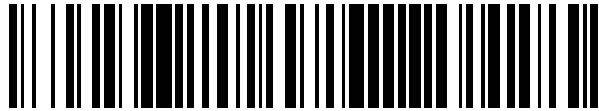


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 057**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/US2013/076763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13864035 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2934495**

54 Título: **Nanopartículas mesóporas de sílice para la absorción de aceite**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261740768 P

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

21.11.2017

73 Titular/es:

**NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES
(100.0%)**

**No. 35 Keyan Road, Zhunan Town
Miaoli County, Taiwan 35053, TW**

72 Inventor/es:

**CHENG, SHIN-HSUN;
LIAO, WEI-NENG;
YANG, CHUNG-SHI y
LO, LEU-WEI**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 643 057 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

NANOPARTICULAS MESÓPORAS DE SÍLICE PARA LA ABSORCIÓN DE ACEITE

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas, composiciones y métodos para tratar la obesidad y la esteatorrea,

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El orlistat (también conocido como tetrahidrolipstatina y vendido bajo la marca XENICAL™) es un potente inhibidor de las lipasas gastrointestinales, es decir, las lipasas que son responsables de descomponer la grasa ingerida (lipasa gástrica, lipasa de carboxilester, lipasa pancreática). Como consecuencia de esto, la grasa no absorbida se excreta en las heces. La lipasa pancreática es la enzima clave para la hidrólisis de los triglicéridos alimentarios. Los triglicéridos que han escapado de la hidrólisis no se absorben en el intestino. Los estudios farmacológicos con pacientes humanos han demostrado que la inhibición potente de la absorción de grasa y la reducción del peso corporal médicamente relevante se lograron utilizando inhibidores de lipasa. Sin embargo, en un subgrupo de los pacientes se observaron efectos secundarios gastrointestinales desagradables tales como manchas oleosas, heces fecales grasas/aceitosas, urgencia fecal, aumento de la defecación e incontinencia fecal. Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de composiciones que minimicen o supriman los efectos secundarios causados por inhibidores de lipasas digestivas.

EP 1404349 A1 describe polímeros de enlace graso, que comprenden grupos pendientes de dialcanolamina, dialcanolamonio, aminoalquilpoliol y amonioalquilpoliol para pacientes en necesidad de extracción de grasa del tracto gastrointestinal, en particular pacientes que sufren esteatorrea y/o que experimentan efectos colaterales debidos a los inhibidores de lipasa. Los pacientes a los que se administran inhibidores de lipasa se tratan habitualmente para la diabetes de tipo II, la esteatorrea y la hipertrigliceridemia. Los polímeros de enlace graso de esta invención también resultan adecuados para su utilización con pacientes obesos.

WO 2010/050897 A1 describe formulaciones y métodos para producir dispersiones sólidas que comprenden materiales mesóporos con unos ingredientes activos de pobre solubilidad en agua.

WO 2014/072363 A1 describe un material de sílice porosa para su utilización como un ingrediente activo farmacéutico o alimentario que tiene poros en el intervalo de mesoescala (2-50 nm).

EP 2016946 A1 describe una composición dióxido de silicón de quitosán para su utilización como un agente terapéuticamente activo y, en particular, para su utilización en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y el alivio del sobrepeso, enfermedades relacionadas con el mismo y envenenamientos con materiales tóxicos solubles en grasa.

45 RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende una cantidad efectiva de nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN) para uso en la prevención y/o tratamiento de la esteatorrea en un paciente que lo necesite.

50 En una forma de realización de la invención, la esteatorrea es causada por un tratamiento inhibidor de la lipasa en el sujeto.

55 En una forma de realización de la invención, la composición es para ser utilizada con el fin de provocar que un lípido alimentario líquido se convierta en gel y/o se solidifique en el interior de los intestinos del sujeto. El lípido puede ser aceite animal, aceite vegetal o aceite crudo.

En una forma de realización de la invención, el sujeto padece esteatorrea. El lípido alimentario puede ser por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos, grasas y aceite.

