

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 340**

21 Número de solicitud: 201231993

51 Int. Cl.:

A61K 31/785 (2006.01)

A61K 31/795 (2006.01)

A61K 36/68 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

21.12.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

25.06.2014

71 Solicitantes:

**LABORATORIOS RUBIÓ, S.A. (100.0%)
C/ Industria, 29 - Pol. Ind. Comte de Sert
08755 Castellbisbal (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**FÁBREGAS VIDAL, José Luis y
RUIZ XIVILLÉ, Núria**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

54 Título: **Composición farmacéutica oral para fármacos de elevada posología**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral para fármacos de elevada posología, concretamente, resinas de intercambio iónico y laxantes formadores de volumen. Dicha composición comprende la combinación de un componente oleoso líquido y un agente texturizador, que confiere a la composición unas buenas propiedades organolépticas que permiten la ingestión de fármacos de elevada posología sin los problemas habituales asociados a su mala palatabilidad. La invención también se refiere a un procedimiento para preparar dicha composición y a su uso para el tratamiento de diversas patologías.

ES 2 471 340 A1

DESCRIPCION

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL PARA FÁRMACOS DE ELEVADA POSOLOGÍA

5 **Campo de la técnica**

La presente invención pertenece al campo de las composiciones farmacéuticas, y más concretamente se refiere a una composición farmacéutica oral que es adecuada para la administración de ciertos principios activos que deben tomarse en dosis elevadas, para solventar los problemas de su mala palatabilidad.

10

Estado de la técnica anterior

Existen determinados fármacos que, para poder ejercer su efecto terapéutico de forma adecuada, deben tomarse en unas dosis considerablemente elevadas, que son comparativamente muy superiores a las de la mayoría de principios activos.

15

Entre este tipo de fármacos de elevada posología destacan principalmente las resinas de intercambio iónico y los laxantes formadores de volumen.

20

Dichos fármacos generan una problemática significativa de cara a preparar formas de dosificación adecuadas. Las formas de dosificación oral más habituales, como comprimidos o cápsulas, en general, no resultan satisfactorias, puesto que requieren tomar múltiples unidades para alcanzar la dosis efectiva, lo que resulta poco práctico y dificulta el cumplimiento terapéutico y, para los principios activos de mayor posología, resultan inaceptables.

25

Frecuentemente estos fármacos se administran en forma de polvo o granulados, que deben tomarse habitualmente acompañados de agua u otros líquidos, o juntamente con la comida. Estas formas de administración también tienen inconvenientes, principalmente porque dichos fármacos presentan frecuentemente problemas de mala palatabilidad, derivados de su textura arenosa, y mal sabor.

30

Otro inconveniente de las formas en polvo o granuladas es que, en la práctica, requieren tomar importantes cantidades de agua para ayudar a ingerir todo el principio activo. Esto resulta contraindicado para los pacientes afectados de determinadas patologías, en

particular para pacientes con afectaciones nefrológicas, que son los normalmente afectados por hiperpotasemia y que requieren el tratamiento con resinas de poliestireno sulfonato.

5 En el estado de la técnica se han descrito un número considerable de formulaciones con el propósito de solventar los inconvenientes mencionados. Algunas de ellas se basan en incorporar dichos principios activos en composiciones sólidas, con una base de cereales, en forma de complementos nutricionales, como barritas o galletas, tal como se describe, por ejemplo, en los documentos EP-A-0347014, US5695749 y EP-A-0492235 para composiciones de colestiramina, o en los documentos EP-A-0309029 o EP-A-0387933 para
10 composiciones de *psyllium*. Sin embargo, este tipo de composiciones pueden resultar complejas de preparar, no se adaptan a todos los principios activos, ni son fácilmente ingeribles por parte de todos los grupos de pacientes.

Se han descrito así mismo composiciones de consistencia blanda, semisólida, que
15 incorporan principios activos de alta posología, en las que se intenta remediar la mala palatabilidad combinándolos con productos alimentarios de consistencia pastosa que contienen, en general, una alta proporción de azúcares, como se describe, por ejemplo, en la patente US5258181, en donde se combina la fibra *psyllium* con pasta de cacahuete, o en la solicitud de patente WO-A-92/08367, en donde se combina el *psyllium* con pasta de
20 almendras.

Alternativamente, en la solicitud de patente europea EP-A-1004310, se describen formulaciones en forma de gel apropiadas para la administración de resinas de intercambio iónico como, por ejemplo, poliestireno sulfonato cálcico o colestiramina. Dichas
25 composiciones contienen una alta proporción de azúcares, comprendida entre el 30% y el 50% en peso con respecto al peso total de componentes exceptuando el agua. Así mismo, dichas composiciones gelificadas se caracterizan por su alto contenido en agua, comprendido generalmente entre el 60% y el 70% en peso.

30 Análogamente, en la solicitud de patente europea EP-A-1031345, se describen composiciones de poliestireno sulfonato cálcico en forma de gel, que se caracterizan porque el tamaño de las partículas del polímero está comprendido entre 5 y 100 μm de diámetro, y así se reduce la sensación de aspereza en la boca al ingerir estas preparaciones. Dichas composiciones se preparan con agua, opcionalmente con algún otro co-solvente; una
35 sustancia para ajustar la viscosidad, como un espesante, un azúcar o un alcohol derivado de

azúcar; y un agente gelificante como, por ejemplo, agar, carragenina, goma de algarrobo, ácido algínico, gelatina, pectina, carboximetilcelulosa o almidón.

5 Por otra parte, cabe mencionar la patente US4985723 referida a composiciones para el tratamiento de la hipercolesterolemia que contienen colestiramina y que se dirige a solucionar otro problema, el del mal olor característico de dicha resina, mediante tratamiento de la colestiramina con un humectante que puede ser un carbohidrato soluble o un poliol, en una relación humectante:colesterolamina comprendida entre 0,2:1 y 4,5:1 (correspondiente a una proporción de entre 16,7% y 81,8% en peso del humectante respecto al peso total de humectante y resina), hasta formar un sólido pulverulento inodoro.

15 Por otro lado, en la solicitud de patente GB-A-2404146 se aborda la problemática de la mala palatabilidad de los medicamentos de principios activos que deben ser administrados en dosis altas, y se proponen formulaciones de textura cremosa, que pueden tomarse, por ejemplo, extendidas sobre tostadas o galletas. En particular, se describe una formulación con el producto VML252 que es una resina de intercambio iónico para el tratamiento de la hiperfosfatemia, basada en la combinación de una grasa y azúcar en polvo como componentes mayoritarios de la composición, con una proporción de azúcar del 40% en peso.

20 Así mismo, en la solicitud de patente EP-A-0422290 se describen composiciones para mejorar la palatabilidad de los medicamentos en general, que están destinadas a pacientes con especial dificultad para tragar, si bien en los ejemplos no se describen composiciones con principios activos de alta posología. Dichas composiciones tienen una consistencia semisólida, parecida a la de un *pudding*, y comprenden la combinación del principio activo, un líquido no acuoso, preferiblemente un aceite comestible, una cantidad considerable de sacarosa (300 g/l), y un sistema espesante formado por dióxido de silicio coloidal, aceite de ricino hidrogenado y estearato de aluminio.

