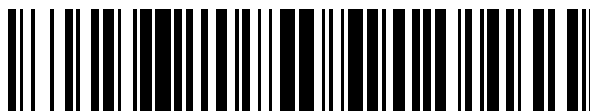


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 871**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2008** **E 13002485 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 2710998**

54 Título: **Composición terapéutica aromatizada basada en arcilla**

30 Prioridad:

13.08.2007 EP 07291005

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

15.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BARRA, JÉRÔME y
LE HAZIF, DENIS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 582 871 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición terapéutica aromatizada basada en arcilla

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

- 5 Existe una composición terapéutica basada en esmectita denominada “diosmectita” comercializada bajo la marca SMECTA®. Pero debido al sabor particular de la arcilla que a veces puede ser molesto para ciertos pacientes y, en particular, para los niños, existía el problema de encontrar una composición aromatizada cuyo sabor predominara con respecto al sabor de la arcilla. Para resolver este problema, la solicitante propone una nueva composición farmacéutica aromatizada basada en esmectita como se define con posterioridad.
- 10 Por tanto, la presente invención tiene por objeto una composición terapéutica aromatizada que contiene una arcilla como principio activo y otros aditivos escogidos entre agentes colorantes, edulcorantes, lubricantes y adyuvantes de flujo, caracterizada porque
- la arcilla es una esmectita dioctaédrica;
 - el aroma está encapsulado.
- 15 Una composición según la presente invención puede ser utilizada para la prevención y/o el tratamiento de ciertas patologías como el tratamiento sintomático de dolores asociados a afecciones osegastroduodenales y cólicos, diarreas agudas y crónicas o enfermedad celíaca.

Las esmectitas representan un grupo particular de arcillas en el que se encuentran especies dioctaédricas como montmorillonita y beidellita y especies trioctaédricas como hectorita y saponita.

- 20 La arcilla utilizada según la invención es una esmectita dioctaédrica. Preferentemente, la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una beidellita o estructura cristalográfica intermedia entre los dos polos cristalográficos: montmorillonita y beidellita. Esta estructura cristalográfica intermedia puede estar próxima al polo montmorillonita e incluso muy próxima al polo montmorillonita. Igualmente puede estar próxima al polo beidellita e incluso muy próxima al polo beidellita. Preferentemente, una esmectita según la invención es una montmorillonita o una
- 25 estructura intermedia próxima al polo montmorillonita y, de forma muy preferente, muy próxima al polo montmorillonita.

De forma igualmente preferente, la arcilla utilizada es la esmectita denominada “diosmectita” y comercializada bajo la marca Smecta®.

- 30 La composición terapéutica según la presente invención comprende “un compuesto o una composición aromatizados” denominado “aroma”. El término “aroma”, como se utiliza en la presente solicitud abarca compuestos o composiciones aromatizados habitualmente utilizados en la industria alimentaria, ya sean de origen natural o sintético. Comprende compuestos aislados o mezclas.

- Ejemplos específicos de estos compuestos se pueden encontrar en la bibliografía como, por ejemplo, en la publicación Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 1975, CRC Press; Synthetic Food adjuncts, 1947, M. B. Jacobs, editado por Van Nostrand; o en la publicación Perfume and Flavor Chemicals, 1969, S. Arctander, Montclair, New Jersey (USA).
- 35

Estos compuestos son bien conocidos por el experto en la técnica en el campo de los productos de consumo aromatizados o perfumados, es decir, productos de consumo tradicionalmente aromatizados a los que se ha aportado un perfume o un aroma o un sabor, o productos de consumo cuyo sabor ha sido modificado.

- 40 De forma preferente, el aroma es un líquido hidrófobo, soluble en disolventes orgánicos pero solo muy débilmente soluble en agua.

- De forma más preferente, el aroma se caracteriza por un parámetro de solubilidad de Hildebrand δ inferior a 30 MPa^{1/2}. La incompatibilidad con el agua de la mayoría de los aromas y perfumes puede ser expresada por medio del parámetro de solubilidad de Hildebrand que es en general inferior a 25 MPa^{1/2}, mientras que el mismo parámetro para el agua es de 48 MPa^{1/2} y para los alcanos de 15-16 MPa^{1/2}. Este parámetro suministra una escala de polaridad útil correlacionada a una densidad de energía cohesiva de las moléculas. Para que una mezcla se produzca espontáneamente, la diferencia de solubilidad de las moléculas que se van a mezclar debe ser mantenida al mínimo. El manual de los parámetros de solubilidad (Handbook of Solubility Parameters, A. F. M. Barton, CRC Press, Boca Raton, 1991) proporciona una lista de valores de δ para un gran número de productos químicos, pero igualmente métodos recomendados de contribución de los grupos que permiten calcular los valores de δ para estructuras químicas complejas.
- 45
- 50

Igualmente de forma preferente, el aroma está en forma líquida, volátil o lábil, con un valor de log P comprendido en el intervalo de -2 a 7 y, de forma muy preferentemente, de 2 a 6.