60 En otra forma de realización de la invención, la composición que comprende las MSN es para uso concurrente con el inhibidor de lipasa en el sujeto.

En otra forma de realización de la invención, el inhibidor de lipasa es orlistat.

65 En otra forma de realización de la invención, la composición comprende las MSN y el inhibidor de lipasa.

ES 2 643 057 T3

En otra forma de realización de la invención, la composición que comprende las MSN es para su utilización después de una comida.

5 En otra forma de realización de la invención, la composición es una suspensión acuosa.

En otra forma de realización de la invención, las MSN no están modificadas con ningún grupo funcional.

En otra forma de realización de la invención, las MSN no están modificadas con grupos amina terciarios.

10 En otra forma de realización de la invención, la composición para uso es para reducir la absorción intestinal del lípido alimentario líquido.

En otra forma de realización de la invención, la composición es un producto alimentario que contiene las MSN como aditivo alimentario.

15 En otra forma de realización de la invención, el producto alimentario es un producto alimenticio, o un producto de bebida.

20 En otra forma de realización de la invención, la relación en porcentaje en peso de las MSN en la composición se selecciona del grupo que consiste en 10% (p/p) hasta 50% (p/p) y 5% (p/p) hasta 30% (p/p).

25 En una forma de realización de la invención, la composición no comprende ningún otro compuesto terapéutico excepto las MSN. Alternativamente, la composición puede comprender MSN y un inhibidor de la lipasa como el orlistat pero no cualquier otro fármaco. Es decir, cualquier otro fármaco o compuesto terapéutico se excluye de la composición excepto las MSN y un inhibidor de lipasa como por ejemplo orlistat.

30 El lípido alimentario puede seleccionarse del grupo que consiste en un aceite de canola, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez y aceite de sésamo.

En otra forma de realización de la invención, el lípido alimentario puede ser una grasa seleccionada del grupo que consiste en mantequilla, grasa de leche, grasa de vaca, grasa de pollo, grasa de cerdo, margarina, manteca vegetal y aceite parcialmente hidrogenado.

35 En otra forma de realización de la invención, las MSN mencionadas anteriormente son nanopartículas de sílice mesoporosa cargadas positivamente (MSN-TA), que comprenden: a) una matriz de sílice, cuya sustancia completa comprende una pluralidad de silanol (Si-OH) y grupos funcionales de amonio cuaternario; y b) una serie de poros y/o nanocanales en la matriz, teniendo cada poro y/o nanocanal una superficie que reviste la pared de la misma; en el que la superficie que reviste la pared de cada poro y/o nanocanal comprende una pluralidad de grupos funcionales silanol (Si-OH) y amonio cuaternario, tal como se describe en la patente US nº 8252337. En otra forma de realización de la invención, las MSN mencionadas anteriormente no tienen ninguna modificación superficial.

45 La invención se refiere también al uso de una composición que comprende una cantidad efectiva de isopartículas de sílice mesoporosa (MSN) en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de esteatorrea en un sujeto que lo necesite o para su uso en la exposición de un lípido líquido a MSN y haciendo que el lípido líquido se gelifique y/o solidifique, o para reducir la absorción intestinal del lípido alimentario líquido.

50 En otro aspecto, la invención se refiere a un método para curar aceite, que comprende exponer aceite a una composición que comprende una cantidad efectiva de MSN; o hacer que el aceite esté en contacto con una composición que comprende una cantidad efectiva de MSN, y por lo tanto curar el aceite.

55 Estos y otros aspectos se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de la forma de realización preferente tomada en conjunción con los siguientes dibujos.

