

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 918**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A01N 37/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2007 E 11192965 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2484352**

54 Título: **Composición líquida de acetato de calcio**

30 Prioridad:

21.07.2006 US 83209306 P

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

26.09.2014

73 Titular/es:

**LYNE LABORATORIES, INC. (100.0%)
10 Burke Drive
Brockton MA 02301, US**

72 Inventor/es:

TARALLO, STEPHEN C.

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 498 918 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 líquida de acetato de calcio.

5 **Antecedentes de la invención**

10 [0001] Un principal foco de los esfuerzos de investigación y desarrollo en la industria farmacéutica está en la formulación de composiciones farmacéuticas orales aceptables. Más particularmente, estos esfuerzos se concentran en fabricar composiciones farmacéuticas orales que sean apetitosas para el consumidor. Entre las preocupaciones principales de los fabricantes farmacéuticos en esta área está el desarrollo de fármacos que sean tan apetitosos como eficaces. La importancia de estos esfuerzos de investigación es mayor cuando las composiciones farmacéuticas de debate están previstas para mejorar la afección médica de un paciente o aliviar sus síntomas en casos de enfermedad terminal. Las enfermedades renales, tales como insuficiencia renal crónica, son ejemplos de dichas enfermedades.

15 [0002] En los casos de insuficiencia renal crónica, la hiperfosfatemia, o retención de fósforo en exceso, tiene un rol importante en el desarrollo de hiperparatiroidismo y osteodistrofia secundarios. Comúnmente se utilizan antiácidos o medicamentos de prescripción para manejar o prevenir la hiperfosfatemia mediante la captación del fósforo dietario y, de ese modo, prevenir su absorción en el tracto gastrointestinal.

20 [0003] Los ligantes de fósforo captan el fósforo en forma de un ion fósforo dentro del estómago y los intestinos. Se cree que este proceso da como resultado una reacción química entre el fósforo dietario y el catión presente en el compuesto ligante. La reacción genera la formación de compuestos de fosfato insolubles y por ello no absorbibles. El catión en algunos ligantes de fósforo es aluminio o calcio. A pesar de su capacidad de captar fósforo, deben ingerirse grandes cantidades de antiácidos durante un largo período de tiempo para que los mismos sean efectivos. Por ello, el tamaño de dosificación y buen sabor son particularmente importantes para los pacientes con enfermedad renal crónica.

25 [0004] Los medicamentos de prescripción típicamente efectivos en el manejo o prevención de hiperfosfatemia incluyen acetato de calcio. El tratamiento con acetato de calcio es uno de los métodos más efectivos para el manejo de enfermedad renal crónica. Cuando se administra oralmente, el acetato de calcio es más efectivo que cualquier otro ligante que contiene calcio en la captación de fósforo. Utilizado sólo o en combinación con otros materiales, el acetato de calcio se une al fósforo en el tracto gastrointestinal y reduce el porcentaje de fósforo consumido (es decir, de una "dosis" dada de fósforo) que es absorbido en el flujo sanguíneo. Este compuesto es mucho más efectivo en la reducción de la absorción de fósforo cuando se administra cerca en tiempo al consumo de alimentos. A pesar de estos beneficios, los tratamientos con acetato de calcio hasta el momento conocidos en la técnica no han estado exentos de desventajas.

30 [0005] El acetato de calcio es un sólido, y hasta la fecha, el mismo se formula en diversas formas sólidas de dosificación, tales como pastillas y comprimidos. Véase, por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Núm. 6.875.445, 4.870.105, y 6.576.665. Sin embargo, las formas de dosificación de acetato de calcio presentan un doble dilema clínico, particularmente para los pacientes con diálisis, quienes son una población importante de pacientes que es tratada con acetato de calcio. Por un lado, los pacientes con diálisis que pueden sufrir enfermedades renales tales como enfermedad renal en etapa terminal, encuentran dichas formas sólidas de dosificación difíciles de tragar debido a su voluminosidad. La dificultad está exacerbada porque dichos pacientes necesitan consumir grandes dosis de acetato de calcio, y en consecuencia deben tragar muchas pastillas. Adicionalmente, según lo que se menciona más arriba, dichos pacientes necesitan consumir las pastillas previo a una comida. Una tercera e igualmente no deseable característica del acetato de calcio es que posee un sabor amargo repugnante que es muy desagradable para el paladar y es difícil de enmascarar. Debido a que las formas de dosificación sólidas de acetato de calcio deben ser capaces de desintegrarse en el intestino, el consumo oral de pastillas de acetato de calcio formuladas para lograr este objetivo a menudo deja partículas de acetato de calcio en las bocas de los pacientes, las cuales partículas dejan el mal sabor característico.

35 [0006] Por otro lado, el acetato de calcio es soluble en agua, y podrían pensarse formulaciones líquidas de acetato de calcio para aliviar las deficiencias arriba mencionadas de las formas sólidas de dosificación del fármaco. Sin embargo, las soluciones de acetato de calcio son muchas veces potencialmente más repugnantes para el paladar que las formas sólidas de dosificación. Adicionalmente, es muy difícil enmascarar el sabor del acetato de calcio solubilizado. Además, los pacientes con diálisis están limitados a la ingesta restringida de fluido, y por ello las formas líquidas de dosificación además podrían complicar más los regímenes de tratamiento de los pacientes.

40 [0007] En consecuencia, a pesar de los claros beneficios de los tratamientos a base de acetato de calcio, los pacientes típicamente no ingerirán las dosis apropiadas de su medicamento, o regresarán a los antiácidos como una alternativa a estos medicamentos de mal sabor difíciles de tragar. Los inventores desconocen cualquier formulación líquida de acetato de calcio que pueda superar las deficiencias de las formas sólidas de dosificación y que atienda simultáneamente a los peligros de las formulaciones líquidas arriba mencionados. Estas

consideraciones ponen en evidencia una necesidad en la técnica de formulaciones líquidas de acetato de calcio que enmascaren el sabor desagradable, y aún que sean limitadas en volumen como para que sean eficaces para tratar pacientes con enfermedad renal que estén pasando por tratamiento con diálisis.

