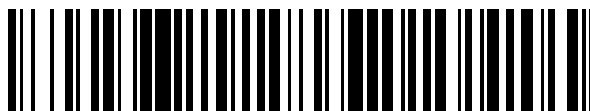


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 379**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 33/14** (2006.01)

**A61K 35/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2008** **E 08843692 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013** **EP 2194968**

54 Título: **Composición terapéutica aromatizada a base de arcilla**

30 Prioridad:

**13.08.2007 EP 07291005**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.09.2013**

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (50.0%)**  
**65, Quai Georges Gorse**  
**92100 Boulogne-Billancourt , FR y**  
**FIRMENICH SA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BARRA, JÉRÔME y**  
**LE HAZIF, DENIS**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 421 379 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

Composición terapéutica aromatizada a base de arcilla

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica aromatizada y que contiene una esmectita como principio activo.

- 5 Existe una composición terapéutica a base de esmectita denominada "diosmectita" y está comercializada con la marca Smecta®. Pero debido al gusto particular de la arcilla que puede disgustar a ciertos pacientes y a los niños en particular, existía por tanto el problema de encontrar una nueva composición aromatizada cuyo gusto fuera predominante con respecto al gusto de la arcilla. Para resolver este problema, el solicitante propone una nueva composición farmacéutica aromatizada, a base de esmectita y tal como se define más adelante.
- 10 La presente invención tiene por tanto por objeto una composición terapéutica aromatizada que contiene una arcilla como principio activo, y caracterizada porque
- la arcilla es una esmectita dioctaédrica; y
  - el aroma está encapsulado.
- 15 Una composición según la presente invención se puede utilizar para la prevención y/o el tratamiento de ciertas patologías tales como el tratamiento sintomático de los dolores asociados con las afecciones gastroduodenales y con los cólicos, las diarreas agudas y crónicas, la enfermedad celíaca.
- Las esmectitas representan una familia particular de arcilla en la que se encuentran especies dioctaédricas tales como la montmorillonita y la beidellita, y especies trioctaédricas tales como la hectorita y la saponita.
- 20 La arcilla utilizada según la invención es una esmectita dioctaédrica. Con preferencia, la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una beidellita o una estructura cristalográfica intermedia entre los dos polos cristalográficos: montmorillonita y beidellita. Esta estructura cristalográfica intermedia puede estar próxima al polo montmorillonita e incluso muy próxima al polo montmorillonita; igualmente puede estar próxima al polo beidellita e incluso muy próxima al polo beidellita. Con preferencia, una esmectita según la invención es una montmorillonita o una estructura intermedia próxima al polo montmorillonita, y de manera muy preferente muy próxima al polo montmorillonita.
- 25 De manera igualmente preferente, la arcilla utilizada es la esmectita denominada "diosmectita" y comercializada con la marca Smecta®.
- La composición terapéutica según la presente invención comprende "un compuesto o una composición aromatizados", denominados "aroma". El término "aroma" tal como se utiliza en la presente solicitud cubre los compuestos o composiciones aromatizados utilizados habitualmente en la industria alimentaria, ya sean de origen natural o sintético. Comprende los compuestos solos o en mezclas.
- 30 Se pueden encontrar ejemplos específicos de tales compuestos en la bibliografía, como por ejemplo en Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 1975, CRC Press; Synthetic Food adjuncts, 1947, M. B. Jacobs, editado por Van Nostrand; o Perfume and Flavor Chemicals, 1969, S. Arctander, Montclair, New Jersey (USA).
- 35 Estos compuestos son bien conocidos por los expertos en el campo de los productos de consumo aromatizados o perfumados, es decir de los productos de consumo tradicionalmente aromatizados a los que se ha aportado un perfume, un aroma o un gusto, o de los productos de consumo cuyo gusto ha sido modificado.
- De manera preferente, el aroma es un líquido hidrófobo, soluble en los disolventes orgánicos pero sólo muy poco soluble en agua.
- 40 De manera muy preferente, el aroma se caracteriza por un parámetro de solubilidad de Hildebrand  $\delta$  inferior a 30 MPa<sup>1/2</sup>. La incompatibilidad con el agua de la mayor parte de los aromas y perfumes puede ser expresada de hecho por medio del parámetro de solubilidad de Hildebrand que es en general inferior a 25 MPa<sup>1/2</sup> mientras que el mismo parámetro para el agua es de 48 MPa<sup>1/2</sup> y para los alcanos de 15-16 MPa<sup>1/2</sup>. Este parámetro proporciona una escala de polaridad útil correlacionada con una densidad de energía cohesiva de las moléculas. Para que se produzca una mezcla espontánea, se debe mantener en el mínimo la diferencia de solubilidad de las moléculas a mezclar. El
- 45 manual de los parámetros de solubilidad (Handbook of Solubility Parameters, A. F. M. Barton, CRC Press, Boca Raton, 1991) da una lista de valores de  $\delta$  para un gran número de productos químicos pero también los métodos recomendados de contribución de grupos que permiten calcular los valores  $\delta$  para estructuras químicas complejas.
- Con preferencia igualmente, el aroma está bajo forma líquida, volátil o lábil, con un log P comprendido en la horquilla de -2 a 7, y de manera muy preferente, de 2 a 6.
- 50 De manera preferente igualmente, una composición según la presente invención comprende, como aroma, extractos naturales, aceites esenciales o una mezcla de estos últimos.

