

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 840**

51 Int. Cl.:

A61K 35/02 (2015.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2015 E 15194697 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 3023093**

54 Título: **Preparación medicinal a base de diosmectita**

30 Prioridad:

20.11.2014 IT MI20142008

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

30.11.2017

73 Titular/es:

**S.I.I.T. S.R.L.-SERVIZIO INTERNAZIONALE
IMBALLAGGI TERMOSALDANTI (100.0%)
Via L. Ariosto, 50/60
20090 Trezzano sul Naviglio MI, IT**

72 Inventor/es:

**COSTA, ANDREA;
MARCELLONI, LUCIANO;
MADARO, ELENA y
DOMINONI, MIRKO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 644 840 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

Preparación medicinal a base de diosmectita

La presente invención se refiere a una preparación medicinal que contiene diosmectita para el tratamiento de la diarrea. Más específicamente, la invención se refiere a una composición oral lista para su uso en forma de suspensión acuosa que contiene diosmectita y goma karaya, y a una preparación medicinal mediante la cual dicha suspensión acuosa se envasa en sobrecitos.

Antecedentes de la invención

La diosmectita (o esmectita) es una arcilla noble que consiste en un silicato natural de magnesio y aluminio que tiene una estructura en capas, en la que cada capa consiste en una lámina octaédrica de aluminio intercalada entre dos láminas tetraédricas de silicio. La Fig. 1 muestra las características químico-físicas de la diosmectita, en una forma de la misma disponible en el mercado con el nombre de "Esmectita".

Esta arcilla natural es ampliamente usada como dispositivo médico inerte para tratar la diarrea debido a su capacidad mecánica para drenar y absorber muchas de las sustancias perjudiciales en grandes cantidades en el medio intestinal alterado, tales como toxinas microbianas, un exceso de agua, electrolitos, ácidos biliares, virus y similares (Lin F. H. y col., *Biomaterials*, 2002, 23, 1981-1987; Carretero M. I. y col., *Appl Clay Sci*, 2002, 21, 155-163; Choy J.-H. y col., *Appl Clay Science* 2007, 36, 22-132; Cornejo J. y col., *Clays Clay Miner*, 1983, 31, 109-112; Ferrand T. y col., *Appl Clay Sci*, 1991, 6, 21-38; Poensin D. y col., *J Bone Spine*, 2003, 70, 367-370).

Ninguna otra arcilla ha demostrado una capacidad absorbente comparable a la de la diosmectita; protege de forma indirecta la barrera mucosa frente al ataque de sustancias tóxicas ayudando a la recuperación de la función intestinal. La presencia de arcilla mejora también las características reológicas del moco, haciendo más difícil que sustancias tóxicas tales como enzimas proteolíticas y ácidos biliares puedan pasar a su través.

La diosmectita absorbe grandes cantidades de agua, hinchándose hasta dos veces su volumen, y se une a cationes del suelo circundante debido a las cargas negativas presentes en la superficie de cada celda cristalina. Numerosos estudios llevados a cabo *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la diosmectita desactiva las toxinas de origen microbiano, normalizando los tiempos de tránsito intestinal y evitando el daño a las células apicales del intestino. Se ha demostrado que el mineral neutraliza la producción de entero- y endotoxinas por diversos patógenos tales como *E. coli*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Vibrio cholerae* y micobacterias en caldo de cultivo (Fioramonti J. y col., *Toxicol Lett*, 1987, 36, 227-232; Kheroua O. y col., *Gastroenterol Clin Biol*, 1987; 11, 240A; Navetat H. y col., *Bull Acad Veterin Fr*, 1988, 61, 365-75; Rateau J.G. y col., *Curr Med Res Opin*, 1982, 8, 224-241; Martirosian G. y col., *Acta Microbiol Pol*, 1998, 47(2), 177-83; Weese J.S. y col., *Eq Veter J*, 2010, 35(7), 638-641).

Debido a la elevada área superficial (SSA), que llega a ser de 800 m² por gramo, y el tamaño extremadamente pequeño de los cristales, la diosmectita se une a las glucoproteínas del moco digestivo, provocando cambios en la estructura química de los mucopolisacáridos y modificando sus propiedades reológicas. Estos cambios reducen enormemente la penetración de las toxinas bacterianas y los ácidos biliares a través de la capa de moco, y la acción hidrolítica de la pepsina. Como resultado de estas propiedades la diosmectita puede absorber eficazmente muchas otras moléculas orgánicas, formando complejos de intercalación estables.

No solo el agua sino también otras moléculas, especialmente moléculas orgánicas grandes, puede ser adsorbidas eficazmente en la región intermedia entre las capas de las esmectitas formando complejos de intercalación estables.