30 Es notorio observar que las composiciones propuestas hasta la fecha en el estado de la técnica no resultan totalmente satisfactorias para la administración de principios activos de alta posología, puesto que, o bien no se resuelven completamente los problemas derivados de su mala palatabilidad, o las composiciones no se adaptan suficientemente a las necesidades de los pacientes, o bien las composiciones se basan en una proporción alta de

agua y/o azúcares que resulta desaconsejable para pacientes afectados de determinadas patologías.

5 Por consiguiente, subsiste la necesidad de disponer nuevas composiciones que sean adecuadas para la administración de principios activos de elevada posología, que tengan una textura agradable y sean efectivas para minimizar los inconvenientes derivados de la mala palatabilidad de dichos productos y así favorecer un correcto cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes, que estén exentas de agua y presenten un mínimo contenido de azúcares en su composición.

10

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica oral para fármacos de elevada posología.

15 Forma también parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dicha composición.

Forma también parte del objeto de la invención, el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diversas patologías.

20

También forma parte del objeto de la invención un aducto formado entre un poliol de cadena corta y una resina de intercambio iónico.

Forma también parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dicho aducto.

25

También forma parte del objeto de la invención el uso de dicho aducto para mejorar la palatabilidad de una resina de intercambio iónico.

30 Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica para la administración oral que comprende:

a) un principio activo de posología elevada seleccionado de entre el grupo formado por una resina de intercambio iónico de uso terapéutico y un laxante formador de volumen,

5 b) un componente oleoso seleccionado de entre el grupo formado por un aceite vegetal, un triglicérido de cadena media, y mezclas de los mismos; y

c) un agente texturizador seleccionado de entre el grupo formado por un aceite vegetal hidrogenado, un macroglicérido de ácidos grasos, y mezclas de los mismos, en donde la composición es semisólida y substancialmente exenta de agua y sacarosa.

10 Los autores de la presente invención han desarrollado una composición que consiste en una fase continua oleosa, texturizada por un agente graso, que está substancialmente exenta de agua y sacarosa, y que presenta una textura semisólida, que resulta apropiada para ingerir cantidades elevadas de principios activos requeridas para ejercer una acción terapéutica, minimizándose los problemas de mal sabor y/o textura desagradable.

15 La composición de la presente invención es adecuada para principios activos de posología o dosificación elevada como las resinas de intercambio iónico de uso terapéutico y los laxantes formadores de volumen.

20 En el contexto de la invención se entiende por posología elevada la administración de una dosis de al menos 0,8 gramos de principio activo por cada toma, preferiblemente entre 0,8 g y 5 g, y aún más preferiblemente entre 0,8 g y 15 g de principio activo por cada toma. Habitualmente, la cantidad total a ingerir es superior a dicha cantidad, si se tienen en cuenta los excipientes que normalmente acompañan al principio activo.

25 La composición de la invención es de consistencia "semisólida". En el contexto de la invención, dicho término se refiere a que la composición tiene una consistencia que no es rígida, sino semejante, por ejemplo, a una pasta sustancialmente espesa y consistente, pero maleable.

30 La composición de la invención está sustancialmente exenta de agua, puesto que no se utiliza agua en su preparación, sino que únicamente puede contener niveles residuales de humedad debida a los componentes que forman la composición o a la humedad ambiental que puede ser absorbida por los mismos. El contenido de agua en la composición de la

invención se encuentra generalmente por debajo del 0,5% en peso, y preferiblemente inferiores al 0,3% en peso.

5 La composición de la invención está sustancialmente exenta de sacarosa puesto que dicho azúcar no se incluye en la misma, y por ello resulta apropiada para pacientes diabéticos.

En la presente descripción así como en las reivindicaciones, las formas singular “un”, “una” y “el” o “la” incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

10

El principio activo

En la composición de la invención, el principio activo de posología elevada se selecciona de entre el grupo formado por una resina de intercambio iónico de uso terapéutico y un laxante formador de volumen.

15

La resina de intercambio iónico y el laxante formador de volumen coinciden en que son fármacos de posología elevada porque sus dosis son considerables, pero naturalmente no pertenecen al mismo grupo terapéutico.

20 *Resina de intercambio iónico*

Las resinas de intercambio iónico están constituidas por una estructura polimérica que actúa como soporte de grupos funcionales polares, ácidos o básicos, que incluyen iones que pueden ser intercambiados por otros iones presentes en el medio. Dichas resinas se clasifican en resinas de intercambio catiónico o aniónico, en función del tipo de iones intercambiados: cationes (Na^+ o Ca^{2+} , por ejemplo) o aniones (Cl^- o OH^- , por ejemplo), respectivamente.

25

La actividad terapéutica de las mismas se basa en el intercambio de dichos iones en el tracto gastrointestinal, retirando o secuestrando otros iones presentes, implicados en determinadas patologías, y favoreciendo su excreción en las heces. Dichas resinas no se absorben a su paso por el tracto gastrointestinal y son excretadas sin metabolizarse, juntamente con las sustancias iónicas secuestradas.

30

En la composición de la invención, la resina de intercambio iónico de uso terapéutico se selecciona de entre el grupo formado por poliestireno sulfonato sódico, poliestireno sulfonato

35

cálcico, colestiramina, colesevelam, colestipol, y sevelamer, cuyas características se exponen más adelante. Preferiblemente la resina de intercambio iónico se elige de entre el grupo formado por poliestireno sulfonato sódico, poliestireno sulfonato cálcico y colestiramina, y más preferiblemente de entre el grupo formado por poliestireno sulfonato sódico y poliestireno sulfonato cálcico.

La acción terapéutica de dichas resinas requiere, en general, tomar unas dosis considerablemente elevadas que se encuentra comprendida entre 0,8 g y 15 g de resina por dosis que deben tomarse varias veces al día.

La resina de poliestireno sulfonato sódico (número CAS 9080-79-9, número de monografía 08668 del Índice Merck 14^a Edición) o cálcico (número CAS 37286-92-3) es un polímero del ácido vinilbencenosulfónico, en forma de su sal sódica o cálcica. Se trata de resinas de intercambio catiónico indicadas para el tratamiento de hiperpotasemia, que actúan a nivel del intestino, intercambiando sus iones sodio o calcio, por iones potasio.

En Europa, estas resinas se comercializan principalmente en forma de polvo, prácticamente sin excipientes, salvo aromatizantes o edulcorantes, que debe tomarse suspendido en agua. Habitualmente, la dosis recomendada de estas resinas es de 15 g, hasta 3 o 4 veces al día.

Las resinas de poliestireno sulfonato sódico o cálcico se preparan según procedimientos que son bien conocidos para el experto en la materia, y están disponibles, así mismo, de forma comercial, por ejemplo, bajo la denominación Amberlite[®] (Carlo Erba).

La resina colestiramina (número CAS: 11041-12-6, número de monografía 02202 del Índice Merck 14^a Edición) es la D.C.I. por la que se conoce al copolímero de estireno y divinilbenceno, funcionalizado con grupos amonio cuaternarios, en forma de su sal cloruro. Se trata de una resina de intercambio aniónico de carácter básico fuerte, que se usa en medicina principalmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia gracias a su capacidad de complejar sales biliares en el intestino, impidiendo su absorción y favoreciendo su excreción en las heces. Este efecto desencadena un mecanismo compensatorio que consiste en un incremento de la síntesis de ácidos biliares a expensas del colesterol plasmático.