60 Los dibujos adjuntos ilustran una o más formas de realización de la invención y, junto con la descripción escrita, sirven para explicar los principios de la invención. Siempre que sea posible, se utilizan los mismos números de referencia a lo largo de los dibujos para referirse a los mismos o elementos similares de una forma de realización.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La FIG. 1A es un dibujo esquemático que muestra una nanopartícula de sílice mesoporosa (MSN).
- La FIG. 1B es un dibujo esquemático que muestra una nanopartícula de sílice mesoporosa-trimetilamonio (MSN-TA). El X circundado representa un grupo funcional "trimetilamonio".
- 10 La FIG. 1C muestra MSN bajo TEM.
- La FIG. 1 D muestra el aceite líquido congelado (solidificado) *in vitro* después de la adición de una forma en polvo de MSN, SiO₂ o MSN con grupos funcionales de amonio cuaternario (MSN-TA) (panel superior), pero no después de la adición de suspensiones acuosas de MSN, nanopartículas de SiO₂ o MSN con grupos funcionales de amonio cuaternario (MSN-TA) (panel inferior) en el aceite de oliva dentro de los tubos.
- 15 La FIG. 2 muestra las fotografías tomadas 24 horas después de que a las ratas se les administrara orlistat con o sin las muestras de nanopartículas.
- 20 La FIG. 3 es un gráfico que muestra comparaciones de las cantidades de orlistat y anti-esteatorrea.
- La FIG. 4 muestra la eficacia *in vivo* de MSN, nanopartículas de SiO₂ y MSN con grupos funcionales de amonio cuaternario (MSN-TA) en esteatorrea inducido por orlistat. Los ratones fueron tratados con fármacos 30 minutos después de la ingesta de aceite.
- 25 Las FIG. 5A-C muestran el marcado isotópico de la administración de aceite y aceite a una rata por sonda oral (FIG. 5A) para probar que las MSN no afectan la función de orlistat midiendo tritio en heces (FIG. 5B) y sangre (FIG. 5C).
- 30

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 35 A continuación se describen en detalle diversas formas de realización de la invención. Haciendo referencia a los dibujos, los números similares indican componentes similares a través de las vistas. Tal como se utiliza en la descripción de la presente memoria descriptiva y en todas las reivindicaciones que siguen, el significado de "uno", "una", "el" y "la" incluye referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. También, tal como se utiliza en la descripción de la presente memoria y en todas las reivindicaciones que siguen, el significado de "en" incluye "dentro" y "sobre" a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, algunos términos utilizados en esta especificación se definen más específicamente a continuación.
- 40

DEFINICIONES

- 45 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria descriptiva tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de conflicto, el presente documento, incluyendo definiciones, prevalecerá.
- 50 El curado es un término en química de polímeros e ingeniería de procesos que se refiere al endurecimiento de un material polimérico mediante reticulación de cadenas de polímero, producido por aditivos químicos, radiación ultravioleta, haz de electrones o calor.
- 55 Un aceite es cualquier sustancia química neutra que es un líquido viscoso a temperatura ambiente, es inmisible con agua pero soluble en alcoholes o éteres. Los aceites tienen un alto contenido de carbono e hidrógeno y suelen ser inflamables y lubricos (no polares). Los aceites pueden ser de origen animal, vegetal o petroquímico, volátiles o no volátiles.
- 60 Los lípidos alimentarios incluyen, por ejemplo, triglicéridos, grasas, aceites. La esteatorrea (heces grasas y sueltas) es la presencia de exceso de grasa en las heces.
- Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, cuando se recita un número o un intervalo, el experto en la técnica entiende que tiene la intención de abarcar un intervalo apropiado y razonable para el campo particular relacionado con la invención.
- 65 El intervalo de 10% (p/p) a 50% (p/p) significó que todas las cantidades de unidades enteras dentro del intervalo se describen específicamente como parte de la invención. Así, se incluyen las cantidades unitarias

de 10% (p/p), 11% (p/p), 12% (p/p)... 47% (p/p), 48% (p/p), 49% (p/p) y 50% (p/p) como formas de realización de esta invención.

