolismo de estos lípidos mediante la administración de un material no absorbible adecuado para unirse a los lípidos o secuestrarlos. Por ejemplo, la patente US-4.223.023, concedida a Furda el 16 de septiembre de 1980, describe la ingestión de quitosana para aglutinar ácidos grasos y evitar su utilización. De forma similar, US-5.453.282, concedida a Kanauchi y col., publicada el 26 de septiembre de 1995, describe agentes inhibidores de la absorción de lípidos de la dieta que comprenden una mezcla de quitosana y ácido ascórbico o una sal del mismo. Sin embargo, la eficacia de la quitosana en el aumento de la excreción de grasas es relativamente baja, requiriendo para hacerla eficaz como suplemento dietético para el control del peso dosis tan grandes que resultan impracticables, Lengsfeld y col., *Obesity Research*, vol. 7, Suppl. 1, noviembre de 1999). En US-4.432.968 concedida a Page y col., publicada el 21 de febrero de 1984, se describen determinadas partículas poliméricas que absorben grasas. También se describen polímeros que se unen a grasas en WO 99/34787, concedida a Mandeville y col., publicada el 15 de julio de 1999. De forma similar, US-3.980.968, concedida a Ingleman y col., publicada el 14 de septiembre de 1976, describe determinados polímeros de red (es decir, reticulados) que contienen grupos amino para unirse a ácidos biliares. Polímeros de poliuretano reticulado sólidos que forman un gel en presencia de agua y que son capaces de aglutinar colesterol y lípidos han sido descritos según la patente US-4.340.699, concedida a Grouiller el 20 de julio de 1982.

Otro método para inhibir la digestión y/o metabolismo de lípidos alimenticios es utilizar compuestos que inhiben la actividad de determinadas enzimas necesarias para la digestión de lípidos. Polímeros que inhiben la acción de lipasa pancreática se describen en las patentes US-3.923.976, concedida a Fields y Johnson el 2 de diciembre de 1975, y US-4.211.765, concedida a Johnson y Fields el 8 de julio de 1980. Sin embargo, la eficacia de estos materiales para inhibir la digestión de lípidos también es baja, medida por la excreción de grasas.

Otros inhibidores de la lipasa pueden reducir la digestión de grasa y aceite, causando con ello la eliminación de grasa no absorbida y de aceite a través de las heces. Ejemplos de inhibidores de la lipasa incluyen tetrahidrolipstatina (orlistat; XENICAL®) descrita en US-4.598.089, concedida a Hadvary y col., publicada el 1 de julio de 1986; inhibidores de la lipasa que incluyen 2-amino-4H-3,1-benzoxazin-4-ona y sus derivados descritos en WO 0040247 publicada el 13 de julio de 2000; 2-oxi-4H-3,1-benzoxazin-4-onas y sus derivados descritas en WO 0040569, publicada el 13 de julio de 2000; 2-tio-4H-3,1-benzoxazin-4-ona y sus derivados descrita en WO 0153278, publicada el 26 de julio 2001; teasaponina descrita en Han y col., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 25, págs. 1459 - 1464, 2001; alfa-quetoamidas de cadena larga descritas en Chiou y col., *Lipids*, vol. 36, págs. 535 - 542, 2001; extracto de Nomame Herba descrito en Yamamoto y col., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 24, págs. 758 - 764, 2000; alquilfosfonatos quirales descritos en Cavalier y col., *Chem. Phys. Lipids*, vol. 100, págs. 3 - 31, 1999; isómeros quirales de beta-lactona descritos en Tomoda y col., *Biochem.*

*Biophys. Res. Commun.*, vol. 265, págs. 536 - 540, 1999; y Pluronic L-101 descrito en Comai y col., *Int. J. Obes.*, vol. 4, págs. 33 - 42, 1980.

5 No obstante, el escape anal de aceite no digerido es un efecto adverso observado a menudo en sujetos tratados con dosis suficientemente grandes de inhibidores de lipasa para ser eficaces en el tratamiento de la obesidad. Se han descrito diversos enfoques para mejorar este efecto adverso. La combinación de un inhibidor de lipasa con cantidades considerables de fibra bruta insoluble en agua para aumentar la inhibición de la absorción de grasa se describe en US-5.447.953, concedida a Isler y col., publicada el 5 de septiembre de 1995 La combinación de un inhibidor de lipasa con determinados espesantes de calidad alimentaria poco fermentables, poco digeribles, hidrófilos, hidrocoloidales, o con emulsionantes para reducir el escape anal se describe en la patente WO 00/09122, concedida a Hug y col., publicada el 24 de febrero de 2000 De forma similar, la combinación de un inhibidor de lipasa con quitosana o un derivado o sal de la misma para reducir el escape anal se describe en US-6.030.953, concedida a Bailly y col., publicada el 29 de febrero de 2000. No obstante, a niveles de dosificación convenientes, la eficacia de dichos materiales para eliminar el escape anal es relativamente baja, tal como demuestran los niveles significativos de engrasado de piel oleosa en roedores.

10 En WO 02/098413 se describen mezclas eutécticas de olistato y sales de ácidos grasos, útiles para tratar la obesidad, pero no describe estearato cálcico.

15 Según se ha descrito anteriormente en la presente memoria, el uso de dosis eficaces de agentes que inhiben determinadas enzimas necesarias para la digestión y absorción de grasas y aceites puede producir síntomas significativos no deseables. Los materiales conocidos que secuestran o aglutinan lípidos alimenticios de forma típica tienen poca eficacia, requieren dosis excesivamente grandes para ser eficaces en la prevención o tratamiento de la obesidad o en el alivio de los efectos adversos asociados con ciertos fármacos, laxantes y sustitutos de grasa.

20 Por tanto, sería deseable desarrollar una composición útil para tratamientos como, por ejemplo, control de peso que: (1) sea adecuada para la ingesta; (2) tenga el mínimo posible de efectos adversos no deseables; (3) sea altamente eficaz; (4) tenga regímenes de dosificación cómodos; y (5) sea ampliamente aplicable a diversos lípidos, sustitutos de lípidos, y otras sustancias lipófilas.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden:

- (a) un agente para aumentar la rigidez de tipo estearato cálcico según se describe en la presente memoria; y
- 30 (b) un inhibidor de la lipasa;

en donde la relación del agente para aumentar la rigidez al inhibidor de lipasa, en peso, es de, al menos, 1:1 (por ejemplo, de 1:1 a 50:1).

35 En otra realización de la presente invención la invención se refiere al uso de estearato cálcico en la fabricación de un medicamento para aumentar la rigidez de sustancias lipófilas no digeridas presentes en el tracto gastrointestinal de un animal, cantidad eficaz del agente para aumentar la rigidez que debe administrarse al animal, así como a una cantidad segura y eficaz de un inhibidor de lipasa.