La colestiramina suele comercializarse en forma de polvo que debe tomarse suspendido en agua u otros líquidos. La dosis diaria habitual se encuentra comprendida entre 12 g y 16 g, repartidos entre 2 o 3 tomas, de manera que cada dosis suele ser de entre 4 g y 8 g.

- 5 La colestiramina se puede preparar según procedimientos que son bien conocidos por el experto en la materia, por co-polimerización del cloruro de poliestirenotrimetilbencilamonio con divinilbenceno. Así mismo, la colestiramina se encuentra disponible de forma comercial bajo la denominación Dowex[®] 1-X2-Cl (Dow).
- 10 La resina colestipol (número CAS: 26658-42-4, número de monografía 02475 del Índice Merck 14^a Edición) es la D.C.I. utilizada para designar al co-polímero de dietilentriamina y epiclorhidrina. Su acción terapéutica como resina de intercambio aniónico reside en su forma de sal cloruro, denominada hidrocloreto de colestipol, donde aproximadamente 1 de cada 5 nitrógenos de los grupos amino están protonados, formando la correspondiente sal con los iones cloruro.
- 15

En el marco de la presente invención se utiliza el término colestipol para referirse tanto al colestipol en su forma de base libre, como a sus sales farmacéuticamente aceptables, y preferiblemente al hidrocloreto de colestipol que es la forma que se utiliza habitualmente en

20 terapia.

El hidrocloreto de colestipol se utiliza para el tratamiento de la hipercolesterolemia por su capacidad de unirse a los ácidos biliares, según un mecanismo análogo al de la colestiramina.

25

La forma de presentación habitual de las formas comerciales de colestipol es como polvo o granulado que debe tomarse previamente suspendido en agua u otros líquidos, o mezclado con alimentos. La dosis diaria recomendada está comprendida 5 g y 30 g, que pueden tomarse en una sola dosis, o repartidos en 2 o 3 dosis cada día.

30

El hidrocloreto de colestipol puede prepararse, por ejemplo, según se describe en las patentes estadounidense US3692895 y US3803237.

El hidrocloreto de colesevelam (número CAS: 182815-44-7, número de monografía 02473 del Índice Merck 14^a Edición) está formado por polialilamina, reticulada con epíclorhidrina, y alquilada con 1-bromodecano y bromuro de 6-bromohexiltrimetilamonio.

- 5 En el marco de la presente invención se utiliza el término colesevelam para referirse tanto al colesevelam en su forma de base libre, como a sus sales farmacéuticamente aceptables, y preferiblemente al hidrocloreto de colesevelam que es la forma que se utiliza habitualmente en terapia.
- 10 El hidrocloreto de colesevelam se utiliza para el tratamiento de la hipercolesterolemia por su capacidad de unirse a los ácidos biliares, según un mecanismo análogo al descrito para la colestiramina y el colestipol.

Habitualmente las formas farmacéuticas disponibles de hidrocloreto de colesevelam están en forma de comprimidos que contienen 625 mg de principio activo, o bien en forma de polvo o gránulos para suspensión en agua, disponibles en dosis unitarias de 1,875 g o 3,75 g. La dosis diaria recomendada está alrededor de los 3,75 g que puede tomarse en una única dosificación, o repartidos en dos tomas. Por lo tanto, la cantidad de principio activo a ingerir por cada dosis está comprendida entre 1,875 g y 3,75 g.

20 El hidrocloreto de colesevelam puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud de patente internacional WO-A-95/34585. Así mismo, el hidrocloreto de colesevelam también se encuentra disponible de forma comercial.

25 La resina sevelamer (número de CAS: 52757-95-6; número de monografía 08474 del Índice Merck 14^a Edición) es la D.C.I. correspondiente al polímero de alilamina reticulado con epíclorhidrina. Alrededor del 40% de las aminas se encuentran protonadas, de manera que habitualmente el sevelamer se presenta en forma de sal.

30 En el marco de la presente invención, se utiliza el término sevelamer para referirse tanto a la resina sevelamer en forma de base libre, como a sus sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente al hidrocloreto o al carbonato de sevelamer.

35 La resina sevelamer, habitualmente en forma de su sal carbonato o hidrocloreto, se utiliza en terapia para el tratamiento de la hiperfosfatemia en adultos sometidos a diálisis, debido a

su capacidad de unirse a iones fosfato en el tracto gastrointestinal, evitando su absorción y contribuyendo así a reducir los niveles de fosfatos en la sangre.

5 La dosis habitual recomendada de sevelamer está comprendida entre 0,8 g y 1,6 gramos, que debe tomarse tres veces al día.

El sevelamer puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud de patente internacional WO-A-95/05184. Así mismo, también puede obtenerse de forma comercial.

10 *Laxante formador de volumen*

El laxante formador de volumen que se incluye en la composición de la invención pertenece a un grupo de sustancias que no se digieren, o se digieren solo parcialmente, y que tienen alta afinidad por el agua, de manera que su mecanismo de acción se basa en la absorción de líquido en los intestinos lo que conlleva un aumento del volumen de las heces y una
15 estimulación de los movimientos peristálticos.

En la composición de la invención, el laxante formador de volumen se selecciona preferiblemente de entre el grupo formado por semillas de *Plantago ovata*, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y policarbófilo o una sal del mismo; y más preferiblemente de
20 entre el grupo formado por semillas de *Plantago ovata* y metilcelulosa.

Las semillas de la planta *Plantago ovata* incluyen una cáscara que se utiliza como laxante formador de volumen porque contiene una alta proporción de mucílago, una fibra higroscópica que tiene una gran capacidad de retener líquido. Dicha fibra aumenta el
25 volumen de la masa fecal y le confiere una consistencia adecuada para regular el tránsito intestinal, y es la responsable las propiedades laxantes de este producto. Las semillas de la planta *Plantago ovata* son conocidas también como *psyllium* o *ispaghula*.

Este medicamento se puede encontrar comercialmente en forma de un granulado para ser
30 administrado previa dispersión en agua. La dosis diaria recomendada está comprendida habitualmente entre 10 g y 30 g diarios, repartidos en varias tomas, lo que supone una cantidad a ingerir está comprendida entre 3,5 g y 10 g por dosis.

La metilcelulosa, o éter metílico de celulosa (número CAS: 9004-67-5, número de
35 monografía 06040 del Índice Merck 14^a Edición) es un derivado de la celulosa, que ha sido

parcialmente eterificada con grupos metilo. La misma puede obtenerse, por ejemplo, a partir de fibras de celulosa que se tratan con cloruro de metilo, en solución básica, en caliente, según es conocido por el experto en la materia.

- 5 La metilcelulosa es otro laxante que también actúa incrementando el volumen del bolo fecal por absorción de agua.

La metilcelulosa puede conseguirse también de forma comercial bajo la denominación, por ejemplo, Methocel® (Dow), Metolose® (Shin Etsu Chemical), o Benecel® (Ashland).

10

Orientativamente, una posible posología de la metilcelulosa puede estar comprendida entre 3 g y 6 g al día, repartidos en dos tomas, de manera que una dosis habitual de este producto está comprendida entre 1,5 g y 3 g. Habitualmente, este medicamento puede encontrarse en el mercado en forma de comprimidos o en forma de polvo.

15

La carboximetilcelulosa sódica (número CAS: 9004-32-4, número de monografía 01829 del Índice Merck 14ª Edición) es un derivado de la celulosa, que ha sido parcialmente eterificada con monocloroacetato sódico. Se trata de un compuesto absorbente de agua que se emplea como laxante, ya que incrementa el volumen del bolo fecal.