Como aroma apropiado, se pueden citar los aromas tradicionales tales como regaliz, frutas exóticas, frutos rojos, los extractos de cítricos tales como limón (verde, amarillo), naranja, pomelo, o los aceites de mandarina o café, té, menta, cacao, vainilla/caramelo o los aceites esenciales de hierbas y de especias, o más aún los aromas denominados "modernos" tales como coca, té verde, crema quemada.

- 5 Con preferencia, una composición según la invención comprende al menos un aroma encapsulado diferente de la vainilla.

Los aromas se escogen con preferencia entre los perfumes tradicionales tales como regaliz, frutas exóticas, frutos rojos, extractos de cítricos, vainilla/caramelo/chocolate pero igualmente entre los perfumes denominados "modernos" tales como coca, té verde, crema quemada.

- 10 Con preferencia, el aroma se escoge entre los aromas vainilla/caramelo/chocolate y extractos de cítricos y de manera muy preferente, vainilla/caramelo/chocolate y naranja, limón, pomelo o clementina.

Con preferencia igualmente, el aroma es una mezcla de aromas, y de manera muy preferente una mezcla de aromas de vainilla y naranja.

- 15 El aroma se puede mezclar con disolventes, adyuvantes, aditivos y/o otros ingredientes, por ejemplo los utilizados habitualmente en la industria de los aromas y/o de alimentación.

El aroma según la presente invención se encapsula con preferencia en una matriz vítrea (matriz de encapsulación) de hidrato o hidratos de carbono.

- 20 Como constituyente o constituyentes de la matriz de encapsulación, se puede utilizar todo azúcar o derivado del azúcar que se puede transformar por técnicas de extrusión con el fin de formar un sólido extruido seco. Los ejemplos particulares de constituyentes apropiados se pueden escoger entre los productos siguientes: sacarosa, glucosa, lactosa, levulosa, fructosa, maltosa, ribosa, dextrosa, isomalt, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, maltitol, pentatol, arabinosa, pentosa, xilosa, galactosa, hidrolizados de almidón hidrogenado, maltodextrina, Stabilite (nombre comercial; origen: SPI Polyols, USA), agar-agar, carragenano, otras gomas, polidextrina y los derivados y mezclas de estos últimos.

- 25 Con preferencia, se utilizan la maltodextrina o las mezclas de maltodextrina y de al menos un producto escogido entre: sacarosa, glucosa, lactosa, levulosa, maltosa, fructosa, isomalt, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado. De manera muy preferente, la matriz está constituida por maltodextrina o mezcla de maltodextrina y de al menos un producto escogido entre: sacarosa, maltosa, isomalt, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado. De manera muy preferente igualmente, la matriz está constituida por maltodextrina y sacarosa.

- 30 Con preferencia, la maltodextrina tiene un equivalente de dextrosa (DE, equivalente de dextrosa) superior a 5 e inferior a 20.

Se pueden añadir a la mezcla si es necesario un emulsionante tal como la lecitina, y/o un plastificante, típicamente agua.

- 35 El producto o la composición aromatizados según la invención, que son extruidos, se pueden preparar por cualquier método estándar. Por ejemplo, los procedimientos descritos en las patentes US 4,610,890 y US 4,707,367, cuyo contenido se incorpora como referencia, son apropiados para proporcionar aromas encapsulados tales como los utilizados en la presente invención.

- 40 Con preferencia igualmente, el aroma está presente en una proporción de al menos el 10 % en peso expresado en materia seca, con respecto al peso total (expresado en materia seca) de la matriz de encapsulación, y con preferencia en una proporción comprendida entre 15 y 35 %.

Una composición según la invención comprende con preferencia de 70 a 90 % en peso de principio activo, y de manera muy preferente de 75 a 85 %, con respecto al peso total de la composición.