5 En intervalo de 5% (p/p) a 30% (p/p) significó que todas las cantidades unitarias enteras dentro del intervalo se describen específicamente como parte de la invención. Así, se incluyen las cantidades unitarias de 5% (p/p), 6% (p/p), 7% (p/p)... 27% (p/p), 28% (p/p), 29% (p/p) y 30% (p/p) como formas de realización de esta invención.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, "MSN-TA" se refiere a una nanopartícula de sílice mesoporosa que ha sido modificada por grupos funcionales de b-trimetilamonio (TA). Los grupos funcionales TA se incorporan a la matriz (y/o estructura) del MSN a través de un método de co-condensación. La MSN-TA es una nanopartícula de sílice mesoporosa cargada positivamente (MSN) compuesta de una matriz de sílice y una matriz de poros y/o nanocanales en la matriz. Cada poro y/o nanocanal tiene una superficie que reviste la pared del poro y/o nanocanal. La sustancia matriz, todas las superficies y el interior de los poros
15 comprenden una pluralidad de grupos funcionales de amonio cuaternario y silanol (Si-OH). La superficie que reviste la pared del poro comprende una pluralidad de grupos funcionales silanol (Si-OH) y amonio cuaternario. Toda la matriz, todas las superficies y las superficies que recubren las paredes de los poros comprenden todos los grupos funcionales de amonio cuaternario.

20 Los términos "orlistat y" tetrahidrolipstatina "son intercambiables.

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la administración de una cantidad efectiva del compuesto a un sujeto que lo necesite con el fin de curar, aliviar, reducir, remediar, o prevenir la enfermedad, sus síntomas o la predisposición hacia la misma. Dicho sujeto puede ser identificado por un profesional de la salud basándose en los resultados de cualquier método de diagnóstico adecuado.
25

El término "una cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto activo que se requiere para conferir un efecto terapéutico al sujeto tratado. Las dosis efectivas variarán, según se reconoce por los expertos en la técnica, dependiendo de la vía de administración, el uso del excipiente, y la posibilidad de co-uso con otro tratamiento terapéutico.
30

La "Guía para la industria y los revisores de la estimación de la dosis de inicio seguro en ensayos clínicos para terapéuticos en adultos voluntarios saludables" (Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers) publicada por el Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos Humanos de los EE.UU. describe que una "cantidad terapéuticamente eficaz" responde a la siguiente fórmula:
35

$$\text{HED} = \text{dosis animal en mg/kg} \times (\text{peso animal en kg/peso humano en kg})^{0.33}$$

40 El peso corporal medio de las ratas es de aproximadamente 300 gramos. En la FIG. 2, la cantidad de MSN administradas a las ratas fue de aproximadamente 198 mg/kg. Así, como punto de partida, una cantidad terapéutica de MSN para un ser humano se puede calcular como sigue:

$$\text{HED} = 198 \text{ mg/kg} \times (0.3 \text{ kg/peso humano en kg})^{0.33}$$

45 La invención se refiere a nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN) como un agente de curado de aceite para reducir el efecto secundario de las heces oleosas inducidas por un inhibidor de lipasa como por ejemplo orlistat. La invención se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de esteatorrea en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición que comprende nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN) en una cantidad efectiva para la prevención y/o tratamiento de esteatorrea en el sujeto.
50 La invención se refiere también a un método para hacer que un lípido líquido se gelifique y/o se solidifique, que comprende la etapa de exponer el líquido lipídico a, o hacer que el lípido líquido entre en contacto con, una composición que comprende nanopartículas de sílice mesoporosa) en una cantidad efectiva para hacer que el lípido líquido se gelifique y/o se solidifique. Además, la invención se refiere a un método para hacer que el lípido alimentario líquido se gelifique y/o solidifique para reducir la absorción intestinal del lípido alimentario, comprendiendo la etapa de administrar a un sujeto una composición que comprende una cantidad efectiva de nanopartículas de sílice mesoporosa para hacer que el lípido alimentario líquido se gelifique y/o se solidifique para reducir la absorción intestinal del lípido alimentario en el sujeto. La invención se refiere además a un método para reducir la absorción intestinal del lípido alimentario que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto que comprenda una cantidad efectiva de nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN).
55
60

EJEMPLOS

65 A continuación se dan ejemplos de instrumentos, aparatos, métodos y sus resultados relacionados de acuerdo con las formas de realización de la presente invención.

Estudio in vitro

Evidencia de curado de aceite: aceite y aceite con MSN, SiO₂, MSN-TA en prueba de tubo.