En la presente memoria se proporciona también un kit, comprendiendo el kit:

- (a) una primera composición que comprende estearato cálcico; y
- (b) una segunda composición que comprende un inhibidor de lipasa.

#### 40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A lo largo de esta descripción, se enumeran diversos documentos incluyendo, por ejemplo, publicaciones y patentes.

Todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso, salvo que se indique lo contrario. Todos los porcentajes y relaciones se calculan con respecto a la composición total, salvo que se indique lo contrario.

45 En la presente memoria se mencionan nombres comerciales para componentes que incluyen diferentes ingredientes utilizados en la presente invención. Los inventores de la presente invención no pretenden limitarse a materiales con un determinado nombre comercial. En las descripciones de la presente memoria se pueden sustituir y utilizar materiales equivalentes (*p. ej.*, aquellos obtenidos de una fuente diferente con un nombre o número de referencia diferentes).

En la presente memoria, cuando una variable, resto, grupo, o similiar cualesquiera aparezca en más de una ocasión en una variable o estructura cualquiera, su definición en cada ocasión es independiente de su definición en cualquier otra ocasión.

5 En la descripción de la invención se incluyen varias realizaciones y/o características individuales. Como resultará evidente para el técnico en la materia, puede realizarse cualquier combinación de estas realizaciones y características para obtener ejecuciones preferidas de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender, consistir prácticamente en o consistir en cualquiera de los elementos descritos en la presente memoria.

10 Aunque se han ilustrado y descrito varias realizaciones y características individuales de la presente invención, se pueden realizar diversos cambios y modificaciones sin por ello abandonar el ámbito de la invención. Como también resultará evidente, puede realizarse cualquier combinación de las realizaciones y características descritas en la anterior descripción para obtener realizaciones preferidas de la invención.

15 En la presente memoria, "alquenilo" es un radical de cadena hidrocarbonada no sustituida o sustituida que tiene de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono. Salvo que se indique lo contrario en la presente memoria (por ejemplo, con respecto al radical "R" descrito más adelante), los radicales alquenilo más preferidos tienen de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono y, con máxima preferencia, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los radicales alquenilo tienen, al menos, un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos no limitativos de radicales alquenilo incluyen vinilo, alilo y butenilo.

20 En la presente memoria, "alcoxi" es un radical oxigenado que tiene un sustituyente alquilo, alquenilo, o alquinilo, preferiblemente un sustituyente alquilo o alquenilo y, con máxima preferencia, un sustituyente alquilo. Ejemplos de radicales alcoxi incluyen -O-alquilo y -O-alquenilo. Un radical alcoxi puede ser sustituido o no sustituido.

25 En la presente memoria, "alquilo" es un radical de cadena hidrocarbonada no sustituido o sustituido que tiene de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono. Salvo que se indique lo contrario en la presente memoria (por ejemplo, con respecto al radical "R" descrito más adelante), los radicales alquilo más preferidos tienen de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y, con máxima preferencia, de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. Radicales alquilo preferidos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo y butilo.

30 En la presente memoria, "alquinilo" es un radical de cadena hidrocarbonada no sustituida o sustituida que tiene de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono. Salvo que se indique lo contrario en la presente memoria (por ejemplo, con respecto al radical "R" descrito más adelante), los radicales alquinilo más preferidos tienen de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono y, con máxima preferencia, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los radicales alquinilo tienen, al menos, un triple enlace carbono-carbono.

35 En la presente memoria, el término "animal" incluye animales vertebrados, incluidos mamíferos como, por ejemplo, humanos y animales de compañía (p. ej., gatos domésticos, perros, caballos, vacas, u otros animales similares) y, con máxima preferencia, humanos.

40 En la presente memoria, "heteroalquenilo" es un radical que comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos en donde los heteroátomos se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo; más preferiblemente, oxígeno, azufre y nitrógeno. Los radicales heteroalquenilo comprenden, al menos, un doble enlace carbono-carbono. Salvo que se indique lo contrario en la presente memoria, los radicales heteroalquenilo más preferidos tienen de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono y, con máxima preferencia, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los radicales heteroalquenilo pueden ser sustituidos o no sustituidos.

45 En la presente memoria, "heteroalquilo" es un radical que comprende, al menos, un átomo de carbono y uno o más heteroátomos en donde los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo; más preferiblemente, oxígeno, azufre y nitrógeno. Los radicales heteroalquilo no contienen ningún enlace carbono-carbono o triples enlaces carbono-carbono. Salvo que se indique lo contrario en la presente memoria, los radicales heteroalquilo más preferidos tienen de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono y, con máxima preferencia, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los radicales heteroalquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos.

50 En la presente memoria, "heteroalquinilo" es un radical que comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos en el que los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo; más preferiblemente, oxígeno, azufre y nitrógeno. Los radicales heteroalquinilo comprenden, al menos, un triple enlace carbono-carbono. Salvo que se indique lo contrario en la presente memoria, los radicales heteroalquinilo más preferidos tienen de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a

aproximadamente 8 átomos de carbono y, con máxima preferencia, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los radicales heteroalquínilo pueden ser sustituidos o no sustituidos.

En la presente memoria, una "sal" es un compuesto formado por neutralización, al menos parcial, de un ácido por parte de una base o neutralización, al menos parcial, de una base por parte de un ácido. Las sales pueden ser orgánicas o inorgánicas. En la técnica se conocen muchas de estas sales. Entre los ejemplos se incluye estearato sódico, carbonato cálcico e hidrocloreuro de octadecilamina.

En la presente memoria, salvo que se especifique de otro modo, el término "sustituido" en referencia a un grupo, porción, o similar, significa que tiene uno o más grupos sustituyentes colgantes seleccionados, independientemente entre sí, de alquilo, alquénilo, alcoxi, hidroxilo, oxo, nitro, amino, alquilamino, ciano, halo, carboxilo, alcoxiacilo (p. ej., carboetilo), tiol, imino, tioxi, e hidroxialquilo; preferiblemente alquilo, alquénilo, alcoxi, hidroxilo, oxo, nitro, amino, alquilamino y halo; más preferiblemente alquilo, alquénilo, alcoxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilamino y halo; aún más preferiblemente alquilo, y alcoxi y, con máxima preferencia, alcoxi.

En la presente memoria, el término "no sustituido" significa que no tiene sustituyentes.

En la presente memoria, el término "lípidos" se refiere a grasas, aceites, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, y similares.

En la presente memoria, los términos "sustancia lipófila", "compuesto lipófilo" y similares se refieren a cualquier material que es de carácter prácticamente no polar. Ejemplos no limitativos de tales materiales incluyen colesterol, pesticidas tales como DDT, tocoferol, terpenos y similares. Dichos materiales tendrán, de forma típica, un coeficiente de reparto octanol/agua superior a 1, medido según el método descrito en Hansch, C. y Leo, A. J., "Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology", John Wiley & Sons, New York (1979).