5 Resumen de la invención

10 [0008] La presente invención satisface esta necesidad y otras mediante la provisión de, en una realización, una composición farmacéutica líquida que comprende una solución acuosa de al menos acetato de calcio, al menos un poliol, al menos un edulcorante, y al menos un agente enmascarador del sabor. En otras realizaciones, la composición líquida comprende aproximadamente 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15 %, 16%, 17%, 18%, 19%, 20% o 21% de acetato de calcio p/v). En otras realizaciones, la composición líquida comprende aproximadamente 13-15%, 12-16%, o 11-17% de acetato de calcio (p/v); y en otras realizaciones la composición líquida comprende aproximadamente 14% o 14,3% de acetato de calcio (p/v). Aún en otras realizaciones, la composición líquida comprende aproximadamente 2%, 3%, 4%, 5%, o 6% de acetato de calcio (p/v).

15 [0009] En una realización, cinco mililitros (ml) de la composición inventiva proporciona aproximadamente 710 miligramos de acetato de calcio hidrato; en otra realización, cinco mililitros de la composición inventiva proporciona aproximadamente 667 miligramos de acetato de calcio anhidro. En otras realizaciones, la composición inventiva proporciona aproximadamente 5-200 miliequivalentes de calcio por cinco mililitros de la composición. En otras realizaciones la composición inventiva proporciona aproximadamente 169 miligramos de calcio por cinco mililitros. En otras realizaciones, la composición inventiva proporciona aproximadamente 8 o aproximadamente 8,45 miliequivalentes de calcio por cinco mililitros.

25 [0010] En otras realizaciones, la composición líquida comprende aproximadamente 20% (p/v) a aproximadamente 50% (p/v) de poliol (también conocido como alcohol de azúcar), o aproximadamente 15% (p/v) a aproximadamente 50% (p/v) de poliol. Ejemplos de polioles que pueden utilizarse en las composiciones inventivas incluyen sorbitol, xilitol, maltitol, glicerina, propilenglicol, eritritol y combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, la composición líquida comprende aproximadamente 15% (p/v) a aproximadamente 40% (p/v) de sorbitol o 15% (p/v) a aproximadamente 25% (p/v) de sorbitol, o aproximadamente 16% (p/v) a aproximadamente 26% (p/v) de sorbitol o aproximadamente 18% (p/v) a aproximadamente 24% (p/v) de sorbitol y en otras realizaciones, la composición líquida comprende aproximadamente 21% (p/v) de sorbitol. En otras realizaciones la composición líquida comprende aproximadamente 15% (p/v) a aproximadamente 40% (p/v) de una combinación de sorbitol y maltitol. En otras realizaciones, la composición líquida comprende aproximadamente 15% (p/v) a 25% (p/v) de maltitol y en otras realizaciones, la composición comprende aproximadamente 20% (p/v) de maltitol. En otras realizaciones la composición líquida comprende aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 25% (p/v) de glicerina, y en otras realizaciones la composición líquida comprende aproximadamente 5% (p/v) de glicerina. En otras realizaciones la composición líquida comprende aproximadamente 1,5% a aproximadamente 2,5% de propilenglicol (p/v).

40 [0011] En otras realizaciones, el edulcorante de la composición líquida es un edulcorante artificial (también conocido en la técnica como un "edulcorante de alta intensidad"). Ejemplos de edulcorantes artificiales incluyen sucralosa, acesulfamo potasio, aspartamo, y las sacarinas. En otras realizaciones, el edulcorante artificial se selecciona de sucralosa y sacarina. En otras realizaciones, la sucralosa está presente en una concentración de aproximadamente 0,35% (p/v); en otras realizaciones, la concentración de sucralosa es de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 0,8% (p/v). En otras realizaciones, la concentración de sacarina es aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,25% (p/v) o 0,2% (p/v) a aproximadamente 0,8% (p/v) y en otras realizaciones, la concentración de sacarina es aproximadamente 0,15% (p/v).

50 [0012] Un agente enmascarador del sabor apropiado para el uso en la composición inventiva es glicirricinato monoamónico (Magnasweet). En realizaciones de la invención, el glicirricinato monoamónico está presente en la composición en aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,3% (p/v) y en otras realizaciones, el glicirricinato monoamónico está presente en la composición en aproximadamente 0,2% (p/v) a aproximadamente 0,8% (p/v). En otras realizaciones el glicirricinato monoamónico está presente en la composición en aproximadamente 0,25 % (p/v).

55 [0013] La composición inventiva también puede contener un agente saborizante; los agentes saborizantes apropiados incluyen sabor a baya, sabor a cerveza de raíz, sabor a crema, sabor a chocolate, sabor a menta piperita, sabor a menta y sabor a gaulteria y combinaciones de los mismos. Los agente saborizantes de baya apropiados incluyen cereza negra, fresa, cereza, arándano, frambuesa y similares. Se incluyen los agentes saborizantes denominados "artificiales" y "naturales". La composición inventiva también puede comprender sabor a mentol.

60 [0014] La composición inventiva también puede contener uno o más conservantes; ejemplos de conservantes incluyen metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, benzoato de sodio, sorbato de potasio y combinaciones de los mismos.