5 Las interacciones entre el aceite y la muestra de nanopartículas, las nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN), las nanopartículas de sílice o MSN-TA, en presencia y ausencia de agua fueron examinadas por la prueba de curado de aceite. Las muestras de MSN, NP de sílice, MSN-TA (16 mg cada uno) en forma de polvo fueron respectivamente añadidas al aceite de oliva (120 mg) dentro de los tubos de la microcentrífugadora. Paralelamente, las muestras de nanopartículas (16 mg cada una) se suspendieron en agua para formar suspensiones de agua, y las suspensiones en agua se añadieron respectivamente al aceite de oliva (120 mg) de los tubos. El aceite y las muestras de nanopartículas se mezclaron por agitación durante 30 s y se dejó envejecer la mezcla durante 6 horas y se examinó el estado de curado.

Estudio in vivo 1

15 Las ratas alimentadas con dieta rica en grasas seguida de tratamiento con orlistat tenían heces blandas y grasosas que contaminaban su piel alrededor del ano. Para investigar la reducción de los efectos secundarios de orlistat por las muestras de nanopartículas, MSN, MSN-TA y nanopartículas de sílice, se realizó un estudio *in vivo*. En el estudio se utilizaron orlistat a una concentración de 25 mg/ml y las muestras de nanopartículas cada una con una concentración de 60 mg/ml. Las ratas fueron alimentadas con aceite de oliva (450 mg) primero por sonda oral, luego se administró orlistat más una muestra de nanopartículas suspendida en agua a las ratas 30 minutos después de la administración de aceite por sonda oral. Se observaron heces blandas en las ratas después de 24 h. En este estudio, las ratas SD se dividieron en 4 grupos. Las ratas en el primer grupo fueron alimentadas con orlistat (n = 6); las ratas del segundo grupo recibieron orlistat (25 mg / ml) + MSN (n = 8), las ratas del tercer grupo recibieron orlistat+MSN-TA (n = 6); las ratas en el cuarto grupo se alimentaron con orlistat+SiO₂ (n = 6) 30 minutos después de la administración del aceite de oliva por sonda oral.

Estudio in vivo 2

30 Se investigó la cuestión de si las MSN afectarían la actividad de orlistat *in vivo*. En este estudio, el aceite de oliva fue etiquetado con ³H-trioleína (como el trazador) y la excreción de aceite fue cuantificada por un contador beta. Se utilizaron orlistat a una concentración de 25 mg/ml y las muestras de nanopartículas cada una a una concentración de 60 mg/ml.

35 Las ratas SD se dividieron en 4 grupos. Las ratas del primer grupo se alimentaron sólo con aceite (n = 4); ratas en el segundo grupo fueron alimentadas con aceite+MSN (n = 4), las ratas en el tercer grupo fueron alimentadas con aceite+orlistat (n = 4); las ratas en el cuarto grupo se alimentaron con aceite+orlistat+MSN (n = 4) 30 minutos después de la administración del aceite de oliva por sonda oral. Se mezclaron orlistat y MSN y se suspendieron en agua para formar una suspensión. En la práctica, las ratas fueron alimentadas con aceite de oliva (450 mg) etiquetado con ³H-trioleína (25µl, 3µCi) primero por sonda oral, y a continuación las ratas fueron alimentadas con orlistat o la combinación de orlistat más una muestra de nanopartícula suspendida en agua 30 minutos después de la sonda de aceite. Las heces se recogieron después de 24 horas, y se recogió sangre después de 30 min, 1 h, 2 h, 4 h y 6 h. Las heces y la sangre se mezclaron respectivamente con cócteles LSC ULTIMA GOLD™ Safer, y luego se contaron para beta emisión después de la digestión con ácido y peróxido de hidrógeno a 50°C. Los recuentos de las heces y de la sangre se obtuvieron midiendo el contenido de ³H-trioleína en heces y sangre para determinar la actividad del fármaco del orlistat en presencia y en ausencia de MSN.