En la presente memoria, "farmacéuticamente aceptable" con respecto a un material dado significa que el material es adecuado para usar en el animal previsto para tratamiento sin riesgos indebidos en términos de seguridad para el animal. El experto en la técnica será capaz de determinar si un material dado es farmacéuticamente aceptable.

En la presente memoria, "cantidad segura y eficaz" de un material citado significa una cantidad de dicho material citado que es eficaz para presentar actividad biológica o de otro tipo, sin efectos adversos indebidos (como, por ejemplo, toxicidad, irritación, o respuesta alérgica), y de corresponderse con una relación ventaja / riesgo razonable cuando se usa según la presente invención. La "cantidad segura y eficaz" específica variará, obviamente, atendiendo a factores como, por ejemplo, la condición particular que se trate, la condición física del animal tratado, el tamaño y peso del animal tratado, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante (si existe), la forma de dosificación específica que deba ser utilizada, otros componentes de la composición y el régimen de dosificación deseado para la composición. El experto en la técnica será capaz de determinar cuál será la cantidad segura y eficaz.

#### Composiciones de la presente invención

La presente invención se refiere a composiciones adecuadas para una variedad de ventajas incluidas, por ejemplo, mejorar los efectos adversos no deseables asociados con compuestos como, por ejemplo, inhibidores de lipasa. En particular, una realización de la presente invención se refiere a composiciones que son adecuadas para la administración a un animal con el fin de aumentar la rigidez de una o más sustancias lipídicas presentes en el tracto gastrointestinal del animal, en donde la composición comprende una cantidad segura y eficaz de un agente para aumentar la rigidez de tipo estearato cálcico según se describe en la presente memoria. Según se usa a lo largo de toda la memoria, aumentar la rigidez de dichas sustancias lipófilas incluye aumentar la viscosidad de la sustancia in vivo, resultando en la formación de sólidos, semisólidos, pastas, geles, y similares, de modo que los efectos adversos mencionados anteriormente en la presente memoria se mejoran con la administración de la composición. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que las composiciones de la presente invención son útiles para inducir la formación de dichos materiales rigidizados, mejorando con ello los efectos adversos asociados con grasas no rigidizadas no digeridas, aceites, otros lípidos, u otras sustancias lipófilas, pudiendo incluir dichos efectos adversos escape anal, heces blandas, y similares.

#### El agente para aumentar la rigidez

El agente para aumentar la rigidez estearato cálcico tiene un punto de fusión completa de aproximadamente 33 °C o superior. Para los fines de la presente invención, el mencionado "punto de fusión completa" se refiere al punto de fusión al cual el agente para aumentar la rigidez se funde completamente, utilizando condiciones estándar muy conocidas para el experto en la técnica.

El agente para aumentar la rigidez está incluido preferiblemente en una composición descrita en la presente memoria a un nivel que es seguro y eficaz para el fin específico y para el animal que se está tratando. El experto en la técnica entenderá fácilmente estos niveles como tales. En una realización preferida de la presente invención las composiciones o kits comprenderán el agente para aumentar la rigidez en una relación de peso a inhibidor de

lipasa que se describe más adelante en la presente memoria (p. ej., en peso, preferiblemente, al menos 1:1 de agente para aumentar la rigidez a inhibidor de lipasa).

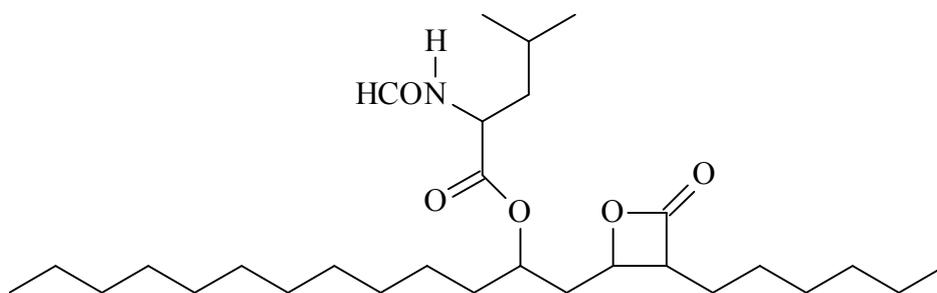
De forma adicional, una composición dada puede comprender, opcionalmente, al menos aproximadamente 0,1%, al menos aproximadamente 0,2%, al menos aproximadamente 0,5%, al menos aproximadamente 0,8% o, al menos, aproximadamente 1% o, al menos, aproximadamente 5% del agente para aumentar la rigidez, en peso de la composición. En otras composiciones preferidas, las composiciones pueden comprender, opcionalmente, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99%, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 0,8% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del agente para aumentar la rigidez, todo ello en peso de la composición. Dichos niveles de agente para aumentar la rigidez serán consistentes con las relaciones preferidas de agente para aumentar la rigidez a inhibidor de lipasa, según se describe más adelante en la presente memoria.

Como adyuvante para el agente para aumentar la rigidez, puede preferirse a menudo incluir en las composiciones una o más sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se ha descubierto que cuando el agente para aumentar la rigidez comprende un ácido graso, si las composiciones o kits además comprenden una sal farmacéuticamente aceptable, la sal puede formar *in situ* un material insoluble (este puede describirse, para una mayor simplicidad, como "jabón insoluble") con el ácido graso tras su ingesta. Dichos materiales insolubles, *formados in situ*, pueden además contribuir al aumento de la rigidez de las sustancias lipófilas presentes en el tracto gastrointestinal. Por tanto, una composición dada de la presente invención puede opcionalmente comprender una o más sales farmacéuticamente aceptables distintas del agente para aumentar la rigidez. Dichas sales serán bien conocidas para el experto en la técnica. Por ejemplo, determinadas sales incluirán carbonato cálcico, citrato cálcico, fosfato cálcico, cloruro cálcico, citrato-malato cálcico, carbonato magnésico, acetato de cinc, y similares. Cuando en una composición haya presente una sal, la composición puede opcionalmente comprender de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 70%, más preferiblemente de 1% a aproximadamente 60% y, con máxima preferencia, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% de la sal farmacéuticamente aceptable, todo ello en peso de la composición.