20

La carboximetilcelulosa sódica se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo, bajo la denominación Blanose® (Ashland).

Orientativamente, una posible posología de la carboximetilcelulosa sódica puede estar comprendida entre 3 g y 6 g al día, repartidos en dos tomas, de manera que una dosis habitual de este producto está comprendida entre 1,5 g y 3 g.

25

El poliacarbófilo (número CAS: 126040-58-2, número de monografía 01697 del Índice Merck 14ª Edición) es un ácido poliacrílico reticulado con divinil glicol, que se puede administrar también en forma de una de sus sales como, por ejemplo, la sal cálcica.

30

El poliacarbófilo está disponible comercialmente, por ejemplo, bajo la denominación Noveon® (Lubrizon).

Orientativamente, una posible posología del policarbófilo puede estar comprendida entre 1 g y 6 g al día, repartidos en dos tomas, de manera que una dosis habitual de este producto está comprendida entre 0,5 g y 1 g.

- 5 La composición de la invención preferiblemente comprende una cantidad de principio activo comprendida entre el 10% y el 70% expresado en peso, y más preferiblemente entre el 15% y el 65% expresado en peso sobre el peso total de la composición.

- 10 Para las composiciones que comprenden una resina de intercambio iónico, preferiblemente la cantidad de principio activo está comprendida entre el 25% y el 65% en peso, y más preferiblemente entre el 45% y el 60% en peso. Para las composiciones cuyo principio activo es un laxante formador de volumen, preferiblemente la cantidad del principio activo está comprendida entre el 15% y el 45% en peso, y más preferiblemente entre el 20% y el 40% en peso, en donde todos los porcentajes están expresados en peso sobre el peso total de la
15 composición.

Dichas composiciones preferiblemente se presentan en formas de dosificación unitaria, que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo.

- 20 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de principio activo que es necesario tomar en cada dosis para conseguir el efecto terapéutico deseado. Dicha cantidad se elegirá en función de cada principio activo en particular y de su posología recomendada, bien conocido para el experto en la materia.

- 25 Algunas formas de dosificación unitaria que resultan adecuadas para la composición de la presente invención son, por ejemplo, tarrinas, o tubos monodosis. Así, por ejemplo, cuando el medicamento se presenta en forma tarrina monodosis, el mismo se puede tomar de forma ventajosa con la ayuda de una cucharilla.

30 Componente oleoso

El componente oleoso de la composición de la presente invención se elige de entre el grupo formado por un aceite vegetal, un triglicérido de cadena media, y mezclas de los mismos.

- 35 El aceite vegetal es un aceite vegetal comestible y se puede elegir, por ejemplo, entre aceite de oliva, girasol, soja, colza, cacahuete, maíz, ricino, algodón, sésamo, germen de trigo,

pepita de uva, y sus mezclas. Como es bien conocido por el experto en la materia, dichos aceites tienen como componente mayoritario triglicéridos de ácidos grasos insaturados, y son líquidos a temperatura ambiente. Preferiblemente el aceite vegetal se selecciona de entre el grupo formado por aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, y más preferiblemente es aceite de oliva.

Los triglicéridos de cadena media son bien conocidos por el experto en tecnología farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en el libro R.C. Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003 [ISBN: 0-85369-472-9]. Se trata de una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente de ácido caprílico y cáprico, que es líquida a temperatura ambiente y solidifica aproximadamente a una temperatura de 0° C.

Preferiblemente el componente oleoso se selecciona de entre el grupo formado por aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, un triglicérido de cadena media, y sus mezclas, y más preferiblemente de entre el grupo formado por aceite de oliva, un triglicérido de cadena media, y sus mezclas.

La composición de la invención tiene un contenido de componente oleoso preferiblemente comprendido entre el 10% y el 80% en peso. Para las composiciones cuyo principio activo es una resina de intercambio iónico, preferiblemente la cantidad del componente oleoso está comprendida entre el 10% y el 50% en peso, y más preferiblemente entre el 15% y el 45% en peso. Para las composiciones cuyo principio activo es un laxante formador de volumen, preferiblemente la cantidad del componente oleoso está comprendida entre el 40% y el 80% en peso, y más preferiblemente entre el 50% y el 75% en peso, en donde todos los porcentajes están expresados en peso sobre el peso total de la composición.

Agente texturizador

En la composición de la invención, el agente texturizador se elige de entre el grupo formado por un aceite vegetal hidrogenado, un macroglicérido de ácidos grasos, y mezclas de los mismos.

El agente texturizador preferiblemente es un compuesto graso que presenta un punto de fusión comprendido entre aproximadamente 30° C y 70° C, y que contribuye a dar la textura semisólida a la composición de la invención.

Los aceites vegetales hidrogenados, como es bien conocido por el experto en la materia, son el resultado de la hidrogenación de los aceites vegetales, habitualmente ricos en ácidos grasos insaturados, aumentando la proporción de ácidos grasos saturados, lo que implica un aumento en su punto de fusión, de manera que son sólidos a temperatura ambiente.

5

Entre los aceites vegetales hidrogenados apropiados para ser utilizados en el ámbito de la presente invención están, por ejemplo, los aceites hidrogenados de soja, coco, colza, ricino, algodón, o sus mezclas. Preferiblemente el aceite vegetal hidrogenado se selecciona de entre el grupo formado por aceite de soja hidrogenado, aceite de coco hidrogenado y aceite de colza hidrogenado; y más preferiblemente es aceite de soja hidrogenado.

10

El macroglicérido de ácido graso es una mezcla de mono- o di-ésteres de polietilenglicol (PEG) y mono-, di- o tri- ésteres de glicerina con un ácido graso saturado, preferiblemente con ácido láurico, palmítico o esteárico, que presenta un contenido residual de PEG y glicerina. Este tipo de compuesto se caracteriza por tener un punto de fusión comprendido entre 35° C y 55° C, y se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo bajo la denominación comercial Gelucire® (Gattefossé). Por ejemplo, Gelucire® 44/14 es el macrogol-32 glicérido de lauroílo, y el Gelucire® 50/13 es el macrogol-32 glicérido de estearoílo.

15

20

En una realización preferida, el macroglicérido de ácido graso se selecciona de entre el grupo formado por macroglicérido de lauroílo y macroglicérido de estearoílo.

25

En una realización especialmente preferida el agente texturizador se elige de entre el grupo formado por macroglicérido de lauroílo, macroglicérido de estearoílo, aceite de soja hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, y sus mezclas.

30

La composición de la invención tiene un contenido en agente texturizador preferiblemente comprendido entre el 1% y el 25%, más preferiblemente comprendido entre el 2% y el 10%, donde los porcentajes están expresados en peso.

Otros componentes opcionales

Opcionalmente, la composición de la invención comprende además uno o más componentes adicionales seleccionados de entre el grupo formado por un poliol, un agente palatabilizante, un edulcorante, un saborizante, un antioxidante, y sus mezclas.

35

Poliol

En una realización preferida la composición de la invención contiene un poliol, y éste se selecciona preferiblemente de entre el grupo formado por glicerina, propilenglicol y sus mezclas. Generalmente el poliol se encuentra en una cantidad comprendida entre el 2% y el 50% en peso, y más preferiblemente comprendida entre el 3% y el 37% en peso, donde los porcentajes están expresados en peso sobre el peso total de la composición.