5 **[0015]** La composición inventiva también puede contener povidona. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0,5% (p/v) a 1,0% (p/v) de povidona, y en otras realizaciones, la composición comprende 0,75% (p/v) de povidona. En otras realizaciones, la composición comprende menos que aproximadamente 5% (p/v), o menos que aproximadamente 4% (p/v), o menos que aproximadamente 3% (p/v), o menos que aproximadamente 2% (p/v), o menos que aproximadamente 1% (p/v) de povidona. Un ejemplo de povidona que puede utilizarse en las composiciones inventivas es Povidona 25.

10 **[0016]** En otras realizaciones, las composiciones de acetato de calcio descritas más arriba no contienen uno o más de los siguientes ingredientes: sal de magnesio, compuestos de péptido-calcio (por ejemplo, el así denominado CPP-calcio), o polivinilpirrolidona (también conocida como "PVP" y "Povidona").

15 **[0017]** En una realización, la composición acuosa inventiva comprende aproximadamente 7-21% (p/v) de acetato de calcio, sorbitol, glicerina, glicirricinato monoamónico, y sucralosa. Dicha composición además puede comprender sabor a cereza negra y sabor a mentol. Dicha composición además puede comprender propilenglicol, metilparabeno, y propilparabeno.

20 **[0018]** En una realización, la composición acuosa inventiva comprende aproximadamente 14,3% (p/v) de acetato de calcio, aproximadamente 21% (p/v) de sorbitol, aproximadamente 5% (p/v) de glicerina, aproximadamente 0,25% (p/v) de glicirricinato monoamónico, y aproximadamente 0,35% (p/v) de sucralosa. Dicha composición además puede comprender sabor a cereza negra y sabor a mentol (por ejemplo la cantidad para cada agente saborizante es 0,2% (p/v)). Dicha composición además puede comprender propilenglicol (por ejemplo en concentración 2% (p/v)), metilparabeno (por ejemplo en concentración 0,05% (p/v)) y propilparabeno (por ejemplo en concentración 0,005% (p/v)). En otras realizaciones se proporcionan cantidades de sabor a cereza negra y mentol c.s. según sea necesario.

25 **[0019]** En una realización preferente, la composición acuosa inventiva comprende aproximadamente 7-21% (p/v) de acetato de calcio, sorbitol, glicerina, glicirricinato monoamónico, y sucralosa. Dicha composición además puede comprender sabor a cereza negra y sabor a mentol. Dicha composición además puede comprender propilenglicol, povidona, y metilparabeno.

30 **[0020]** En una realización preferente, la composición acuosa inventiva comprende aproximadamente 14,3% (p/v) de acetato de calcio, aproximadamente 21% (p/v) de sorbitol, aproximadamente 5% (p/v) de glicerina, aproximadamente 0,25% (p/v) de glicirricinato monoamónico, y aproximadamente 0,35% (p/v) de sucralosa. Dicha composición además puede comprender sabor a cereza negra y sabor a mentol (por ejemplo, la cantidad para cada agente saborizante es 0,2% (p/v)). Dicha composición además puede comprender propilenglicol (por ejemplo en concentración 2% (p/v)), metilparabeno (por ejemplo en concentración 0,2% (p/v)) y povidona (por ejemplo en concentración 0,75% (p/v)). En otras realizaciones las cantidades de sabor a cereza negra y mentol se proporcionan c.s. según sea necesario.

35 **[0021]** En una realización preferente, la composición acuosa inventiva comprende aproximadamente 7-21% (p/v) acetato de calcio, maltitol, glicerina, glicirricinato monoamónico, y sucralosa. Dicha composición además puede comprender sabor a cereza negra y sabor a mentol. Dicha composición además puede comprender propilenglicol, povidona, y metilparabeno.

40 **[0022]** En una realización preferente, la composición acuosa inventiva comprende aproximadamente 14,3% (p/v) de acetato de calcio, aproximadamente 20% (p/v) de maltitol, aproximadamente 5% (p/v) de glicerina, aproximadamente 0,25% (p/v) de glicirricinato monoamónico, y aproximadamente 0,35% de sucralosa. Dicha composición además puede comprender sabor a cereza negra y sabor a mentol (por ejemplo, la cantidad para cada agente saborizante es 0,2% (p/v)). Dicha composición además puede comprender propilenglicol (por ejemplo, en concentración 2% (p/v)), metilparabeno (por ejemplo en concentración 0,2% (p/v)) y povidona (por ejemplo en concentración 0,75% (p/v)). En otras realizaciones se proporcionan las cantidades de cereza negra y sabor a mentol c.s. según sea necesario.

45 **[0023]** La invención también proporciona, en otra realización, un método para capturar fósforo dentro del tracto gastrointestinal de un individuo, que comprende administrar al individuo una solución acuosa de acetato de calcio, según lo que se describe más arriba. En este sentido, la presente invención será útil para tratar individuos que necesitan diálisis y/o sufren de uno o más de los siguientes trastornos: enfermedad renal, enfermedad de riñón, enfermedad renal en etapa terminal, y enfermedad renal crónica.

50 **[0024]** La administración de la composición de acetato de calcio de la presente invención en conformidad con el método aquí descrito está asociada al incremento del cumplimiento del paciente y menos efectos secundarios que son evidentes en la administración actualmente disponible de medicamentos de acetato de calcio y ligantes de fósforo. Este cumplimiento mejorado del paciente con el agente de unión al fosfato mejorará el manejo del proceso de la enfermedad.