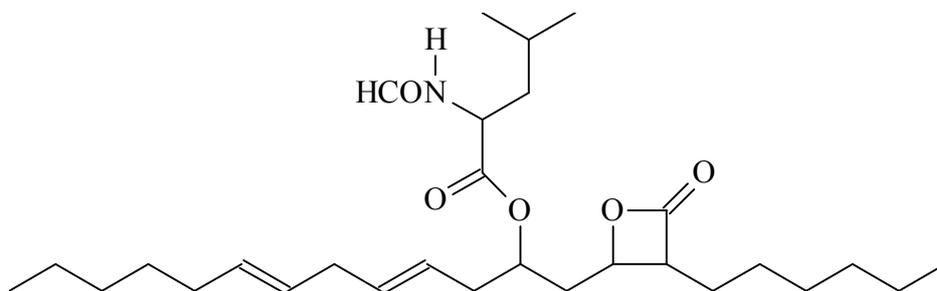
El inhibidor de lipasa

El inhibidor de lipasa utilizado en determinadas realizaciones de esta invención será fácilmente comprendido por el experto en la técnica. Por ejemplo, en las presentes composiciones se pueden incluir de forma opcional uno o más de entre diversos inhibidores de enzimas, o se pueden administrar de otro modo junto con las presentes composiciones (p. ej., simultáneamente con las presentes composiciones o en tiempos predeterminados con respecto a la administración de las composiciones).

Los inhibidores de lipasa producen de forma eficaz *in situ* grasa y/o aceite no digerido que puede disolver toxinas lipófilas y apresurar su eliminación del cuerpo. Dichos inhibidores de lipasa han demostrado ser útiles para el tratamiento o prevención de la obesidad, la diabetes de tipo II, u otras ventajas similares. Ejemplos de dichos compuestos incluyen tetrahidrolipstatina (orlistat; comercializado por F. Hoffman-La Roche Ltd, Basel, Suiza como el fármaco correspondiente a XENICAL®) y sus derivados (p. ej., lipstatina) descritos en US-4.598.089, concedida a Hadvary y *col.*, publicada el 1 de julio de 1986, incluida la tetrahidrolipstatina, que tiene la siguiente estructura:



e incluida también la lipstatina, que tiene la siguiente estructura:



Otros ejemplos no limitativos de inhibidores de lipasa incluyen la 2-amino-4H-3,1-benzoxazin-4-ona y sus derivados según se describe en la patente WO 00/40247, publicada el 13 de julio de 2000, 2-oxi-4H-3,1-benzoxazin-4-onas y sus derivados según se describe en WO 00/40569, publicada el 13 de julio de 2000, y la 2-tio-4H-3,1-benzoxazin-4-ona y sus derivados según se describe en WO 01/53278, publicada el 26 de julio de 2001. Estas incluirán de forma ventajosa ATL-962 y compuestos relacionados (Alizyme Therapeutics Limited) según se describe en US-6.624.161, así como otros inhibidores de lipasa según se describe en WO 00/40569.

En particular, ejemplos ilustrativos descritos en US-6.624.161 incluyen 2-etoxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-fenoxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(4-metoxifenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(4-metilfenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(2-cloroetoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-propoxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-fenoxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-propoxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(2-etilhexiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexiloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(2-etilhexiloxi)-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-etil-2-hexiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-deciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-tetradeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-pentadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-heptadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-octadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-etil-2-hexiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(3,7-dimetiloctiloxi)-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-[2-(2-hexiloxietoxi)]etoxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; (Z)-6-metil-2-(octadeca-9-eniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(10-fenildeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-etil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metoxi-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(4-fenoxifenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-doceciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-yodo-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-butil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(8-feniloctiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(4-fenilbutiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(12-fenildodeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; (Z)-6-metil-2-(octadeca-11-eniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(octadeca-11-iniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-[10-(tien-2-il)-deciloxi]-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 5-fluoro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 8-fluoro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-fluoro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-cloro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-ciclopropil-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-6-hidroxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-6-mercapto-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-amino-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-6-nitro-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-ciano-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-6-trifluorometil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-formil-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-acetamido-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-6-sulfo-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-7-trifluorometil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-7-hidroxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-amino-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-ciclopropil-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-cloro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-4H-pirido[2,3-d] [1,3]oxazin-4-ona; (E)-2-(hexadeca-5-eniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(2-naftiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(3-piridiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(2-pirroliloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(2-piperidinil-oxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-[6-(2-pirrol)il-hexiloxi]-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(14-cianotetradeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(14-nitrotetradeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(15-metoxipentadeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(15-fenilpentadeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(14-aminotetradeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(14-hidroxitetradeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(12-N-metilcarbamoildodeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-6,7-dimetil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 5-metil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-octil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-octil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(5-cloropentiloxi)-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2,2'-(1,16-hexadecilidenedioxi)-bis-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6,8-dimetil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(6-fenoxihexiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; y 6-metil-2-[6-(4-fenoxifenoxi)hexiloxi]-4H-3,1-benzoxazin-4-ona. De estos compuestos, los preferidos incluyen: 2-(4-metilfenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(4-clorofenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-fenoxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(2-etilhexiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexiloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(2-etilhexiloxi)-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-etil-2-hexiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-etil-2-hexiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-etil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metoxi-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-yodo-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-butil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(8-feniloctiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(4-fenilbutiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; y 5-metil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona. Otros compuestos preferidos incluyen: 2-deciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-tetradeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-pentadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-heptadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-octadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(3,7-dimetiloctiloxi)-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-[2-(2-hexiloxietoxi)etoxi]-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; (Z)-6-metil-2-(octadeca-9-eniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(10-fenildeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(4-fenoxifenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-dodeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(12-fenildodeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; (Z)-6-metil-2-(octadeca-11-eniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(octadeca-11-iniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-[10-(tien-2-il)-deciloxi]-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 7-octil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-octil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2-(5-cloropentiloxi)-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 2,2'-(1,16-hexadecilidenedioxi)-bis-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-(6-fenoxihexiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; y 6-metil-2-[6-(4-fenoxifenoxi)hexiloxi]-4H-3,1-benzoxazin-4-ona. Entre estos, los compuestos especialmente preferidos incluyen: 2-deciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; 6-metil-2-tetradeciloxi]-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; y 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona. Entre estos, es especialmente preferida la 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-

benzoxazin-4-ona. Como reconocerá el experto en la técnica, la totalidad de estos compuestos se ampliará incluyendo los tautómeros de los mismos, así como (aunque no de forma limitativa) las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, ésteres, amidas o precursores de fármacos correspondientes a los mismos.

5 Otros ejemplos no limitativos de inhibidores de lipasa incluyen la teasaponina descrita en Han y col., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 25, págs. 1459 - 1464, 2001; alfa-quetoamidas de cadena larga descritas en Chiou y col., *Lipids*, vol. 36, págs. 535 - 542, 2001; extracto de Nomame Herba descrito en Yamamoto y col., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 24, págs. 758-764, 2000; alquilfosfonatos quirales descritos en Cavalier y col. "Chem. Phys. Lipids," vol. 100, págs. 3-31, 1999; isómeros quirales de beta-lactona descritos en Tomoda y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 265, págs. 536-540, 1999, y Pluronic L-101 descrito en Comai y col., *Int. J. Obes.*, vol. 4, págs. 33 - 42, 1980.