- 45 De manera preferente igualmente, una composición según la invención comprende de 0,1 a 3 % en peso de aroma encapsulado con respecto al peso total de la composición, y muy preferentemente de 0,3 a 2,5 %. De manera muy preferente igualmente, una composición según la invención comprende de 0,5 a 2 % en peso de aroma encapsulado con respecto al peso total de la composición.

- 50 Una composición terapéutica según la presente invención se puede presentar en diferentes formas sólidas como por ejemplo polvos, gránulos, comprimidos o cápsulas. Los soportes sólidos apropiados pueden ser, por ejemplo, talco, azúcares, lactosa, dextrina, gelatina, celulosa y sus ésteres.

En una composición terapéutica según la presente invención, se pueden encontrar igualmente otros aditivos tales como agentes colorantes, edulcorantes, lubricantes, deslizantes. Una composición según la presente invención puede contener igualmente minerales.

5 El agente o agentes colorantes utilizados según la presente invención pueden ser todo tipo de colorantes habitualmente utilizados en la industria alimentaria y/o en la industria farmacéutica. Entre los agentes edulcorantes, se pueden citar por ejemplo la sacarina, el aspartamo, la maltodextrina, los monosacáridos tales como fructosa o glucosa, los disacáridos tales como sacarosa. Entre los agentes lubricantes, se puede citar por ejemplo el talco. Entre los agentes deslizantes, se puede citar la sacarosa.

10 El aporte en minerales puede consistir por ejemplo en la adición de sales metálicas tales como sales de aluminio o de magnesio tales como el hidróxido de aluminio, el carbonato de magnesio.

El modo de administración de una composición según la invención será elegido, entre otros, en función de su forma galénica y de la patología a tratar. Con preferencia, la composición tal como se ha definido anteriormente se administrará por vía oral.

15 La dosis de administración diaria será la dosis habitual recomendada para este producto. En el caso particular de la esmectita denominada "diosmectita", se puede administrar a una dosis diaria máxima de 18 g/día.

A menos que sean definidos de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que habitualmente es entendido por un especialista normal en el campo al que pertenece esta invención.

### Parte experimental

Ejemplo 1: Preparación de un aroma (aceite) de naranja encapsulado

20 Se prepara un jarabe a partir de maltodextrina, sacarosa, agua y aroma. Se calienta entonces la mezcla hasta 123 °C para reducir la tasa de humedad del jarabe. A continuación, se mezcla el emulsionante con el jarabe concentrado en condiciones de cizallamiento fuertes para formar una masa fundida uniforme. La masa fundida se somete entonces a extrusión bajo una presión de  $2 \times 10^5$  Pa a través de una placa de matriz de extrusión con agujeros de 0,8 mm de diámetro en un disolvente frío con el fin de refrescar y romper los extruidos.

| Ingredientes                                                 | en gramos (g) | % de materia seca |
|--------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|
| Maltodextrina 18DE                                           | 1505          | 44,55             |
| Sacarosa                                                     | 1505          | 44,55             |
| Aceite de naranjas de Valencia exprimido en frío             | 350           | 10,36             |
| Lecitina de soja <sup>1)</sup>                               | 18            | 0,54              |
| Agua                                                         | 400           | -                 |
| Total                                                        |               | 100,00            |
| <sup>1)</sup> origen: Central Soya, Fort Wayne, Indiana, USA |               |                   |

25

Ejemplo 2: Preparación de un aroma de vainilla encapsulado

Se reproduce el ejemplo 1 utilizando un extracto de vainilla (de Firmenich) en lugar del aroma de naranja.

Ejemplo 3: Preparación de un aroma de caramelo encapsulado

Se reproduce el ejemplo 1 utilizando un extracto de caramelo (de Firmenich) en lugar del aroma de naranja.

30 Ejemplo 4: Preparación de una composición terapéutica aromatizada

Las composiciones que siguen se preparan mezclando conjuntamente, suavemente, todos los ingredientes en las proporciones indicadas, hasta que se dispersen de modo homogéneo. En la tabla que sigue, todas las cantidades están expresadas en mg.