Resultados

50 *Reducción de los efectos secundarios del orlistat.* Las Fig. 1A-B ilustran la estructura de una MSN y una MSN-TA. La FIG. 1C muestra MSN bajo TEM. Las características materiales de los NPs de sílice mesoporosa son las siguientes. Tamaño TE: 102.1±16.17 nm; DLS: 132.8±30.24nm; Superficie: 1027.5 m²/g; Tamaño de poro: 2.56 nm. La FIG. 1D muestra el aceite líquido congelado (solidificado) *in vitro* después de que las formas en polvo de MSN, nanopartículas de SiO₂ o MSN con grupos funcionales de amonio cuaternario (MSN-TA) fueron añadidas al aceite dentro del tubo (panel superior). Se produjeron piezas sólidas/trozos de aceite (tipo gel) después de añadir las MSN en forma de polvo directamente al aceite líquido. Los dos círculos muestran el aceite solidificado adherido a la pared en la parte inferior del tubo, un fenómeno de curado. El aceite líquido no se congeló después de añadirse al aceite de oliva dentro del tubo (panel inferior) las suspensiones acuosas de MSN, las nanopartículas de SiO₂ o MSN con grupos funcionales de amonio cuaternario (MSN-TA). La caja muestra lo más uniforme de la mezcla formada después de añadir la forma de suspensión acuosa de MSN al aceite en el tubo.

65 La FIG. 2 muestra los efectos *in vivo* de las nanopartículas de MSN y SiO₂ y MSN con grupos funcionales de amonio cuaternario (MSN-TA) en la esteatorrea inducida por orlistat (heces blandas oleosas con exceso de flatos debido a grasas no absorbidas que llegan al intestino grueso). Las ratas administradas con la

combinación de orlistat y MSN no mostraron efectos secundarios significativos de orlistat, la FIG. 3 es un gráfico que muestra comparaciones de las cantidades de orlistat y fármacos anti-esteatorrea. La FIG. 4 muestra la eficacia in vivo de MSN, nanopartículas de SiO₂ y MSN con grupos funcionales de amonio cuaternario (MSN-TA) sobre esteatorrea esterificada por orlistat. Los ratones fueron tratados con los fármacos 30 minutos después de la ingesta de aceite. El coeficiente de eliminación se definió como el número de ratas que no tenían heces oleosas divididas por el número de ratas totales en el grupo experimental. Las proporciones 8/8, 1/6, 0/6 representan que 8 de 8, 1 de 6, 0 de 6 no tenían heces aceitosas, respectivamente. Las Figuras 5A-C muestran el uso de marcaje isotópico de aceite (FIG. 5A) para probar que las MSN no afectan la función de orlistat midiendo el tritio en heces (FIG. 5B) y sangre (FIG. 5C).

Los resultados experimentales indicaron que las nanopartículas mesóporas de sílice (MSN) pueden ser un agente de curado de aceite para reducir el efecto secundario del orlistat

15 *Ventajas de las MSN en el mercado médico*

La principal ventaja de utilizar MSN en el mercado médico es la seguridad. Los materiales de sílice de la naturaleza han sido aprobados por la FDA como fármacos y aditivos alimentarios. Otra ventaja se refiere a la fabricación. El origen de producción de MSN es fácilmente disponible y barato. Por lo tanto, tienen potencial de competitividad en el mercado. Las MSN se pueden utilizar como portador oral del fármaco y para proteger algunos fármacos de la digestión por el ácido del estómago. Las MSN tienen una gran área superficial para absorber compuestos hidrófobos como la grasa, y la sal biliar en sus canales y prevenir la interacción enzimática. Por lo tanto, pueden usarse como un trazador absorbido o un portador de nutrientes (como vitaminas hidrófobas).