10 Cuando se utiliza un inhibidor de lipasa, el inhibidor de lipasa se incluye preferiblemente en una composición dada a un nivel que es seguro y eficaz para el fin específico y animal que se esté tratando. El experto en la técnica entenderá fácilmente estos niveles como tales. En una realización preferida de la presente invención las composiciones o kits comprenderán el inhibidor de lipasa basado en una relación de peso con respecto al agente para aumentar la rigidez que se describe más adelante en la presente memoria (p. ej., en peso, preferiblemente, al menos, 4,5:1, expresado como relación de agente para aumentar la rigidez a inhibidor de lipasa).

15 De forma alternativa o de forma adicional, una composición dada puede opcionalmente comprender, al menos, aproximadamente 0,001%; al menos, aproximadamente 0,002%; al menos, aproximadamente 0,005%; al menos, aproximadamente 0,01%; al menos, aproximadamente 0,05% o, al menos, aproximadamente 0,1% del inhibidor de lipasa, en peso de la composición relevante. En otras composiciones preferidas, las composiciones pueden opcionalmente comprender de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 0,002% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 4%, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% o, de aproximadamente, 0,1% a aproximadamente 1% del inhibidor de lipasa, en peso de la composición. En realizaciones especialmente preferidas, cuando en una composición o kit se halle presente un inhibidor de lipasa, dichos niveles de inhibidor de lipasa serán consistentes con las relaciones preferidas de agente para aumentar la rigidez a inhibidor de lipasa, según se describe más adelante en la presente memoria.

La relación de agente para aumentar la rigidez a inhibidor de lipasa

20 En realizaciones preferidas de la presente invención las composiciones o kits comprenderán el agente para aumentar la rigidez e inhibidor de lipasa en una relación en peso de, al menos, 1:1 expresado como relación de agente para aumentar rigidez a inhibidor de lipasa. En realizaciones especialmente preferidas dichas relaciones serán consistentes con los niveles preferidos de agente para aumentar la rigidez e inhibidor de lipasa, respectivamente, descritos anteriormente en la presente memoria.

25 En otras realizaciones preferidas, la relación del agente para aumentar la rigidez al inhibidor de lipasa, en peso, es de, al menos 2:1; de forma alternativa, al menos 3:1; de forma alternativa, al menos 4:1; de forma alternativa, al menos 4,5:1; de forma alternativa, al menos 5:1; de forma alternativa, al menos 6:1; también, de forma alternativa, al menos 7:1 o también, de forma alternativa, al menos 8:1. En otras realizaciones preferidas, la relación del agente para aumentar la rigidez al inhibidor de lipasa, en peso, es de 1:1 a 100:1; de forma alternativa de 2:1 a 100:1; de forma alternativa de 3:1 a 100:1; de forma alternativa de 4:1 a 100:1; de forma alternativa de 4,5:1 a 100:1; de forma alternativa de 5:1 a 75:1; de forma alternativa de 6:1 a 50:1; de forma alternativa de 7:1 a 40:1 o también, de forma alternativa, de 8:1 a 30:1.

40 Kits de la presente invención

En determinadas realizaciones de la presente invención, el agente para aumentar la rigidez y el inhibidor de lipasa pueden formularse en composiciones que pueden dosificarse por separado, p. ej., como formas de dosificación aparte que se envasan conjuntamente, por ejemplo, en un dispositivo de confinamiento. Esta realización puede ser útil para simplificar la formulación o para dosificar de forma secuenciada un componente dado. Por tanto, como realización adicional de la presente invención, se proporcionan kits que comprenden:

- 45
- (a) una primera composición que comprende estearato cálcico; y
  - (b) una segunda composición que comprende un inhibidor de lipasa.

50 Como con cualquier diversidad de otros componentes opcionales, los kits pueden también opcionalmente comprender la espuma polimérica no digerible, no absorbible, de estructura celular abierta descrita más adelante en la presente memoria.

Como ejemplo especialmente preferido, dichos kits pueden incluir láminas blíster en las que cada lámina comprende la dosis diaria total de la composición que debe ser administrada por el usuario. Las láminas blíster pueden estar divididas en secciones, normalmente por medio de perforaciones en donde cada sección de dosis de la lámina blíster comprende una cantidad o dosis prescrita de la composición sola o, por ejemplo, con uno o más inhibidores

de lipasa integrados en la composición de la presente invención o completamente separados. Véase, p. ej., WO 9822072, publicada el 28 de mayo 1998.

Componentes opcionales y formas de las composiciones y kits de la presente invención

5 Las diversas composiciones descritas en la presente memoria pueden contener uno o más componentes opcionales adecuados para mejorar su utilidad con respecto a los tratamientos descritos en la presente memoria, por ejemplo, tratar las molestias gastrointestinales, tratar la urgencia fecal, tratar la obesidad, tratar la hiperlipidemia, tratar la diarrea, inhibir el escape anal, reducir los niveles de sustancias tóxicas (en, por ejemplo, el tracto gastrointestinal), reducir los niveles de colesterol en la sangre, inducir la sensación de saciedad, producir pérdida de peso, producir control del peso, tratar la diabetes de tipo II, retrasar el comienzo de la diabetes de tipo II, prevenir la diabetes de tipo II, y combinaciones de los mismos en un animal. Por ejemplo, diversos componentes opcionales pueden ayudar a mejorar la facilidad de formulación, la estabilidad, palatabilidad, aspecto, u otras características similares de la composición relevante.

Se usan técnicas de formulación estándar, como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

15 La composición se puede administrar de cualquier forma adecuada incluyendo, por ejemplo, una cápsula, pastilla, comprimido, pastilla masticable, suspensión, supositorio o similares. Por ejemplo, para elaborar una forma de dosificación adecuada se puede emplear cualquier método o proceso en donde se emplee un dispositivo mecánico para comprimir la espuma en formas sólidas, incluidas cápsulas y comprimidos, que utilizan aglutinantes y/o recubrimientos adecuados que son conocidos por el experto en la técnica. Los comprimidos pueden tratarse mediante compresión, trituración, recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar, recubrimiento pelicular o mediante compresión múltiple, y pueden contener aglutinantes, lubricantes, diluyentes, disgregantes, colorantes, aromatizantes, fluidificantes y agentes fusionantes adecuados. Las formas farmacéuticas líquidas orales incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, preparados efervescentes reconstituidos a partir de gránulos efervescentes, disolventes adecuados, conservantes, emulsionantes, agentes suspensores, diluyentes, edulcorantes, agentes fusionantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes adecuados, o similares.

20 Las composiciones administradas por vía oral también pueden incluir soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, elixires, tinturas, jarabes, y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para preparar estas composiciones son bien conocidos en la técnica. Los componentes de vehículos típicos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes suspensores típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, Avicel RC-591, goma de tragacanto y alginato sódico; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80, y los conservantes típicos incluyen metilparaben y benzoato sódico. Las composiciones líquidas orales pueden contener también uno o más componentes, tales como edulcorantes, agentes saborizantes o colorantes.