| Ingredientes                                                                                                                                   | Ejemplo 4a | Ejemplo 4b | Ejemplo 4c |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Dioesmectita                                                                                                                                   | 3000       | 3000       | 3000       |
| Aroma encapsulado de naranja (aroma preparado según el ejemplo 1) <sup>1</sup>                                                                 | -          | -          | 10         |
| Aroma encapsulado de vainilla (aroma preparado según el ejemplo 2) <sup>2</sup>                                                                | 50         | 50         | 50         |
| Aroma encapsulado de caramelo® (aroma preparado según el ejemplo 3) <sup>3</sup>                                                               | 10         | -          | -          |
| Sacarina soluble + glucosa hidratada                                                                                                           | 700        | 710        | 700        |
| Agua                                                                                                                                           | 100        | 100        | 100        |
| <sup>1</sup> de Firmenich, ref. 501289 TD 0990B; <sup>2</sup> de Firmenich, ref. 501465 TD1591; <sup>3</sup> de Firmenich, ref. 501403 TD 1094 |            |            |            |

#### Ejemplo 5: Estabilidad de una composición según la invención

5 Siendo la arcilla por naturaleza un producto estable, la estabilidad de una composición según la invención se mide a la vez a nivel de las características organolépticas del aroma y de su inercia con respecto a la arcilla.

La estabilidad de las características organolépticas del aroma es comprobada por probadores (panel de 7 expertos) sobre la base de numerosos criterios (azucarado, afrutado, ácido, amargo,...) para una duración de al menos 6 meses.

10 Por otro lado se comprueba que el aroma no presenta ninguna degradación en presencia de la arcilla para este mismo período.

## REIVINDICACIONES

1. Composición terapéutica aromatizada que contiene una arcilla como principio activo, y caracterizada porque  
-la arcilla es una esmectita dioctaédrica; y  
-el aroma está encapsulado.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una beidellita o una estructura cristalográfica intermedia entre los dos polos cristaloquímicos: montmorillonita y beidellita.
3. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una estructura cristalográfica intermedia próxima al polo montmorillonita.
- 10 4. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una estructura cristalográfica intermedia muy próxima al polo montmorillonita.
5. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la esmectita dioctaédrica es la esmectita denominada "diosmectita".
- 15 6. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma es un líquido hidrófobo.
7. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma presenta un parámetro de solubilidad de Hildebrand inferior a  $30 \text{ MPa}^{1/2}$ .
8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el aroma está en forma líquida con un log P comprendido en la horquilla de -2 a 7.
- 20 9. Composición según la reivindicación precedente, caracterizada porque el aroma presenta un log P comprendido en la horquilla de 2 a 6.
10. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma es un extracto natural, un aceite esencial o una mezcla de estos últimos.
- 25 11. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende al menos un aroma encapsulado diferente de la vainilla.
12. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma se escoge entre los perfumes siguientes: regaliz, frutas exóticas, frutos rojos, extractos de cítricos, vainilla, caramelo, chocolate, coca, té verde, crema quemada.
- 30 13. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma se escoge entre los perfumes siguientes: vainilla, caramelo, chocolate y extractos de cítricos.
14. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma se escoge entre los perfumes siguientes: vainilla, caramelo, chocolate, naranja, limón, pomelo y clementina.
15. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma es una mezcla de aromas.
- 35 16. Composición según la reivindicación precedente, caracterizada porque el aroma es una mezcla de aromas de vainilla y de naranja.
17. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma está encapsulado en una matriz vítrea de hidrato o hidratos de carbono.
- 40 18. Composición según la reivindicación precedente, caracterizada porque la matriz está constituida por maltodextrina o mezcla de maltodextrina y al menos un producto escogido entre: sacarosa, glucosa, lactosa, levulosa, maltosa, fructosa, isomalt, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado.
19. Composición según una de las reivindicaciones 17 a 18, caracterizada porque la matriz está constituida por maltodextrina o mezcla de maltodextrina y al menos un producto escogido entre: sacarosa, maltosa, isomalt, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado.
- 45 20. Composición según una de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizada porque la matriz está constituida por maltodextrina y sacarosa.

21. Composición según una de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizada porque la maltodextrina tiene un equivalente de dextrosa superior a 5 e inferior a 20.
- 5 22. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma está presente en una proporción de al menos el 10 % en peso expresado en materia seca, con respecto al peso total (expresado en materia seca) de la matriz de encapsulación.
23. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el aroma está presente en una proporción comprendida entre 15 y 35 % en peso expresado en materia seca, con respecto al peso total (expresado en materia seca) de la matriz de encapsulación.
- 10 24. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende de 70 a 90 % en peso de principio activo.
25. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende de 75 a 85 % en peso de principio activo.
26. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende de 0,1 a 3 % en peso de aroma encapsulado.
- 15 27. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende de 0,3 a 2,5 % en peso de aroma encapsulado.
28. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende de 0,5 a 2 % en peso de aroma encapsulado.