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición que comprende una cantidad efectiva de nanopartículas mesoporosas de sílice (MSN) para uso en la prevención y/o tratamiento de esteatorrea en un sujeto que lo necesite.
2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en que la esteatorrea es causada por un tratamiento inhibidor de lipasa en el sujeto.
- 10 3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en que la composición que comprende las MSN es para uso concurrente con el inhibidor de lipasa en el sujeto.
4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en que el inhibidor de lipasa es orlistat.
- 15 5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en que el compuesto comprende las MSN y el inhibidor de lipasa.
6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en que la composición que comprende las MSN es para usar después de una comida.
- 20 7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en que la composición es una suspensión acuosa.
8. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que provoca que el lípido líquido alimentario se gelifique y/o se solidifique dentro de los intestinos del sujeto.
- 25 9. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, para reducir la absorción intestinal del lípido alimentario líquido en el sujeto.
- 30 10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en que la composición es un producto alimentario que contiene las MSN como aditivo alimentario.
11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en que el producto alimentario es un producto alimenticio o un producto de bebida.
- 35 12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en que el sujeto sufre de esteatorrea.
- 40

FIG. 1A

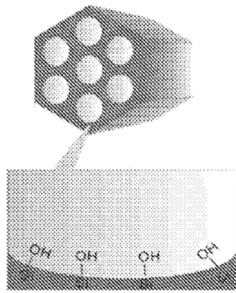


FIG. 1B

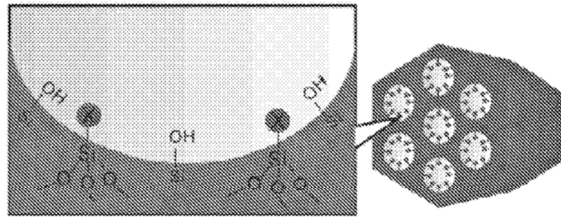


FIG. 1C

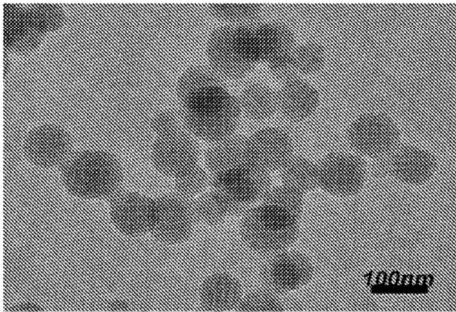


FIG. 1D

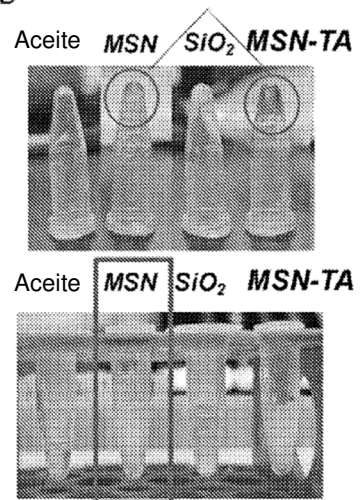
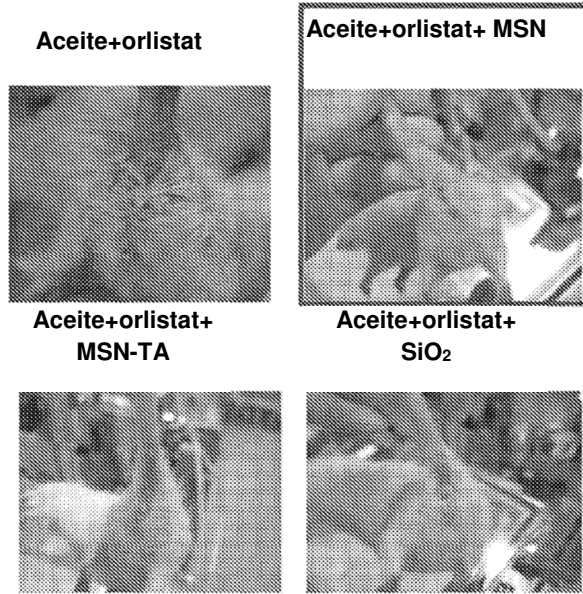
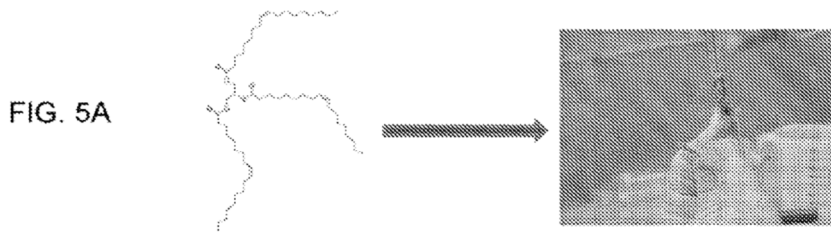