30 Estas composiciones también pueden recubrirse mediante métodos convencionales, de forma típica con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de forma que el compuesto de la invención es liberado en el tracto gastrointestinal cerca de la aplicación tópica deseada o en veces sucesivas para extender a lo largo del tiempo la acción deseada. Dichas formas farmacéuticas incluyen de forma típica, aunque no de forma limitativa, uno o más recubrimientos de acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, EUDRAGIT, ceras y goma laca.

40 Para todo lo anterior, por supuesto, los componentes descritos en la presente memoria pueden administrarse solos o como mezclas, y las composiciones pueden además incluir medicamentos o excipientes adicionales según se considere apropiado para el tratamiento o uso deseado.

45 Además de un componente dado según se describe en la presente memoria (p. ej., el agente para aumentar la rigidez o el inhibidor de lipasa), las composiciones de la presente invención pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", en la presente memoria, significa uno o más diluyentes de carga sólidos o líquidos compatibles o sustancias encapsulantes adecuadas para la administración a un animal. El término "compatible", en la presente memoria, significa que estos componentes opcionales son capaces de mezclarse con un componente descrito en la presente memoria (p. ej., el agente para aumentar la rigidez o el inhibidor de lipasa), y entre sí, de modo que no se producen interacciones que reduzcan sustancialmente la eficacia de la composición en situaciones de uso habitual. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser inerte o presentar ventajas funcionales propias.

50 En una realización preferida de la presente invención, las composiciones pueden incorporar una espuma polimérica de estructura celular abierta según WO 02/074343, publicada el 26 de septiembre de 2002. Por comodidad de uso, sin embargo, las espumas se describen más adelante en la presente memoria, utilizando las siguientes definiciones:

En la presente memoria, el término "absorber", haciendo referencia a un material dado, se refiere al proceso de transportar el material o los productos de degradación del material desde el lumen intestinal al enterocito, independientemente de si el

material es alterado químicamente o no o si es metabolizado o no. Por ejemplo, “absorción” de los siguientes materiales: grasas, aceites, ácidos grasos, jabones, monoglicéridos, triglicéridos, poliglicéridos, DDT, PCB, ésteres de tipo ftalato, dioxinas, tetracloruro de carbono, colesterol, y similares se refiere a su transporte a través de la pared intestinal. El término “absorbible” se refiere a un material que es capaz de ser transportado desde el lumen a través de la pared intestinal en su estado no modificado químicamente (p. ej., DDT) o tras ser modificado químicamente en el tracto gastrointestinal (p. ej., hidrólisis de grasas y aceites para formar ácidos grasos y monoacilglicerol). De forma similar, los términos “inabsorbible” y “no absorbible” se refieren a materiales que no pueden ser transportados desde el lumen intestinal al enterocito y que no pueden ser modificados químicamente en el tracto gastrointestinal en circunstancias normales para formar materiales absorbibles. Ejemplos de materiales “no absorbibles” o “que no pueden absorberse” incluyen, por ejemplo, los descritos en Miller y col., *Fundamental Applied Toxicology*, vol. 24, págs. 229 - 237, 1995; e inulina, descrita en Flamm y col., *Critical Rev. Food Science Nutrition*, vol. 41 (5), págs. 353 - 362, 2001.

En la presente memoria, el término “no digerible” significa que el material referenciado no es susceptible de degradación mediante la acción de enzimas digestivas.

En la presente memoria, el término “secuestrar”, utilizado con referencia a una espuma polimérica de células abiertas, significa que un material se mantiene dentro de los poros de la espuma polimérica mediante fuerzas capilares, absorción del material en el propio polímero (es decir, los puntales) y/o adsorción en la superficie del polímero.

Las espumas descritas en esta realización opcional son no digeribles y no absorbibles. Además, las espumas son de células abiertas. En la presente memoria, una espuma es “de células abiertas” si al menos aproximadamente 80% de las células de la estructura de espuma que tienen al menos un tamaño de 1  $\mu\text{m}$  están en comunicación no obstruida con al menos una célula adyacente. Dichas células tendrán aberturas intercelulares o “ventanas” que conectan una célula con otra dentro de la estructura de espuma.

Las células individuales de dichas espumas de células abiertas se pueden definir por una pluralidad de bandas ramificadas tridimensionales conectadas mutuamente. Las hebras individuales de material polimérico que conforman estas bandas ramificadas reciben en la presente memoria el nombre de “puntales”.

Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el tamaño de células de la espuma es importante para determinar la capacidad de la composición para dificultar la digestión de materiales secuestrados. Se cree que las espumas de células pequeñas secuestran materiales de forma más eficaz que las espumas de células grandes, impidiendo así la digestión por el fluido gástrico.

Con el fin de proporcionar un alto nivel de eficacia, es deseable que las espumas útiles en la presente invención tengan una gran capacidad para secuestrar o aglutinar materiales presentes en el tracto gastrointestinal. Para regímenes de dosificación adecuados, es deseable que la dosis eficaz ocupe un volumen relativamente pequeño en la ingestión. Así, es deseable que las espumas sean muy compresibles y suficientemente resilientes para permitir la reexpansión de la espuma en el tracto gastrointestinal después de largos periodos de almacenamiento en un estado muy comprimido. Cuanto más comprimida esté la espuma durante la ingestión, mayor será la posterior expansión de volumen de esa espuma en el tracto gastrointestinal y mayor será la eficacia en términos de capacidad de secuestro para un volumen dado de material ingerido. Un alto grado de compresibilidad permite una reducción de volumen y facilita la ingestión para proporcionar regímenes de dosificación adecuados.

Con el fin de proporcionar una gran capacidad y un alto grado de compresibilidad, la espuma debería tener un volumen vacío relativamente alto. Un volumen vacío alto es característico de espumas de baja densidad. La densidad de la espuma (es decir, en gramos de espuma por centímetro cúbico de volumen de espuma en aire) se especifica en la presente memoria con respecto a la sustancia seca en estado totalmente expandido sin ninguna presión de confinamiento. Para medir la densidad de la espuma se puede utilizar cualquier procedimiento gravimétrico adecuado que proporcione una determinación de masa de material de espuma sólido por unidad de volumen de estructura de espuma. Por ejemplo, el procedimiento gravimétrico ASTM descrito más detalladamente en US-5.387.207, Dyer y col., publicada el 7 de febrero de 1995, es un método que puede emplearse para la determinación de la densidad.