Descripción detallada

- 5 [0025] La presente invención resulta del descubrimiento sorprendente de que el acetato de calcio puede formularse en una solución de volumen muy bajo simultáneamente con enmascaramiento de sabor efectivo. La composición líquida de acetato de calcio en conformidad con la invención tiene de ese modo un número de ventajas respecto de las formulaciones sólidas de acetato de calcio, y superas las limitaciones que de otra manera se encontrarían en los intentos por administrar acetato de calcio en forma líquida.
- 10 [0026] En primer lugar, la composición líquida obvia la necesidad de los pacientes de consumir grandes números de pastillas mediante la eliminación de cualquier pastilla de acetato de calcio. En este sentido, los pacientes que toman otros medicamentos pueden tragar las pastillas con la composición líquida de la presente invención.
- 15 [0027] En segundo lugar, la composición de la presente invención puede formularse en volúmenes muy pequeños, y por ello contribuye solamente con una cantidad insignificante de fluido para la ingesta diaria de fluido de pacientes con diálisis.
- 20 [0028] En tercer lugar, los pacientes ya no tienen que tragar múltiples pastillas de acetato de calcio juntas al comienzo de las comidas. Típicamente, la composición inventiva puede ingerirse oralmente justo antes de las comidas. Alternativamente, los pacientes pueden tragar la composición inventiva en intervalos a lo largo de sus comidas, o justo antes y justo después de las comidas. No tener que tragar múltiples pastillas convierte al régimen de tratamiento general en una experiencia más agradable, asegurando de ese modo altos niveles de cumplimiento del paciente.
- 25 [0029] En cuarto lugar, la composición inventiva es apetitosa, es decir, posee un buen sabor, y el sabor del acetato de calcio está enmascarado, lo que contribuye con altos niveles de cumplimiento del paciente.
- 30 [0030] En quinto lugar, la composición inventiva puede formularse para que tenga un bajo contenido de calorías y/o un bajo índice glucémico en comparación con formulaciones farmacéuticas líquidas que son fabricadas utilizando edulcorantes tradicionales tales como glucosa y fructosa. Las composiciones inventivas por ello son apropiadas para la administración a pacientes con diabetes. Se sabe en la técnica que los azúcares tienen un contenido de calorías de aproximadamente 4 calorías por gramo. Según lo que se menciona más arriba, en las composiciones de la presente invención el edulcorante puede comprender un denominado edulcorante artificial (sucralosa, sacarina, etc.), que imparte ninguna caloría o insignificantes calorías. El componente poliol de las composiciones inventivas también imparte algún dulzor, pero se sabe en la técnica que los polioles (azúcares alcohólicos) contribuyen con menos calorías por gramo que los azúcares simples y también tienen un índice glucémico inferior que los azúcares simples. Por ejemplo, sorbitol tiene aproximadamente 2,6 calorías por gramo y maltitol tiene aproximadamente 3 calorías por gramo. En algunas realizaciones, las composiciones inventivas de la invención tienen no más que aproximadamente 1 caloría por mililitro y en otras realizaciones las composiciones inventivas tienen no más que aproximadamente 0,8 calorías por mililitro.
- 40 [0031] Según lo que se debate más arriba, una ventaja de la composición líquida es que el acetato de calcio puede formularse en soluciones de volumen muy bajo. Según lo que se debate más arriba, las concentraciones de acetato de calcio típicas varían de aproximadamente 7% (p/v) a aproximadamente 21% (p/v), en base al volumen total de la composición. En algunas realizaciones, la concentración es de aproximadamente 12% (p/v) a aproximadamente 16% (p/v), y en otras realizaciones la concentración es aproximadamente 14% o aproximadamente 14,3% (p/v). El acetato de calcio en la composición inventiva está en solución acuosa. Aún en otras realizaciones, la concentración de acetato de calcio de la composición inventiva es aproximadamente 6% o 5% o 4% o 3% o 2% (p/v).
- 50 [0032] Las composiciones líquidas típicamente suministran una dosis promedio de acetato de calcio en aproximadamente 10 ml o menos. En algunas realizaciones, el volumen puede variar de aproximadamente 4 ml a aproximadamente 7 ml. Una composición que mide aproximadamente 5 ml es ilustrativa del volumen de una dosis, la que suministra el equivalente de un (1) comprimido de una formulación sólida de acetato de calcio, es decir, pastilla. Dichas dosis de 5 ml puede suministrar aproximadamente 710 miligramos de acetato de calcio hidrato, o aproximadamente 667 miligramos de acetato de calcio anhidro. De ese modo, por ejemplo, simplemente una cuchara de la presente composición (es decir, ~15 ml) reemplazaría tres (3) pastillas convencionales de acetato de calcio. En otras realizaciones, 5 ml suministra aproximadamente 1,065 gramos de acetato de calcio hidrato o aproximadamente 1,0 gramos de acetato de calcio anhidro.
- 60 [0033] La composición de la invención comprende un agente enmascarador del sabor. Algunos agentes enmascaradores del sabor conocidos en la técnica son caracterizados adicionalmente como edulcorantes. Sin importar si un compuesto particular es reconocido para impartir dulzor, al menos debe tener la propiedad de ser capaz de enmascarar los sabores en la boca. Por ejemplo, un agente enmascarador del sabor en este sentido es glicirricinato monoamónico (MagneSweet).

[0034] La composición inventiva también comprende un edulcorante. Se contemplan diversos edulcorantes, que incluyen pero no se limitan a azúcares simples tales como sacarosa, dextrosa, fructosa, maltosa, y similares. En otras realizaciones, la composición inventiva es "baja en calorías" o "dietético", "libre de azúcar", o "libre de calorías." Según lo que se debate más arriba, el edulcorante en las composiciones inventivas puede ser un denominado "edulcorante artificial" (también conocido como "edulcorante de alta intensidad"), tal como sucralosa, acesulfamo potasio, sacarina, y aspartamo, o cualquier combinación de los mismos. El uso de dichos edulcorantes artificiales es deseable para añadir dulzor sin la adición de calorías. También según lo que se debate más arriba, el poliol en la composición inventiva también puede proporcionar algún dulzor y el contenido inferior en calorías de los polioles, y el índice glucémico inferior (en comparación con los azúcares simples) hace que las composiciones inventivas sean apropiadas para las dietas bajas en calorías. Adicionalmente, las composiciones inventivas que son bajas en calorías y/o bajas en índice glucémico serían apropiadas para los pacientes diabéticos.