Cuando el principio activo es una resina de intercambio iónico, el poliol puede estar en forma de aducto con la resina. En este caso el contenido de poliol en forma de aducto se encuentra comprendido preferiblemente entre el 2% y el 10%, y más preferiblemente comprendida entre el 3% y el 7%, donde los porcentajes están expresados en peso con respecto al total de la composición. La composición de resina también puede contener poliol que no se encuentra en forma de aducto, sino que actúa como coadyuvante del componente oleoso. En este caso, el poliol, como coadyuvante del componente oleoso, se encuentra preferiblemente en una cantidad comprendida entre el 5% y el 40%, más preferiblemente comprendida entre el 10% y el 30%, donde los porcentajes están expresados en peso con respecto al total de la composición.

El aducto formado entre el poliol y la resina de intercambio iónico es el resultado de una mezcla íntima entre la resina y el poliol, que se prepara previamente a la incorporación del principio activo en la composición. Preferiblemente la cantidad de poliol presente en dicho aducto está comprendida entre el 5% y el 25% expresado en peso respecto al peso del aducto de la resina con el poliol.

Para este caso, en que la resina de intercambio iónico está en forma de aducto resina-poliol, son válidas todas las definiciones, características y realizaciones particulares descritas a lo largo de esta descripción para la composición que comprende dicha resina de intercambio iónico sin formar un aducto.

Así pues, en una realización preferida de la invención, el principio activo es una resina de intercambio iónico seleccionada de entre el grupo formado por poliestireno sulfonato sódico, poliestireno sulfonato cálcico, colestiramina, colestipol, colesevelam y sevelamer, y la resina está en forma de un aducto con un poliol seleccionado de entre el grupo formado por glicerina, propilenglicol, y sus mezclas. En una realización aún más preferida, la resina se elige entre poliestireno sulfonato sódico, poliestireno sulfonato cálcico y colestiramina, y aún

más preferiblemente, la resina es poliestireno sulfonato sódico o poliestireno sulfonato cálcico.

5 En una realización particularmente preferida, la composición con un aducto de la resina con el poliol comprende:

- entre el 10% y el 70% en peso de principio activo;
- entre el 10% y el 80% en peso de componente oleoso, seleccionado de entre el grupo formado por aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, un triglicérido de cadena media, y mezclas de los mismos; y más
10 preferiblemente seleccionado de entre aceite de oliva, triglicéridos de cadena media, y mezclas de los mismos;
- entre el 1% y el 25% en peso de agente texturizador, seleccionado de entre el grupo formado por macroglicérido de lauroílo, macroglicérido de estearoílo, aceite de soja hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, y
15 mezclas de los mismos; y más preferiblemente seleccionado de entre el grupo formado por macroglicérido de lauroílo, macroglicérido de estearoílo, aceite de soja hidrogenado, y mezclas de los mismos,

en donde los porcentajes están expresados en peso sobre el peso total de la composición.

20 Los autores de la presente invención han observado que dicho aducto resina-poliol contribuye de forma sorprendentemente efectiva a mejorar la palatabilidad del principio activo y, por lo tanto, también la de la composición.

25 En el Ejemplo 1 se muestra el resultado de un estudio en el que se evaluó la sensación de adherencia a las mucosas buco-esofágicas de resinas en forma de aducto respecto a la resina sin tratar, observándose una considerable mejora con la utilización de dicho aducto.

30 Así mismo, en dicho ejemplo se describe la preparación de un aducto similar, pero utilizando aceite de oliva en lugar de un poliol. En este caso, no se detectó ninguna mejora en la palatabilidad de la resina. Se comprobó así que el efecto palatabilizante del aducto no deriva del simple efecto de la solvatación o recubrimiento de la resina, sino que el poliol de cadena corta le confiere una singular mejora en cuanto a la facilidad de ingestión, que resulta sorprendente.

Por lo tanto, forma parte también del objeto de la invención un aducto formado entre:

(a) una resina de intercambio iónico de uso terapéutico seleccionada de entre el grupo formado por poliestireno sulfonato sódico, poliestireno sulfonato cálcico, colestiramina, colestipol, colesevelam y sevelamer; y

5 (b) un poliol seleccionado de entre el grupo formado por glicerina, propilenglicol, y mezclas de los mismos,

con la condición de que:

- 10 - el contenido de glicerina se encuentra por debajo del 20% en peso, ya que en la solicitud de patente EP-A-0171528, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una resina con un fármaco absorbido sobre la misma, en las que la resina está impregnada con una cantidad de glicerina comprendida entre 20% y 30% en peso respecto al peso total de glicerina y resina, y recubierta con un polímero controlador la liberación del fármaco, y
- 15 - cuando la resina es colestiramina, el contenido de poliol es inferior al 16,7%; y donde los porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del aducto resina-poliol, ya que en la patente US4895723 se describe una composición de colestiramina en forma de sólido pulverulento inodoro en la que se trata la resina con un poliol como la glicerina o el propilenglicol para controlar el mal olor característico de dicha resina. La relación entre el poliol y la resina está comprendida entre 0,2:1 y 20 4,5:1, que corresponde a entre un 16,7% y un 81,8% en peso de poliol con respecto al peso total de poliol y resina.

Preferiblemente la proporción de poliol en el aducto está comprendida entre el 4% y el 19% en peso, y más preferiblemente comprendida entre el 5% y el 13% en peso, en donde los 25 porcentajes están expresados en peso respecto al peso total del aducto de la resina con el poliol. En una realización especialmente preferida, el poliol es la glicerina.

También forma parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dicho aducto que comprende las siguientes etapas:

- 30 (i) mezclar la resina y el poliol con agitación constante, a una temperatura comprendida entre 20° C y 30° C; y
- (ii) secar la mezcla anterior a una temperatura comprendida entre 40° C y 60° C, durante un período no inferior a 8 horas.

Preferiblemente, el producto obtenido después de la etapa (i) se tamiza por una malla con una luz de malla comprendida entre 500 micras y 700 micras.

5 Preferiblemente, el tiempo de secado de la etapa (ii) no es inferior a 12 horas, y más preferiblemente no es inferior a 16 horas.

Preferiblemente, la temperatura de secado de la etapa (ii) está comprendida entre 40° C y 45° C.

10 Preferiblemente, el producto obtenido después de la etapa (ii) se tamiza por una malla con una luz de malla comprendida entre 250 micras y 350 micras.

Tras este proceso se obtiene un aducto en forma pulverulenta. Dicho aducto puede utilizarse para la preparación de una composición semisólida, según la presente invención.

15

También forma parte del objeto de la invención el uso de un aducto formado entre:

(a) una resina de intercambio iónico de uso terapéutico seleccionada de entre el grupo formado por poliestireno sulfonato sódico, poliestireno sulfonato cálcico, colestiramina, colestipol, colesevelam y sevelamer; y

20 (b) un poliol seleccionado de entre el grupo formado por glicerina, propilenglicol, y mezclas de los mismos,

para mejorar la palatabilidad de la resina.

Agente palatabilizante

25 En una realización preferida la composición de la invención contiene un agente palatabilizante. Dicho agente se selecciona preferiblemente de entre el grupo formado por manitol, maltitol, xilitol, y sus mezclas. Dichas sustancias son alcoholes de azúcares, que a sus propiedades como endulzantes naturales se añade una cierta capacidad de texturizar la composición, de enmascarar malos sabores y de proporcionar una buena sensación en el
30 paladar. Preferiblemente, el agente palatabilizante es manitol.