De forma igualmente preferente, una composición según la presente invención comprende, como aroma, extractos naturales, aceites esenciales o una mezcla de estos últimos.

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

Preferentemente, una composición según la invención comprende al menos un aroma encapsulado diferente de la vainilla.

Los aromas se escogen preferentemente perfumes tradicionales como regaliz, frutos exóticos, frutos rojos, extractos de cítricos, vainilla/caramelo/chocolate pero igualmente perfumes denominados "modernos" como coca, té verde o crema tostada.

Preferentemente, el aroma se escoge entre aromas de vainilla/caramelo/chocolate y extractos de cítricos y, de forma muy preferente, vainilla/caramelo/chocolate y naranja, limón, pomelo o clementina.

De forma igualmente preferente, el aroma es una mezcla de aromas y, de forma muy preferente, una mezcla de aromas de vainilla y naranja.

El aroma puede ser mezclado con disolventes, adyuvantes, aditivos y/o otros ingredientes, por ejemplo, los comúnmente utilizados en la industria de los aromas y/o alimentaria.

El aroma según la presente invención está preferentemente encapsulado en una matriz vítrea (matriz de encapsulación) de hidrato(s) de carbono.

Como constituyente(s) de la matriz de encapsulación se puede citar cualquier azúcar o derivado de azúcar que pueda ser transformado mediante técnicas de extrusión con el fin de formar un sólido extruido seco. Ejemplos particulares de constituyentes apropiados pueden ser escogidos entre los siguientes productos: sacarosa, glucosa, lactosa, levulosa, fructosa, maltosa, ribosa, dextrosa, isomalt, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, maltitol, pentatol, arabinosa, pentosa, xilosa, galactosa, hidrolizados de almidón hidrogenado, maltodextrina, Stabilite (nombre comercial; origen: SPI Polyols, USA), agar-agar, carragenano, otras gomas, polidextrosa y derivados y mezclas de estos últimos.

Preferentemente, son utilizados maltodextrina o mezclas de maltodextrina y al menos un producto escogido entre: sacarosa, glucosa, lactosa, levulosa, maltosa, fructosa, isomalt, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado. De forma muy preferente, la matriz está constituida por maltodextrina o una mezcla de maltodextrina y al menos un producto escogido entre: sacarosa, maltosa, isomalt, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado. De forma igualmente muy preferente, la matriz está constituida por maltodextrina y sacarosa.

De forma preferente, la maltodextrina tiene un equivalente-dextrosa (DE, Dextrose equivalent) por encima de 5 e inferior a 20.

Se puede añadir a la mezcla si es necesario un emulsionante como lecitina y/o un plastificante, normalmente agua.

El producto o la composición aromatizados según la invención, que son extruidos, pueden ser preparados mediante cualquier método estándar. Por ejemplo, los procedimientos descritos en las patentes US 4.610.890 y US 4.707.367, cuyo contenido se incorpora como referencia, son apropiados para suministrar aromas encapsulados como los utilizados en la presente invención.

De forma igualmente preferente, el aroma está presente en un grado de al menos 10% en peso expresado en materia seca, con respecto al peso total (expresado en materia seca) de la matriz de encapsulación y, preferentemente, en un grado comprendido entre 15 y 35%.

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

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

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

En una composición terapéutica según la presente invención, se encuentran otros aditivos como agentes colorantes, edulcorantes, lubricantes o adyuvantes de flujo. Una composición según la presente invención puede contener igualmente minerales.

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

La aportación de minerales puede consistir, por ejemplo, en la adición de sales metálicas como sales de aluminio o de magnesio como hidróxido de magnesio o carbonato de magnesio.

El modo de administración de una composición según la invención se escogerá, entre otras cosas, en función de su forma galénica y de la patología que va a ser tratada. Preferentemente, la composición como se define con anterioridad se administrará por vía oral.

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

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria descriptiva tienen el mismo significado que el que es habitualmente comprendido por un experto ordinario en el campo al que pertenece esta invención.

Parte experimental

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

Se prepara un jarabe a partir de maltodextrina, sacarosa, agua y aroma. La mezcla seguidamente se calienta hasta 123 °C para reducir el grado humedad del jarabe. Seguidamente se mezcla el emulsionante con el jarabe concentrado en condiciones de fuerte cizallamiento para formar una masa fundida uniforme. La masa fundida seguidamente es extruida bajo una presión 2×10^5 Pa a través de una placa de matriz de extrusión con orificios de 0,8 mm de diámetro en un disolvente frío con el fin de enfriar y romper los materiales extruidos.