[0035] Un experto en la materia reconocerá que "libre de azúcar" significa que un producto no contiene ninguna cantidad de, o sólo cantidades triviales o "fisiológicamente intrascendentes" de azúcares. En este sentido, "libre de azúcar" significa menos que 0,5 g de azúcares por porción. "Libre de calorías" significa menos que 5 calorías por porción. Los ejemplos de sinónimos de "libre" incluyen "sin," "ningún" y "cero." Aquellos productos endulzados solamente con edulcorantes artificiales y/o azúcares alcohólicos (y que no contienen otros azúcares) pueden clasificarse como "libres de azúcar." El término "bajo en calorías" se entiende que significa 40 calorías o menos por cantidad de referencia.

[0036] En una realización, la composición comprende el edulcorante sucralosa y el poliol sorbitol, y el agente enmascarador del sabor glicirricinato monoamónico. En otra realización, la composición comprende el edulcorante sucralosa y los polioles sorbitol y maltitol, y el agente enmascarador de sabor glicirricinato monoamónico. En otra realización, la composición comprende el edulcorante sucralosa y el poliol maltitol, y el agente enmascarador del sabor glicirricinato monoamónico.

[0037] Según lo que se debate más arriba, la composición de la invención contempla diversas concentraciones de acetato de calcio, un agente enmascarador del sabor, y un edulcorante para lograr una composición apetitosa.

[0038] En otras realizaciones, el agente enmascarador del sabor está presente en una concentración de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,8% (p/v) en base al volumen total de la composición. Por ejemplo las concentraciones son aproximadamente 0,05%, 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75% y 0,8% (p/v). En otras realizaciones, el agente enmascarador del sabor está presente en una concentración de aproximadamente 0,2 % (p/v) a aproximadamente 0,8% (p/v) en base al volumen total de la composición. Por ejemplo las concentraciones son aproximadamente 0,25%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7% y 0,8% (p/v).

[0039] Una composición preferente recomendada por las consideraciones precedentes, y para el uso en los métodos aquí descritos, comprende acetato de calcio en una concentración de aproximadamente 14% (p/v), maltitol en una concentración de aproximadamente 20% (p/v), sucralosa en una concentración de aproximadamente 0,35% (p/v), y glicirricinato monoamónico en una concentración de aproximadamente 0,25% (p/v), en base al volumen total de la composición.

[0040] Una composición preferente recomendada por las consideraciones precedentes, y para el uso en los métodos aquí descritos, comprende acetato de calcio en una concentración de aproximadamente 14% (p/v), sorbitol en una concentración de aproximadamente 21% (p/v), sucralosa en una concentración de aproximadamente 0,35% (p/v), y glicirricinato monoamónico en una concentración de aproximadamente 0,25% (p/v), en base al volumen total de la composición.

[0041] La composición inventiva también puede contener un agente saborizante; los agentes saborizantes apropiados incluyen sabor a baya, sabor a cerveza de raíz, sabor a crema, sabor a chocolate, sabor a menta piperita, sabor a menta y sabor a gaulteria y combinaciones de los mismos. Los agentes saborizantes de baya apropiados incluyen cereza negra, fresa, cereza, arándano, frambuesa y similares. Se incluyen los agentes saborizantes denominados "artificiales" y "naturales". La composición inventiva también puede comprender sabor a mentol. Las cantidades de los agentes saborizantes utilizados variarán dependiendo de las preferencias de sabor y los otros ingredientes en la composición, pero será un porcentaje muy pequeño de la composición total; por ejemplo, en los Ejemplos 1-4, el sabor artificial a cereza negra y a mentol están cada uno presentes en una concentración de 0,2% (p/v). En una composición típica de la invención, los agentes saborizantes típicamente constituirán no más que 1% (p/v) de la composición de acetato de calcio.

[0042] Otros ingredientes que pueden estar presentes en la composición líquida de la presente invención incluyen tampones, tales como ácido cítrico o sus sales correspondientes; surfactantes; espesantes (tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y similares); conservantes (tales como parabenos de metilo y propilo, y similares); antioxidantes, tales como sales de benzoato, y similares; agentes quelantes, tales como EDTA y sus sales y similares). La cantidad y tipo de conservante presente en la composición líquida de la invención puede

determinarse según lo conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, puede utilizarse metilparabeno en una concentración de 0,01% (p/v) a aproximadamente 0,2% (p/v), o de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 0,3% (p/v) y puede utilizarse propilparabeno en una concentración de aproximadamente 0,001% (p/v) a aproximadamente 0,05% (p/v). Puede utilizarse povidona en una concentración de aproximadamente 0,5% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v).

[0043] En una realización preferente, la concentración de metilparabeno es aproximadamente 0,2% (p/v) y la concentración de povidona es aproximadamente 0,75% (p/v). En otra realización, la composición de metilparabeno es aproximadamente 0,05% (p/v) y la concentración de propilparabeno es aproximadamente 0,005% (p/v); en otra realización, la composición de metilparabeno es aproximadamente 0,01% (p/v) y la concentración de propilparabeno es aproximadamente 0,025% (p/v).

[0044] Según lo que se debate más arriba, las composiciones inventivas también incluyen composiciones líquidas de acetato de calcio que no contienen uno o más de los siguientes ingredientes: sal de magnesio, compuestos de péptido-calcio (por ejemplo, denominados CPP-calcio), o polivinilpirrolidona (PVP).