Cuando la composición contiene un palatabilizante, éste se añade generalmente en una cantidad comprendida entre el 2% y el 10% en peso, más preferiblemente comprendida entre el 3% y el 7% en peso sobre el peso total de la composición.

Edulcorante

En una realización preferida la composición de la invención contiene un edulcorante. Dichas sustancias proporcionan un sabor dulce a la composición con una cantidad relativamente reducida de producto, y sin aporte extra de calorías.

5

Puede utilizarse cualquier sustancia edulcorante farmacéuticamente aceptable, como es bien conocido por el experto en la materia como, por ejemplo, sacarina, neohesperidina dihidrochalcona (neo-DHC), sucralosa, ácido ciclámico, aspartamo, acesulfame potasio, esteviósido, taumatina, o sus mezclas.

10

Cuando la composición contiene un edulcorante, éste se añade generalmente en una cantidad comprendida entre el 0,01% y el 1% en peso, sobre el peso total de la composición.

15 *Saborizante*

La composición de la invención tiene una consistencia semisólida que resulta agradable al paladar, y puede recordar, por ejemplo, a la de ciertos productos alimentarios, como yogurt, nata o crema. Para potenciar dicha sensación y mejorar la palatabilidad de dichas composiciones, en una realización preferida se añade una sustancia saborizante, que puede

20 elegirse de entre distintas esencias de uso alimentario como, por ejemplo, esencia de menta, caramelo y mantequilla, vainilla, caramelo, avellana, turrón, natillas, galleta, leche merengada, plátano, aceite esencial de naranja, o sus mezclas.

Cuando la composición contiene un saborizante, éste se añade generalmente en una

25 cantidad comprendida entre el 0,01% y el 1% en peso, sobre el peso total de la composición.

Antioxidante

En una realización preferida la composición contiene un antioxidante para favorecer la

30 estabilidad de las composiciones, especialmente para evitar la degradación oxidativa y consiguiente enranciamiento de los aceites insaturados presentes en la composición.

Entre los antioxidantes adecuados para ser utilizados en las composiciones de la invención están, por ejemplo, galato de propilo, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido 3,3'-

35 tiodipropiónico, o palmitato de ascorbilo, o sus mezclas.

Cuando la composición contiene un antioxidante, éste se añade generalmente en una cantidad comprendida entre el 0,0002% y el 0,5% en peso, sobre el peso total de la composición.

5 Preparación de la composición

Forma también parte del objeto de la presente invención un procedimiento para la preparación de la composición de la invención, que comprende las siguientes etapas:

- (i) preparar una mezcla homogénea que comprende el componente oleoso y el agente texturizador,
- 10 (ii) calentar la mezcla de la etapa (i) a una temperatura comprendida entre 40-100° C, e
- (iii) incorporar gradualmente el principio activo a la mezcla de la etapa anterior.

En la etapa (i) el componente oleoso se calienta hasta la temperatura determinada, y el agente texturizador se puede añadir en forma sólida, de manera que se funde al contactar
15 con el líquido caliente, homogeneizándose el conjunto bajo agitación. Alternativamente, el agente texturizador puede fundirse previamente, calentándolo a una temperatura suficiente, superior a su temperatura de fusión, e incorporándose ya fundido sobre el componente oleoso caliente.

20 La mezcla de la etapa (i) se calienta a una temperatura comprendida entre 20° C y 100° C, más preferiblemente a una temperatura de entre 30° C y 90° C, y aún más preferiblemente entre 40° C y 80° C.

Cuando la mezcla se encuentra a la temperatura deseada, se inicia la incorporación del
25 principio activo a la misma. En el transcurso de la adición, y a medida que la mezcla toma consistencia por la incorporación gradual del principio activo, se inicia el proceso de enfriamiento mediante un sistema externo de refrigeración.

El proceso finaliza cuando el producto se enfría a una temperatura comprendida entre 0° C y
30 30° C, con lo que la composición adquiere la consistencia deseada.

En la mezcla de la etapa (i) puede opcionalmente también incorporarse el poliol, que actúa como coadyuvante de la fase oleosa.

Otros componentes opcionales, como palatabilizantes, edulcorantes, y antioxidantes pueden añadirse a la composición, bien en la etapa (i), previamente a la incorporación del principio activo, o bien posteriormente a la incorporación de éste, una vez estabilizada la temperatura de enfriamiento de la composición. Los aromatizantes se añaden preferiblemente una vez se ha enfriado la composición.

La composición de la invención presenta unas buenas características organolépticas, resultando agradable al paladar y facilitando así la ingestión de dosis altas de principios activos, lo que redundará en una mejora en el cumplimiento terapéutico de los correspondientes tratamientos farmacológicos.

Es por ello que también forma parte del objeto de la presente invención el uso de la composición de la invención, siendo el principio activo de posología elevada una resina de intercambio iónico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una patología seleccionada de entre el grupo formado por hiperpotasemia, hipercolesterolemia y hiperfosfatemia.

También forma parte del objeto de la presente invención el uso de la composición de la invención, siendo el principio activo de posología elevada un laxante, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del estreñimiento.

O formulado de forma alternativa, forma también parte del objeto de la invención la composición de la invención para su uso en el tratamiento de una patología susceptible de ser tratada con el principio activo de alta posología seleccionada de entre el grupo formado por hiperpotasemia, hipercolesterolemia, hiperfosfatemia y estreñimiento, en función de cuál sea el principio activo de la composición.

Así, cuando el principio activo es poliestireno sulfonato sódico o poliestireno sulfonato cálcico, forma parte del objeto de la invención la composición de la invención para su uso en el tratamiento de la hiperpotasemia.

Cuando el principio activo es colestiramina, colestipol o colesevelam, forma parte del objeto de la invención la composición de la invención para su uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Cuando el principio activo es sevelamer, forma parte del objeto de la invención la composición de la invención para su uso en el tratamiento de la hiperfosfatemia.

5 Cuando el principio activo es un laxante formador de volumen, forma parte del objeto de la invención la composición de la invención para su uso en el tratamiento del estreñimiento.

A continuación se incluyen algunos ejemplos a modo ilustrativo de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de un aducto entre un poliol y una resina de intercambio iónico

10 Se prepararon una serie de aductos resina-poliol y se evaluó la mejora de la palatabilidad del aducto respecto a la resina sin tratar, mediante un ensayo realizado con voluntarios en el que se valoró la sensación de adherencia en mucosas bucoesofágicas.

15 En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos para cada uno de los aductos ensayados.

TABLA 1

<u>Aducto</u>	<u>Resina %</u>		<u>Poliol %</u>		<u>Sensación de adherencia</u>
	PSS-Ca ¹	colestiramina	glicerina	PG ²	
Ejemplo compar.	100	-	-	-	3
1.1	78,5	-	-	21,5	1
1.2	88,2	-	-	11,8	2
1.3	82,4	-	17,6	-	1
1.4	88,2	-	11,8	-	1
1.5	90,9	-	9,1	-	2
1.6	93,7	-	6,2	-	2
1.7	-	80	-	20	1
1.8	-	88,9	-	11,1	2

¹ poliestireno sulfonato cálcico

² propilenglicol

En todos los casos, el aducto se preparó añadiendo el poliol sobre la resina en un granulador, a una temperatura comprendida entre 20° C y 30° C, y con agitación constante. Posteriormente, se tamizó por 600 micras y se secó durante aproximadamente 16 horas a entre 40° C y 45° C. Por último, se tamizó por 300 micras, obteniéndose el aducto en forma de polvo.