FIG 2



Aceite de Oliva etiquetado con H³-trioleína



H³-trioleína en heces (24 horas)₂₄ H³-trioleína en sangre

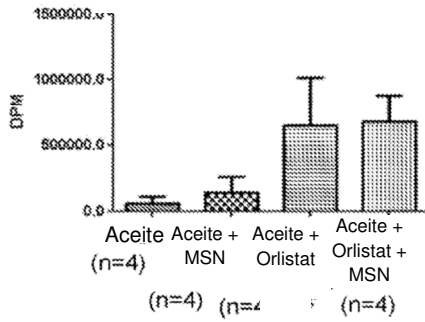


FIG. 5B

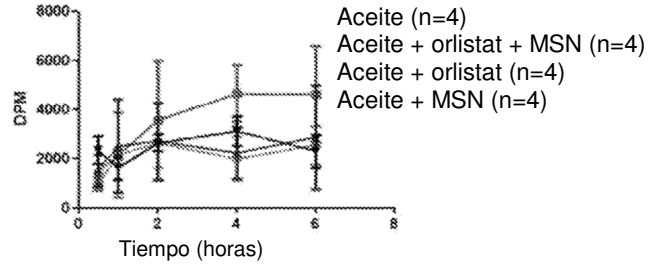


FIG. 5C

FIG 3

	Nanopartículas de sílice mesoporosa	Técnica Anterior 1 Los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat pueden evitarse mediante la prescripción concomitante de fibra natural (International Journal of Obesity (2001), 25, 1095-1099	Técnica Anterior 2: método para reducir el efecto secundario gastrointestinal asociado con el tratamiento con orlistat (ref. patente de US no. 6756364 B2)
Componentes	SiO ₂	Psyllium muciloide Fibra de planta	Colestiramna, colestipol, Dietilaminoetilcelulosa, Derivados del almidón
Dosificación	Orlistat (25 mg) MSN (60 mg)= 1:2.4 (rata)	Orlistat (120 mg) Psyllium mucilloide (6 g) =1:50(humano)	Orlistat (120 mg) Colestiramina Colestipol 4000 mg/ Dietilaminoetilcelulosa: 240 mg/derivados del almidón: 740 mg
Coefficiente de fármaco (Orlistat: materiales aditivos)	1:18.5 (humano)	1:50 (humano)	1:42 (humano)
Efecto secundario		Alta dosis: riesgo de obstrucción del intestino	El colestipol puede inducir trastornos gastrointestinales, especialmente estreñimiento (medio, en algunas ocasiones grave)

FIG 4

	aceite + orlistat (Rata n=6)	aceite + orlistat + MSN (Rata n=8)	aceite + orlistat + MSN-TA (Rata n=6)	aceite + orlistat + SiO ₂ (Rata n=6)
Dosis	Aceite: 450 mg orlistat: 25 mg/1 mL agua	Aceite: 450 mg Orlistat: 25 mg/1 mL agua MSN: 60 mg/ml	Aceite: 450 mg orlistat: 25 mg/1 mL agua MSN-TA: 60 mg/ml	Aceite: 450 mg orlistat: 25 mg/1 mL agua SiO ₂ : 60 mg/ml
Método	Oral	Oral (Mezcla de Orlistat y MSN)	Oral (Mezcla de Orlistat y MSN-TA)	Oral (Mezcla de Orlistat y SiO ₂)
Eficacia (coeficiente de eliminación de Efectos Secundarios) tiempo: 24 h	0% (n=0/6)	100% (8/8)	17% (1/6)	0% (0/6)