[0045] En diversas realizaciones, la composición inventiva puede formularse para que tenga un pH final de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0. Alternativamente, el pH puede ser aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,2. En una realización, el pH de la composición inventiva es aproximadamente 6,8.

[0046] Cualquiera de las realizaciones de la composición líquida descrita en la presente memoria es apropiada para el uso en el método inventivo para captar fósforo dentro del tracto gastrointestinal de un individuo. El método comprende administrar al individuo una solución acuosa de al menos acetato de calcio según lo que se describe en la presente memoria. La administración, en una realización, es a través de la ingestión oral de la composición. Según lo que se debate, el uso de acetato de calcio para tratar hiperfosfatemia es bien conocido en la técnica, y por lo tanto las dosificaciones requeridas para tratar esta afección también pueden determinarse fácilmente dependiendo de la afección del paciente, antecedentes y necesidad. En este sentido, según lo que se debate más arriba, la dosis típica de calcio suministrado por el acetato de calcio está en el orden de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 miliequivalentes de calcio por dosis. Un régimen de dosificación típico de la composición inventiva es aproximadamente una cucharada (aproximadamente 15 ml) tres veces por día, lo que puede variarse dependiendo de las necesidades del paciente.

[0047] Además, aquellos con experiencia en la técnica entenderán que la dosis y cantidad que debe ser ingerida en un tiempo dado varía en base al individuo y puede ajustarse según sea necesario, por ejemplo mediante el monitoreo de los niveles séricos de fósforo y calcio. En este sentido, las composiciones inventivas preferentemente se administran cercanas en el tiempo al consumo de alimento y/o bebida. En una realización, una dosis de la composición inventiva se ingiere en forma oral justo antes de la ingestión de comida y otra dosis se ingiere en forma oral justo después de la ingestión de comida. Según lo que se debate en la presente memoria, la dosis completa administrada alrededor de una comida puede ingerirse en su totalidad justamente antes de la ingestión de una comida.

[0048] En algunas realizaciones, el individuo que debe ser tratado necesita tratamiento con diálisis y por ello puede estar pasando por dicho tratamiento con diálisis. En diversas realizaciones, el individuo sufre de una enfermedad renal, tal como, por ejemplo, enfermedad renal en etapa terminal o enfermedad renal crónica.

Ejemplo1: Procedimiento general para preparar la composición líquida de acetato de calcio.

[0049] Se disuelven acetato de calcio y un edulcorante en agua. Se mezclan agente saborizante y glicerina USP uno con otro para obtener eventualmente una solución homogénea. Se añade un agente enmascarador del sabor y se mezcla con la solución de acetato de calcio. Se disuelven los conservantes parabenos en propilenglicol. Opcionalmente se mezcla un agente enmascarador del sabor o agente edulcorante adicional con la solución de acetato de calcio. Todas las soluciones que incluyen cualquier otro poliol se agitan juntas y se añade agua purificada c.s. para lograr una solución homogénea.

Ejemplo 2: Composiciones líquidas de acetato de calcio

[0050] Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, 1,0 l de una composición líquida de acetato de calcio se preparó utilizando las siguientes concentraciones y proporciones de componentes:

Componente	Cantidad	% p/v
Solución sorbitol (70%)	300 g	30
Acetato de calcio USP	143 g	14,3
Glicerina USP	50 g	5
Propilenglicol USP	20 g	2
Magnasweet 110 (solución al 10%)	25 g	2,5%
Sucralosa	3,5 g	0,35
Metilparabeno NF	0,5 g	0,05
Propilparabeno NF	0,05 g	0,005
Sabor artificial a cereza negra	2 g	0,2
Sabor a mentol	2 g	0,2
Agua purificada USP c.s.	1000 ml	

5 [0051] Obsérvese que debido a que se utilizó una solución al 70% de sorbitol, el % del compuesto sorbitol en la composición final es 21%. Esta composición contiene aproximadamente 0,5 calorías por mililitro. Múltiples personas probaron esta composición en niveles de dosificación típicos, y todas las personas que probaron esta composición clasificaron la composición como apetitosa y/o que tenía "buen" sabor. Se determinó que esta composición sería apropiada para la administración a pacientes y que se esperaba que aquellos pacientes cumplan bien con sus requerimientos de medicamento, dadas las cualidades de la composición (que incluye pero no limita a buen sabor y bajo volumen de líquido con alta concentración de calcio). Para aquellos pacientes que necesitan limitar la ingesta de calorías, esta composición es apropiada debido a su bajo contenido de calorías.

10 [0052] En otro ejemplo, la composición líquida de acetato de calcio de este ejemplo se formula mediante la utilización de 0,1% (p/v) de metilparabeno y 0,025% (p/v) de propilparabeno. En aún otro ejemplo, los agentes saborizantes se añaden c.s. para lograr un sabor apetitoso con la mínima cantidad efectiva de agente saborizante.

15

Ejemplo 3

20 [0053] Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, se preparó 1,0 l de la composición líquida de acetato de calcio mediante la utilización de las siguientes concentraciones y proporciones de componentes:

20

Componente	Cantidad	% p/v
Solución de sorbitol (70%)	300 g	30
Acetato de calcio USP	143 g	14,3
Glicerina USP	50 g	5
Propilenglicol USP	20 g	2
Magnasweet 110 (solución al 10%)	25 g	2,5
Sucralosa	3,5 g	0,35
Povidona 25, USP	7,5 g	0,75
Metilparabeno NF	2 g	0,2
Sabor artificial a cereza negra	2 g	0,2
Sabor a mentol	2 g	0,2
Agua purificada USP c.s.	1000 ml	

25 [0054] Obsérvese que debido a que se utilizó una solución al 70% de sorbitol, el % del compuesto sorbitol en la composición final es 21%. Esta composición contiene aproximadamente 0,5 calorías por mililitro. Múltiples personas probaron esta composición en niveles de dosificación típicos, y todas las personas que probaron esta composición clasificaron la composición como apetitosa y/o que tenía "buen" sabor. Se determinó que esta composición sería apropiada para la administración a pacientes y que se esperaba que aquellos pacientes cumplan bien con sus requerimientos de medicamento, dadas las cualidades de la composición (que incluye pero no limita a buen sabor y bajo volumen de líquido con alta concentración de calcio). Para aquellos pacientes que necesitan limitar la ingesta de calorías, esta composición es apropiada debido a su bajo contenido de calorías.