La sensación de adherencia a las mucosas, se evaluó para cada caso con un grupo de 4 voluntarios, y se calculó el valor promedio. Se utilizó una escala del 1 al 3, según los siguientes criterios:

- 10 (1) adherencia casi imperceptible
- (2) adherencia substancialmente menor respecto a la resina sin tratamiento
- (3) adherencia correspondiente a la resina sin tratamiento

Se observó en todos los casos una mejora sensible de la palatabilidad del aducto, respecto a la resina sin tratar.

Siguiendo el mismo procedimiento antes descrito, se preparó un aducto de poliestireno sulfonato cálcico con aceite de oliva virgen en lugar de con el poliol, utilizando una cantidad de aceite equivalente al 25% en peso, respecto al peso total del aducto. Se comprobó sin embargo, que dicho aducto no tenía un efecto palatabilizante, ya que el ensayo sensorial con 4 voluntarios resultó en una sensación de adherencia de nivel (3), es decir, la misma que la resina sin tratamiento.

Ejemplo 2: Composiciones con resinas de intercambio iónico y triglicéridos de cadena media como componente oleoso

Se prepararon 15 composiciones, según se detalla en la Tabla 2:

TABLA 2

<u>Compo- sición</u>	<u>Componentes (g)</u>					
	<u>Principio activo</u>	<u>Comp. oleoso</u>	<u>Texturizador</u>		<u>Poliol</u>	
	PSS-Ca ¹	MCT ²	Gelucire® 44/14 ³	Gelucire® 50/13 ⁴	glicerina	PG ⁵
2.1	15,0	15,0		15,0	15,0	
2.2	15,0	15,0		10,0	15,0	
2.3	15,0	15,0	10,0		15,0	
2.4	15,0	15,0		30,0		
2.5	15,0	15,0		10,0		
2.6	15,0	15,0	5,0		15,0	
2.7	15,0	15,0	3,0			
2.8	15,0	5,0	2,0		15,0	
2.9	15,0	15,0	3,0		3,0	
2.10	15,0	15,0	1,0			
2.11	15,0	15,0	2,0			
2.12	15,0	10,0	3,0		10,0	
2.13	15,0	10,0	6,0		10,0	
2.14	15,0	5,0	2,0		10,0	
2.15	15,0	8,1	5,0		3,2	4,1

¹ poliestireno sulfonato cálcico

² triglicéridos de cadena media

³ macroglicéridos de lauroílo

5 ⁴ macroglicéridos de estearoílo

⁵ propilenglicol

Estas composiciones se prepararon calentando el componente oleoso juntamente con el/los polioli(es) hasta una temperatura de aproximadamente 60° C, añadiéndose a continuación el agente texturizador. Una vez fundido se adicionó poco a poco el poliestireno sulfonato cálcico bajo agitación, y al mismo tiempo el conjunto se fue enfriando hasta aproximadamente 25° C, momento en que el producto adquirió la consistencia semisólida adecuada.

La composición obtenida se envasó en envases monodosis en forma de tarrinas herméticas de folio de aluminio termoselladas con un opérculo del mismo material, de capacidad adecuada. Cada tarrina contenía 15 g de poliestireno sulfonato cálcico, que corresponde a la dosis habitual recomendada.

5

Ejemplo 3: Composiciones con resinas de intercambio iónico y aceite de oliva como componente oleoso

Se prepararon 5 composiciones utilizando los ingredientes detallados en la Tabla 3:

(Continúa en página siguiente)

TABLA 3

<u>Función</u>	<u>Componente</u>	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5
		<u>Cantidad (g)</u>				
Principio activo	PSS-Ca ¹	15	15		15	15
	colestiramina			4		
Texturizador	Gelucire [®] 44/14 ²	2	2	1	1	
	aceite de soja hidrogenado					2
Comp. oleoso	aceite de oliva	4,8	12	4	11	12
Poliol	glicerina	3,2			1	2
	PG ³	4,10				
Palatabilizante	manitol	2	2			
Edulcorante	sacarina	0,02	0,02			
	sucralosa			0,028	0,027	0,027
	neo-DHC			0,016	0,016	0,016
Aromatizante	aroma de turrón	0,01	0,01			
	aroma de vainilla				0,048	0,048
	aroma de avellana				0,032	0,032
	esencia de naranja			0,017		

¹ poliestireno sulfonato cálcico

² macroglicéridos de lauroilo

³ propilenglicol

5

Las composiciones 3.1, 3.2 y 3.3 se prepararon calentando el aceite de oliva (juntamente con el manitol y/o los polioles, según cada caso) hasta una temperatura de aproximadamente 60° C. Sobre dicha mezcla se incorporó el Gelucire[®] 44/14, previamente fundido a una temperatura de entre 50° C y 70° C. A continuación se añadió lentamente la

resina a la mezcla fundida, bajo agitación constante, al tiempo que se enfriaba el conjunto hasta una temperatura de 20° C aproximadamente. Por último, también bajo agitación, se incorporaron el edulcorante y el aromatizante.

- 5 En las composiciones 3.4 y 3.5, previamente se preparó un aducto de la resina con el poliol (glicerina en este caso). Para ello, se añadió el poliol sobre la resina en un granulador con agitación constante a una temperatura comprendida entre 20° C y 30° C. Posteriormente se tamizó por 600 micras, y se secó durante 16 horas a una temperatura comprendida entre 40° C y 45° C. A continuación se tamizó por una malla con una luz de malla de 300 micras,
- 10 obteniéndose el aducto en forma de polvo, que se incorporó posteriormente a la composición. La composición se preparó de forma análoga a lo descrito anteriormente, mediante incorporación del agente texturizador sobre el aceite de oliva previamente calentado a una temperatura de entre 50° C y 70° C, bajo agitación hasta completa fusión del texturizador. Acto seguido se adicionó poco a poco el aducto, y a medida que se
- 15 agregaba se enfrió el conjunto hasta una temperatura de aproximadamente 17° C. Seguidamente se añadieron los edulcorantes y aromatizantes y se homogeneizó hasta obtener el producto final.

Al igual que en el ejemplo anterior, las composiciones se envasaron en tarrinas monodosis.

20

Ejemplo 4: Composiciones con laxantes

Se prepararon siete composiciones con *Plantago ovata* y metilcelulosa, como principios activos laxantes según se detalla en la Tabla 4.

TABLA 4

<u>Función</u>	<u>Componente</u>	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7
		<u>Cantidad (g)</u>						
Principio activo	<i>Plantago ovata</i>	3,5	3,5	-	-	-	-	-
	metilcelulosa	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Texturizador	aceite de soja hidrogenado	1,4	1,0	0,3	0,6	0,4	0,2	0,1
Comp.oleoso	aceite de oliva	10,5	7,5	2,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Edulcorante	neo-DHC	0,007	0,004	-	-	0,002	0,002	0,002
	sucralosa	0,014	0,008	-	-	0,003	0,004	0,004
Aromatizante	aroma limón	-	-	-	-	0,010	0,020	0,020
	esencia de naranja	0,020	0,020	-	-	-	-	-

Las composiciones 4.1 a 4.7 se prepararon de acuerdo con un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, en el que se calentó el aceite de oliva juntamente con el aceite de soja hidrogenado a una temperatura de aproximadamente 60° C, y se incorporó a continuación el principio activo laxante bajo continua agitación. El conjunto se enfrió al mismo tiempo que se efectuaba la adición, hasta temperatura ambiente, incorporándose finalmente, opcionalmente, los edulcorantes y aromatizantes, sin dejar de agitar, hasta que se obtuvo una masa homogénea.