Ingredientes	en gramos (g)	% de materia seca
Maltodextrina 18 DE	1.505	44,55
Sacarosa	1.505	44,55
Aceite de naranjas de Valencia exprimidas en frío	350	10,36
Lecitina de soja ¹⁾	18	0,54
Agua	400	--
Total		100,00
¹⁾ Origen: Central Soya, Fort Wayne, Indiana, USA		

Ejemplo 2: Preparación de un aroma de vainilla encapsulado

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

Ejemplo 3: Preparación de un aroma de caramelo encapsulado

Se reproduce el Ejemplo 1 utilizando un aroma de caramelo (de la empresa Firmenich) en lugar del aroma de naranja.

Ejemplo 4: Preparación de una composición terapéutica aromatizada

Las composiciones siguientes se preparan conjuntamente, suavemente, todos los ingredientes en las proporciones indicadas hasta que estén dispersados de forma homogénea. En la tabla siguiente, todas las cantidades están expresadas en mg.

Ingredientes	Ejemplo 4a	Ejemplo 4b	Ejemplo 4c
Diosmectita	3.000	3.000	3.000
Aroma encapsulado de naranja (aroma preparado según el Ejemplo 1) ¹⁾	-	-	10
Aroma encapsulado de vainilla (aroma preparado según el Ejemplo 2) ²⁾	50	50	50

Aroma encapsulado Caramel® (aroma preparado según el Ejemplo 3) ³	10	-	-
Sacarina soluble + glucosa hidratada	700	710	700
Agua	100	100	100
¹ de la empresa Firmenich, ref. 501289 TD 0990B; ² de la empresa Firmenich, ref. 501465 TD1591; ³ de la empresa Firmenich, ref. 501403 TD 1094			

Ejemplo 5: Estabilidad de una composición según la invención

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

- 5 La estabilidad de las características organolépticas del aroma se comprueban mediante probadores (panel de 7 expertos) sobre la base de numerosos criterios (azucarado, afrutado, ácido, amargo, etc.) durante un periodo de al menos 6 meses.

Además, se comprueba que el aroma no presenta degradación alguna en presencia de arcilla para este mismo periodo.

REIVINDICACIONES

1. Composición terapéutica aromatizada que contiene arcilla como ingrediente activo y otros aditivos escogidos entre agentes colorantes, edulcorantes, lubricantes y adyuvantes de flujo, caracterizada porque
 - la arcilla es una esmectita dioctaédrica; y
- 5 - el aroma está encapsulado.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una estructura cristalográfica intermediaria próxima al polo montmorillonita.
3. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la esmectita dioctaédrica es la esmectita denominada "diosmectita".
- 10 4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el aroma es un líquido hidrófobo.
5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende al menos un aroma encapsulado diferente de la vainilla.
6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el aroma se escoge entre los siguientes perfumes: vainilla, caramelo, chocolate, naranja, limón, pomelo y clementina.
- 15 7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el aroma es una mezcla de aromas.
8. Composición según la reivindicación anterior, caracterizada porque el aroma es una mezcla de aromas de vainilla y naranja.
- 20 9. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el aroma está encapsulado en una matriz vítrea de hidrato(s) de carbono.
10. Composición según la reivindicación anterior, caracterizada porque la matriz está constituida por maltodextrina o una mezcla de maltodextrina y al menos un producto escogido entre: sacarosa, glucosa, lactosa, levulosa, maltosa, fructosa, isomalt, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado.
- 25 11. Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque la maltodextrina tiene un equivalente-dextrosa por encima de 5 e inferior a 20.
12. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el aroma está presente a un grado de al menos 10% en peso expresado en materia seca, con respecto al peso total (expresado en materia seca) de la matriz de encapsulación.
- 30 13. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende de 70 a 90% en peso de principio activo.
14. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende de 0,1 a 3% en peso de aroma encapsulado.
- 35 15. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende de 75 a 85% en peso de esmectita dioctaédrica y de 0,5 a 2% en peso de aroma encapsulado que es una mezcla de aromas de vainilla y naranja.
16. Composición según la reivindicación 15, caracterizada porque comprende:
 - 3.000 mg de diosmectita;
 - 10 mg de aroma encapsulado de naranja;
 - 50 mg de aroma encapsulado de vainilla;
- 40 - 700 mg de sacarina soluble y de glucosa hidratada; y
- 100 mg de agua.
17. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el agente edulcorante se escoge entre sacarina, aspartamo, maltodextrina, monosacáridos y disacáridos.
- 45 18. Composición según la reivindicación 17, caracterizada porque el monosacárido se escoge entre fructosa o glucosa.
19. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, destinada a ser utilizada para la prevención y/o el

tratamiento sintomático de dolores asociados a las afecciones oseogastroduenales y cólicos, diarreas agudas y crónicas o enfermedad celíaca.