30

Ejemplo 4

[0055] Siguiendo el procedimiento general descrito más abajo, se prepararon 2,0 l de la composición líquida de acetato de calcio mediante la utilización de las siguientes concentraciones y proporciones de componentes:

Componente	Cantidad	% p/v
Maltitol (cristalino)	400 g	20
Acetato de calcio USP	286 g	14,3
Glicerina USP	100 g	5
Propilenglicol USP	40 g	2
Magnasweet 110 (solución al 10%)	50g	2,5
Sucralosa	7 g	0,35
Povidona 25 USP	15 g	0,75
Metilparabeno NF	4 g	0,2
Sabor artificial a cereza negra	4 g	0,2
Sabor a mentol	4 g	0,2
Agua purificada USP c.s	2000ml	

[0056] Se disolvió acetato de calcio en 1 litro de agua y se añadió sucralosa a esta mezcla acuosa, seguido por la adición de maltitol con agitación, después se añadió glicerina, después Magnasweet con agitación y después povidona y se mezcló hasta que se disolviera. Se disolvió metilparabeno en propilenglicol y se añadió a la mezcla acuosa con agitación. Después se añadieron los agentes saborizantes con agitación. Se añadió agua adicional para llevar el volumen total a 2 litros.

[0057] Esta composición contiene aproximadamente 0,4 calorías por mililitro. Múltiples personas probaron esta composición en niveles de dosificación típicos, y todas las personas que probaron esta composición clasificaron la composición como apetitosa y/o que tenía "buen" sabor. Se determinó que esta composición sería apropiada para la administración a pacientes y que se esperaba que aquellos pacientes cumplan bien con sus requerimientos de medicamento, dadas las cualidades de la composición (que incluye pero no limita a buen sabor y bajo volumen de líquido con alta concentración de calcio). Para aquellos pacientes que necesitan limitar la ingesta de calorías, esta composición es apropiada debido a su bajo contenido de calorías.

En vista de lo anterior, se apreciará que la invención descrita en el presente documento se refiere *inter alia* a los siguientes puntos:

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende una solución acuosa de al menos:

- aproximadamente 7-21% de acetato de calcio (p/v),
- un edulcorante,
- un poliol, y
- un agente enmascarador del sabor.

2. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 1, donde el acetato de calcio está presente en una concentración de aproximadamente 12% (p/v) a aproximadamente 16% (p/v) en base al volumen total de la composición.

3. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 2, donde el acetato de calcio está presente en una concentración de aproximadamente 14% (p/v).

4. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 1, donde la concentración total de poliol es aproximadamente 15% (p/v) a aproximadamente 50% (p/v) en base al volumen total de la composición.

5. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 1, donde dicho poliol se selecciona del grupo que consiste en sorbitol, glicerina, propilenglicol, xilitol, maltitol y mezclas de los mismos.

6. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 5, donde dicha composición comprende aproximadamente 15% (p/v) a aproximadamente 40% (p/v) de sorbitol.

7. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 5, donde dicha composición comprende aproximadamente 21% (p/v) de sorbitol.

8. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 5, donde dicha composición comprende aproximadamente 15% (p/v) a aproximadamente 25% (p/v) de maltitol.

9. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 8, donde dicha composición comprende aproximadamente 20% (p/v) de maltitol.

10. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 7, donde dicha composición además comprende aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 25% (p/v) de glicerina.

11. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 10, donde la glicerina está presente en una concentración de aproximadamente 5% (p/v).
- 5 12. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 1, donde el edulcorante es un edulcorante artificial.
13. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 12, donde dicho edulcorante artificial se selecciona del grupo que consiste en sucralosa, acesulfamo potasio, aspartamo y sacarina.
- 10 14. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 13, donde dicho edulcorante artificial se selecciona del grupo que consiste en sucralosa y sacarina.
- 15 15. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 14, donde dicha sucralosa está presente en una concentración de aproximadamente 0,35% (p/v) o dicha sacarina está presente en una concentración de aproximadamente 0,15% (p/v).
- 20 16. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 1, que además comprende al menos un agente saborizante.
17. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 16, donde dicho agente saborizante se selecciona del grupo que consiste en sabor a baya, sabor a cerveza de raíz, sabor a crema, sabor a chocolate, sabor a menta, sabor a menta piperita y sabor a gaulteria.
- 25 18. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 17, que además comprende sabor a mentol.
19. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 17, donde dicho agente saborizante es sabor a cereza negra.
- 30 20. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 19, donde dicho sabor a cereza negra es sabor artificial a cereza negra.
- 35 21. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 1, que además comprende al menos un conservante.
22. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 21, donde dicho conservante se selecciona del grupo que consiste en: metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, benzoato de sodio, sorbato de potasio y combinaciones de los mismos.
- 40 23. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 22, donde dicho conservante es metilparabeno.
24. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 23, que además comprende polivinilpirrolidona (PVP).
- 45 25. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 21, que además comprende propilenglicol.
26. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con el punto 1, donde el pH de la composición es aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,2.
- 50 27. Una composición farmacéutica líquida que comprende una solución acuosa de al menos:
- a) 5-200 miliequivalentes de calcio por cinco mililitros de dicha solución acuosa,
b) un edulcorante,
c) un poliol, y
55 d) un agente enmascarador del sabor.
28. Una composición líquida de acuerdo con el punto 1, que comprende aproximadamente 21% (p/v) de sorbitol, aproximadamente 14% (p/v) de acetato de calcio, aproximadamente 5% (p/v) de glicerina, aproximadamente 2% (p/v) de propilenglicol, aproximadamente 0,25% (p/v) de glicirricinato monoamónico, aproximadamente 0,35% (p/v) de sucralosa, aproximadamente 0,75% (p/v) de polivinilpirrolidona, aproximadamente 0,2% (p/v) de metilparabeno, aproximadamente 0,2% (p/v) de sabor artificial a cereza negra, y aproximadamente 0,2% (p/v) de sabor a mentol.
- 60 29. Una composición líquida de acuerdo con el punto 1, que comprende aproximadamente 20% (p/v) de maltitol, aproximadamente 14% (p/v) de acetato de calcio, aproximadamente 5% (p/v) de glicerina, aproximadamente 2% (p/v) de propilenglicol, aproximadamente 0,25% (p/v) de glicirricinato monoamónico, aproximadamente 0,35% (p/v)
- 65