Las composiciones obtenidas también se envasaron envases monodosis.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica para la administración oral caracterizada porque comprende:
- 5 a) un principio activo de posología elevada seleccionado de entre el grupo formado por una resina de intercambio iónico de uso terapéutico y un laxante formador de volumen,
- b) un componente oleoso seleccionado de entre el grupo formado por un aceite vegetal, un triglicérido de cadena media, y mezclas de los mismos; y
- 10 c) un agente texturizador seleccionado de entre el grupo formado por un aceite vegetal hidrogenado, un macroglicérido de ácidos grasos, y mezclas de los mismos, en donde la composición es semisólida y substancialmente exenta de agua y sacarosa.
- 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el principio activo es una resina de intercambio iónico seleccionada entre el grupo formado por poliestireno sulfonato
- 15 sódico, poliestireno sulfonato cálcico, colestiramina, colesevelam, colestipol y sevelamer.
- 3.- Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque el principio activo es una resina de intercambio iónico seleccionada entre el grupo formado por poliestireno sulfonato sódico, poliestireno sulfonato cálcico y colestiramina.
- 20
- 4.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el principio activo es un laxante formador de volumen seleccionado de entre el grupo formado por semillas de *Plantago ovata*, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y policarbófilo o una sal del mismo.
- 25
- 5.- Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el laxante formador de volumen se selecciona de entre el grupo formado por semillas de *Plantago ovata* y metilcelulosa.
- 30
- 6.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende una cantidad de principio activo comprendida entre el 10% y el 70% expresado en peso sobre el peso total de la composición.

- 7.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el componente oleoso se elige de entre el grupo formado por aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete y un triglicérido de cadena media.
- 5 8.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el contenido del componente oleoso está comprendido entre el 10% y el 80%, expresado en peso sobre el peso total de la composición.
- 9.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el
10 agente texturizador se elige de entre el grupo formado por macroglicérido de lauroílo, macroglicérido de estearoílo, aceite de soja hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, y sus mezclas.
- 10.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el
15 agente texturizador está en una cantidad comprendida entre el 1% y el 25%.
- 11.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende además uno o más componentes adicionales que se eligen entre el grupo formado por un poliol, un agente palatabilizante, un edulcorante, un saborizante, un
20 antioxidante, y sus mezclas.
- 12.- Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque comprende un poliol seleccionado de entre el grupo formado por glicerina, propilenglicol y sus mezclas.
- 25 13.- Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque el poliol se encuentra en una cantidad comprendida entre el 2% y el 50%, expresada en peso sobre el peso total de la composición.
- 14.- Composición según la reivindicación 2 ó 3, caracterizada porque la resina de
30 intercambio iónico está en forma de un aducto con un poliol seleccionado entre glicerina, propilenglicol, y sus mezclas.
- 15.- Composición según la reivindicación 14, caracterizada porque la cantidad de poliol en el aducto está comprendida entre el 5% y el 25% expresado en peso respecto al peso del
35 aducto de la resina con el poliol.

16.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

- entre el 10% y el 70% de principio activo,
- entre el 10% y el 80% de componente oleoso, seleccionado de entre el grupo formado por aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, un triglicérido de cadena media, y mezclas de los mismos,
- entre el 1% y el 25% de agente texturizador, expresado en peso, seleccionado de entre el grupo formado por macroglicérido de lauroílo, macroglicérido de estearoílo, aceite de soja hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de colza hidrogenado, y mezclas de los mismos,

5

10 en donde los porcentajes están expresados en peso sobre el peso total de la composición.

17.- Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque el agente palatabilizante se selecciona de entre el grupo formado por manitol, maltitol, xilitol, y sus mezclas.

15 18.- Procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- (i) preparar una mezcla homogénea que comprende el componente oleoso y el agente texturizador,
- (ii) calentar la mezcla de la etapa (i) a una temperatura comprendida entre 40-100° C, e
- (iii) incorporar gradualmente el principio activo a la mezcla anterior.

20

19.- Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, siendo el principio activo de posología elevada una resina de intercambio iónico, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una patología seleccionada de entre el grupo formado por hiperpotasemia, hipercolesterolemia y hiperfosfatemia.

25

20.- Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, siendo el principio activo de posología elevada un laxante, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del estreñimiento.



- ②① N.º solicitud: 201231993
②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.12.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2011141028 A1 (BIOFIBER DAMINO AS et al.) 17.11.2011, página 3, línea 29 – página 4, línea 3; página 5, línea 19 – página 6, línea 11.	1-20
A	EP 0347014 A1 (BASF K & F CORP) 20.12.1989, página 2, líneas 46-49; página 3, líneas 32-46; ejemplos 1,2.	1-20
A	JP 2001086956 A (MORISHITA JINTAN CO) 04.03.2001, (resumen) [en línea] [recuperado el 15.11.2013]. Recuperado de EPO WPI Database; DW 200130; nº acceso 2001-288435.	1-20
A	EP 0492235 A1 (BASF CORP) 01.07.1992, página 2, líneas 43-53; página 4, líneas 6-22; ejemplos 1,3.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
19.11.2013

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/785 (2006.01)

A61K31/795 (2006.01)

A61K36/68 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.11.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2011141028 A1 (BIOFIBER DAMINO AS et al.)	17.11.2011
D02	EP 0347014 A1 (BASF K & F CORP)	20.12.1989

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral caracterizada por que comprende: a) un principio activo de posología elevada seleccionado entre el grupo formado por una resina de intercambio iónico de uso terapéutico y un laxante formador de volumen; b) un componente oleoso seleccionado entre el grupo formado por un aceite vegetal, un triglicérido de cadena media y mezclas de los mismos; y c) un agente texturizador seleccionado entre el grupo formado por un aceite vegetal hidrogenado, un macroglicérido de ácidos grasos y mezclas de los mismos, en donde la composición es semisólida y sustancialmente exenta de agua y sacarosa.

El documento D01 divulga un aglomerado de cáscara de *psyllium* que comprende un componente oleoso que impregna la cáscara y un material aglomerante. El componente oleoso es un aceite vegetal comestible, por ejemplo, aceite de oliva, girasol, soja o cacahuete (página 3, línea 34 – página 4, línea3; página 6, líneas 5-11).

El documento D02 divulga una composición que contiene colestiramina en una matriz de aceite comestible, junto con mono, oligo y polisacáridos. En los ejemplos 1 y 2 se preparan estas composiciones en forma de barritas o galletas.

No se han encontrado en el estado de la técnica composiciones farmacéuticas que comprendan un principio activo como el detallado en la reivindicación 1 junto con un componente oleoso, y que comprendan además un agente texturizador seleccionado entre el grupo formado por un aceite vegetal hidrogenado, un macroglicérido de ácidos grasos y mezclas de los mismos, en donde la composición sea semisólida y sustancialmente exenta de agua y sacarosa.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-20 es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).