Las espumas pueden comprender cualquier material polimérico de entre una diversidad de posibles materiales poliméricos, con tal que dichas espumas sean no digeribles, no absorbibles y de estructura celular abierta, según se describe en la presente memoria. Ejemplos no limitativos de materiales poliméricos útiles incluyen celulosas, quitinas, quitosanas, esponjas naturales, esponjas sintéticas, acetato de polivinilo, poli(alcohol vinílico), poliuretanos, poliacrilatos, polimetacrilatos, materiales poliestirénicos, poliolefinas, copolímeros de los mismos, mezclas de los mismos, y similares. Las espumas sintéticas pueden prepararse mediante diversas técnicas bien conocidas para el experto en la técnica. Ejemplos de dichas técnicas incluyen el uso de agentes de soplado, agentes porógenos, separación de fase inducida térmicamente, separación de fase inducida sin disolvente, técnicas de dispersión, emulsiones, emulsiones inversas, y similares.

Espumas HIPE

Las espumas poliméricas preferidas útiles en la presente invención se preparan mediante polimerización de la fase oleosa de determinadas emulsiones de agua en aceite que tienen una relación entre fase acuosa y fase oleosa relativamente alta, conocidas en la técnica normalmente como "HIPE". En la presente memoria, un material de espuma polimérica que resulta de la polimerización de dichas emulsiones recibe en la presente memoria el nombre de "espuma HIPE". Las espumas HIPE comprenden una estructura de espuma polimérica no iónica, generalmente lipófila o anfifílica, flexible o semiflexible, de células abiertas interconectadas.

Las espumas HIPE útiles en la presente invención serán generalmente lipófilas o anfifílicas para facilitar que la espuma secuestre lípidos u otros materiales lipófilos en el tracto digestivo. Por ejemplo, las estructuras de espuma HIPE pueden hacerse lipófilas e hidrófilas (es decir, anfifílicas) mediante la presencia de tensioactivos y sales que permanecen en la estructura de la espuma tras la polimerización, o mediante tratamiento con agentes humectantes adecuados. De forma alternativa, los tensioactivos y sales pueden eliminarse de la estructura para hacer que la espuma HIPE se haga lipófila (pero hidrófoba). Las espumas lipófilas o anfifílicas son útiles para secuestrar sustancias lipófilas presentes en el tracto digestivo y/o para aumentar la rigidez de dichas sustancias para mitigar efectos no deseables como, por ejemplo, escape anal. Las espumas HIPE anfifílicas pueden también utilizarse para secuestrar líquidos acuosos de la dieta para mitigar efectos no deseables como, por ejemplo, la diarrea.

Cuando se utiliza, la espuma de estructura celular abierta se incluye preferiblemente en una composición dada a un nivel seguro y eficaz para el fin específico y animal que se esté tratando. Por ejemplo, las composiciones descritas en la presente memoria pueden comprender opcionalmente, al menos, aproximadamente 0,05%, al menos, aproximadamente 0,1%, al menos, aproximadamente 0,25%, al menos, aproximadamente 0,4% o, al menos, aproximadamente 0,5% o, al menos, aproximadamente 2,5% de la espuma de estructura celular abierta, en peso de la composición. En otras composiciones preferidas, las composiciones pueden comprender, opcionalmente, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 99%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 95% del agente para aumentar la rigidez, todo ello en peso de la composición.

#### Uso de la presente invención

En una realización, la presente invención se refiere al uso de estearato cálcico en la fabricación de un medicamento adecuado para la administración oral a un animal, con el fin de aumentar la rigidez de una o más sustancias lipófilas presentes en el tracto gastrointestinal del animal.

Las composiciones son, por lo tanto, útiles para la finalidad de aumentar la rigidez, o aumentar la viscosidad, de lípidos no digeridos, sustancias lipídicas no digeridas, toxinas, y/u otros materiales presentes en el tracto gastrointestinal. El uso de la presente invención requiere la administración de una composición a un animal (preferiblemente un mamífero y, con máxima preferencia, una persona). Aunque las composiciones pueden ser administradas en una variedad de formas que serán bien conocidas por el experto en la técnica, se prefiere la administración oral. La frecuencia de administración no está limitada. Sin embargo, las presentes composiciones se administran de forma típica sin una frecuencia o según sea necesario, o pueden ser administradas de manera más rutinaria de forma semanal, diaria o con una frecuencia mayor o menor. Por ejemplo, se puede administrar la composición con comidas o entre comidas, al menos una vez al día o, de forma alternativa, al menos de dos a tres veces al día.

En la presente memoria, el término "administrar" con respecto a una composición particular significa proporcionar la composición a un animal (incluyendo a uno mismo) y/o indicar, informar o aconsejar el uso de la composición para cualquier finalidad (preferiblemente, para una finalidad descrita en la presente memoria). Cuando la administración de una o más de las presentes composiciones o kits se indica, ordena o aconseja, dicha indicación puede ser aquella que informa al usuario que el uso de la composición puede proporcionar y/o proporcionará una o más de las ventajas descritas en la presente memoria. Ejemplos no limitativos de dicha instrucción o información se exponen en la presente memoria como parte de la descripción de los presentes kits.

La administración dirigida puede comprender, por ejemplo, indicaciones orales (p. ej., mediante instrucción oral de, por ejemplo, un médico, un profesional de la salud, un profesional o una organización de ventas y/o medios de comunicación de radio o televisión (es decir, un anuncio) o una instrucción escrita (p. ej., a través de indicaciones escritas, por ejemplo, de un médico u otro profesional de la salud (p. ej., recetas), un profesional o una organización de ventas (p. ej., a través de folletos comerciales, prospectos, u otros mecanismos de instrucción), medios escritos (p. ej., internet, correo electrónico u otros medios relacionados con el ordenador) y/o embalaje asociado con la composición (p. ej., una etiqueta presente en el envase que contiene la composición). En la presente memoria, el término "escrito" incluye descriptores a través de palabras, imágenes, símbolos y/u otros signos visibles. No es necesario que estas indicaciones utilicen las palabras concretas utilizadas en la presente memoria, sino que dentro del ámbito de esta invención se contempla el uso de palabras, imágenes, símbolos y similares que tengan un significado igual o similar.

Las presentes composiciones, y los diversos componentes incluidos en las composiciones, pueden administrarse según diversos niveles según comprenderá el experto en la técnica. De forma adicional, se han descrito anteriormente en la presente memoria niveles preferidos de los diversos componentes. De forma adicional o de forma alternativa, por ejemplo, el uso comprende administración a un animal de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de agente para aumentar la rigidez, por kilogramo de peso del animal, por dosis (por ejemplo, hasta tres veces al día). De forma adicional o de forma alternativa, también como ejemplo, para un humano que consuma una dieta de aproximadamente 600 gramos de comida al día (con respecto a la sustancia seca), una dosis útil de agente para aumentar la rigidez puede administrarse opcionalmente en intervalos de aproximadamente 0,01 gramos a aproximadamente 10 gramos al día, o de aproximadamente 0,1 gramos a aproximadamente 5 gramos al día, o de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 3 gramos al día. También, por ejemplo, el uso comprende la administración a un animal de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de lipasa, por kilogramo de peso del animal, por dosis (por ejemplo, hasta tres veces al día). De forma alternativa o de forma adicional, si se utiliza un inhibidor de lipasa, pueden administrarse de 0,002 gramos a aproximadamente 2 gramos al día, o de aproximadamente 0,01 gramos a aproximadamente 0,8 gramos al día, o de aproximadamente 0,06 gramos a aproximadamente 0,4 gramos al día. Cuando se administren dosis de una composición dada más de una vez al día, o con menos frecuencia, el experto en la materia será capaz de determinar una dosis apropiada.