ES 2 498 918 T3

de sucralosa, aproximadamente 0,75% (p/v) de polivinilpirrolidona, aproximadamente 0,2% (p/v) de metilparabeno, aproximadamente 0,2% (p/v) de sabor artificial a cereza negra, y aproximadamente 0,2% (p/v) de sabor a mentol.

- 5 30. Una composición de acuerdo con el punto 1, donde 5 mililitros de dicha composición contiene aproximadamente 710 miligramos de acetato de calcio hidratado.
31. Una composición de acuerdo con el punto 1, donde 5 mililitros de dicha composición contiene aproximadamente 667 miligramos de acetato de calcio anhidro.
- 10 32. Una composición de acuerdo con el punto 1, donde 5 mililitros de dicha composición contiene aproximadamente 169 miligramos de calcio.
33. Una composición de acuerdo con el punto 1, donde dicha composición es libre de azúcar.
- 15 34. Una composición de acuerdo con el punto 1, donde dicha composición es baja en calorías.
35. Una composición de acuerdo con el punto 1, donde dicha composición es libre de calorías.
- 20 36. Una composición de acuerdo con el punto 1, que comprende aproximadamente 8 miliequivalentes de calcio.
37. Un método de captación de fósforo dentro del tracto gastrointestinal de un individuo, que comprende administrar a dicho individuo una solución acuosa que comprende de aproximadamente 7% (p/v) a aproximadamente 21% (p/v) de acetato de calcio.
- 25 38. Un método de acuerdo con el punto 37, donde el individuo necesita diálisis y/o sufre de uno o más de los siguientes trastornos: enfermedad renal, enfermedad de riñón, enfermedad renal en etapa terminal, enfermedad crónica de riñón.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida oral que comprende una solución acuosa que comprende
- 5 a) aproximadamente 7-21% de acetato de calcio (p/v) o una cantidad de acetato de calcio para proporcionar 5-200 miliequivalentes de calcio por cinco mililitros de dicha solución acuosa,
- b) un edulcorante,
- c) un poliol, y
- d) un agente enmascarador del sabor,
- 10 para su uso en un método de captación de fósforo dentro del tracto gastrointestinal de un individuo.
2. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el individuo necesita diálisis y/o sufre de uno o más de los siguientes trastornos: enfermedad renal, enfermedad de riñón, enfermedad renal en etapa terminal, enfermedad crónica de riñón.
- 15 3. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el individuo sufre hiperfosfatemia.
4. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición comprende acetato de calcio en una concentración de aproximadamente 12% (p/v) a aproximadamente 16% (p/v) en base al volumen total de la composición.
- 20 5. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la concentración total de poliol en la composición es aproximadamente 15% (p/v) a aproximadamente 50% (p/v) en base al volumen total de la composición.
- 25 6. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho poliol se selecciona del grupo que consiste en sorbitol, glicerina, propilenglicol, xilitol, maltitol y mezclas de los mismos.
- 30 7. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición además comprende aproximadamente 1% (p/v) a aproximadamente 25% (p/v) de glicerina en base al volumen total de la composición.
- 35 8. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho edulcorante es un edulcorante artificial seleccionado del grupo que consiste en sucralosa, acesulfamo potasio, aspartamo y sacarina.
- 40 9. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición además comprende al menos un agente saborizante seleccionado del grupo que consiste en sabor a cereza negra, mentol, sabor a baya, sabor a cerveza de raíz, sabor a crema, sabor a chocolate, sabor a menta, sabor a menta piperita y sabor a gaulteria.
- 45 10. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición además comprende al menos un conservante seleccionado del grupo que consiste en metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, benzoato de sodio, sorbato de potasio y combinaciones de los mismos.
- 50 11. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición además comprende polivinilpirrolidona (PVP).
12. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,2.
13. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho agente enmascarador del sabor comprende glicirricinato monoamónico.
- 55 14. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde 5 mililitros de dicha composición contiene aproximadamente 710 miligramos de acetato de calcio hidratado, o 667 miligramos de acetato de calcio anhidro, o 169 miligramos de calcio, o aproximadamente 8 miliequivalentes de calcio.
- 60 15. La composición farmacéutica líquida oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha composición es libre de azúcar, es baja en calorías, o es libre de calorías.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • **US 6.875.445**
• **US 4.870.105**
• **US 6.576.665**