Si se usa la espuma de estructura celular abierta opcional descrita anteriormente en la presente memoria, puede usarse cualquier cantidad segura y eficaz, pero las dosis muy bajas pueden no ser suficientemente eficaces y las dosis altas demasiado altas como para ser administradas cómodamente. Los regímenes de dosificación incluyen aquellos donde la dieta del animal comprende de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 2%, de forma alternativa de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 1% y de forma alternativa de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, de la espuma, en peso de la dieta con respecto a la sustancia seca. Por ejemplo, para una persona que consume una dieta de aproximadamente 600 gramos de alimentos al día (con respecto a la sustancia seca), una dosis útil comprendería de aproximadamente 0,12 gramos a aproximadamente 12 gramos, de forma alternativa de aproximadamente 0,18 gramos a aproximadamente 6 gramos y de forma alternativa de aproximadamente 0,6 gramos a aproximadamente 3 gramos, de espuma al día. De forma alternativa, la dosificación se puede calcular como porcentaje de lípido ingerido. Regímenes de dosificación útiles incluyen aquellos donde la espuma se administra en peso con respecto a lípidos ingeridos, por ejemplo, administrando la espuma en una cantidad que es de aproximadamente 0,15% a aproximadamente 15%, de forma alternativa de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 7% y de forma alternativa de aproximadamente 0,75% a aproximadamente 3,75%, del lípido ingerido, todo expresado en peso. Por ejemplo, para una persona que consume una dieta que comprende aproximadamente 80 gramos de lípido al día, una dosis útil comprendería de aproximadamente 0,12 gramos a aproximadamente 12 gramos, de forma alternativa de aproximadamente 0,16 gramos a aproximadamente 5,6 gramos y de forma alternativa de aproximadamente 0,6 gramos a aproximadamente 3 gramos, de espuma al día.

Se sobreentiende que estos intervalos de dosificación se incluyen únicamente a modo de ejemplo, y que la administración diaria puede ajustarse en función de diferentes factores. La dosis específica del componente a administrar, así como la duración del tratamiento, son independientes entre sí. La dosificación y el régimen de tratamiento dependerán también de factores como, por ejemplo, el compuesto específico usado, la indicación del tratamiento, la eficacia del compuesto, las características específicas del animal (como, por ejemplo, el peso, la edad, el sexo y la condición médica del animal), el cumplimiento del régimen de tratamiento, y la presencia y severidad de efectos adversos cualesquiera del tratamiento.

#### Ejemplos de la presente invención

Los siguientes son ejemplos de las composiciones, kits, y uso de la presente invención. Las composiciones se preparan utilizando procesos convencionales o, preferiblemente, los procesos descritos en la presente memoria. Los ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no está previsto en absoluto que limiten el ámbito de la misma.

#### Ejemplo 1

Se administró a grupos de ratas Sprague-Dawley macho (comercializadas por Harlan Labs, Indianapolis, EE. UU.) una composición, que era una composición alimenticia, que contenía 0,04% de orlistat, en peso de la composición, o la combinación de 0,04% de orlistat y 1%, 0,5%, ó 0,25% de estearato cálcico, todo ello en peso de la composición. El contenido en grasa de cada composición proporcionó 30% de la energía consumida por la rata. A otro grupo de ratas (también macho, Sprague Dawley, comercializadas por Harlan Labs, Indianapolis, EE. UU.) se administró las mismas composiciones alimenticias, pero sin el orlistat ni el estearato cálcico ("composiciones de control"). Todas las ratas consumieron sus composiciones respectivas *ad libitum* en el transcurso de 11 días.

En los días séptimo y undécimo de estos regímenes dietéticos el aspecto de cada rata fue evaluado por parte de asesores que desconocían la identidad de la composición consumida por las ratas. La separación de aceite con respecto al resto de materia fecal de cada rata se determinó mediante el uso de una escala que cuantificaba la fracción del pelo de las ratas recubierto con aceite de la dieta excretado. Un valor de "5" indicaba que

5 aproximadamente más del 90% del pelo de la rata evidenciaba presencia de aceite. Un valor de "1" indicaba que no había presencia visible de aceite en el pelo de la rata. Los valores intermedios de "2," "3," y "4" indicaban cobertura parcial del pelo de la rata, correspondiendo un valor de "2" a aproximadamente 10% de cobertura o menos, un valor de "3" a de aproximadamente más de 10% a aproximadamente 50% de cobertura, y un valor de "4" a de aproximadamente más de 50% a aproximadamente 90% de cobertura.

10 Las valoraciones demostraron que el valor promedio correspondiente al aspecto del pelo para las ratas que habían consumido la composición de control fue de "1." Para las ratas que recibieron la composición que contenía tanto orlistat como estearato cálcico el valor promedio correspondiente a la valoración del aspecto del pelo fue de "1,1," "1,2," y "1,4," para los niveles de estearato cálcico de 1%, 0,5%, y 0,25%, respectivamente. Para las ratas que recibieron la composición que contenía orlistat, pero no estearato cálcico, el valor promedio correspondiente al aspecto del pelo fue de "2,4."

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende:
  - a) estearato cálcico; y
  - b) un inhibidor de lipasa;
- 5 en donde la relación de estearato cálcico a inhibidor de lipasa, en peso, es de al menos 1:1.
2. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación del agente para aumentar la rigidez al inhibidor de lipasa, en peso, es de al menos 5:1.
3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos 0,001% de un inhibidor de lipasa seleccionado de 2-amino-4H-3,1-benzoxazin-4-onas; 2-oxi-4H-3,1-benzoxazin-4-onas; 2-tio-4H-3,1-benzoxazin-4-onas; tetrahidrolipstatinas; alquil-fosfonatos quirales; isómeros quirales de beta-lactona; y mezclas de los mismos.
- 10 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat.
5. Un kit que comprende:
  - 15 a) una primera composición que comprende estearato cálcico; y
  - b) una segunda composición que comprende un inhibidor de lipasa.
6. El kit de la reivindicación 5, en donde la relación del estearato cálcico al inhibidor de lipasa, en peso, es de al menos 1:1.
- 20 7. El uso de estearato cálcico en la fabricación de un medicamento para aumentar la rigidez o aumentar la viscosidad de lípidos no digeridos en el tracto gastrointestinal.