Tras su administración, la diosmectita permanece en el lumen intestinal, en el que desarrolla sus efectos sin cruzar la barrera gastrointestinal. El compuesto se elimina después completamente a través de las heces. No se han comunicado efectos secundarios en los ensayos clínicos llevados a cabo con diosmectita; se ha observado también que la diosmectita tiene una toxicidad muy baja (la TDLO por vía oral es de 3500 mg/kg).

En el mercado existen varias preparaciones en sobrecitos para el tratamiento de la diarrea que contienen, como principal ingrediente, aproximadamente 3 g de diosmectita en polvo para reconstitución extemporánea con agua. La solicitud de patente EP 2386289 desvela una suspensión acuosa de diosmectita micronizada homogeneizada mediante agitación en el tratamiento de la diarrea. En vista del inicio súbito de los ataques de diarrea, es deseable tener una suspensión lista para su uso de diosmectita, sin necesidad de añadir más agua, en envases transportables de una sola dosis. Dicha preparación debe permanecer estable en el tiempo, garantizando la misma actividad farmacológica que el producto de referencia. Además, cuando se trata en masa durante el procedimiento de fabricación industrial, el componente de arcilla de la suspensión acuosa no debe sedimentar, lo que impediría la transferencia de la masa que se está procesando y el llenado de los envases de una sola dosis, así como daría lugar a un producto no homogéneo inadecuado para su uso.

Descripción de las figuras

Figura 1: Especificaciones de la esmectita.

- Figura 2: Representación esquemática de la homogeneización a alta presión.
 Figura 3: Poblaciones de tamaños de una suspensión lista para su uso de diferentes muestras de diosmectita de acuerdo con la invención, sobre la base de la presión de homogeneización.
 Figura 4: Ensayo comparativo de un tratamiento osmótico del agua de la diosmectita a diferentes concentraciones en porcentaje, con y sin la adición de un 0,3 % de goma karaya.
 Figura 5: Desortividad de las diferentes preparaciones de diosmectita.

Descripción de la invención

La presente invención consigue todos los objetivos enumerados anteriormente mediante la preparación de una suspensión acuosa que contienen diosmectita y goma karaya, en la que las partículas de diosmectita se mantienen dentro de un intervalo de tamaños determinado. Se ha encontrado que ajustando el diámetro geométrico medio (MGD) de la diosmectita a un valor que varía entre 2 µm y 20 µm, se obtiene una suspensión acuosa que permanece estable con respecto a la sedimentación a lo largo del tiempo y se puede procesar fácilmente en masa y envasar en envases de una sola dosis. Asimismo, se ha descubierto sorprendentemente que la adición de goma karaya aumenta significativamente la capacidad de la suspensión acuosa de diosmectita para absorber agua libre.

De forma bastante inesperada, se ha descubierto que el producto de acuerdo con la invención es más eficaz que el producto de referencia, que consiste en diosmectita para ser reconstituida en el momento de su uso, en términos de capacidad de retención del agua y las sustancias presentes en ella, tales como electrolitos, proporcionando de este modo una ayuda útil para el tratamiento de la diarrea tanto aguda como crónica.

El objeto de la presente invención, por tanto, es una composición oral que contiene diosmectita en suspensión acuosa, goma karaya y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que el MGD de las partículas de diosmectita varía entre 2 µm y 20 µm, preferentemente entre 2 µm y 7 µm.

Hay disponibles dos técnicas para homogeneizar una suspensión de arcilla, basadas ambas en la reducción de las dimensiones de la fase suspendida. Estas estabilizan las interacciones entre la fase continua y la fase de partículas mediante una acción de cizalla llevada a cabo mediante turbinas o palas que giran a alta velocidad (turboemulsionadores o mezcladores), o mediante aplicación directa de una presión que fuerza al material a pasar a través de aberturas estrechas a alta presión (prensas francesas, homogeneizadores de pistón).

Esta segunda tecnología es preferente para los fines de la presente invención, ya que presenta la ventaja de no introducir aire, el cual genera espuma en la preparación.

Durante la homogeneización se observó que la reducción de tamaño de las partículas de diosmectita genera un aumento considerable de la viscosidad, lo que contrarresta la tendencia de las partículas a sedimentar durante el procedimiento de fabricación y en el producto final envasado.

Dicha reducción de tamaño se monitorizó mediante un sistema de difracción láser usando tecnología PIDS tal como se describe en el ejemplo 1, mediante el cual se puede determinar la distribución de tamaños en una escala dimensional grande (de 0,04 a 2000 µm) midiendo el diámetro volumétrico (dV) definido como el diámetro de una esfera que tiene el mismo volumen que la partícula.

El MGD se define como el diámetro geométrico medio de las partículas presentes en la muestra analizada, y se calcula con la fórmula siguiente, partiendo de los diámetros dV de las partículas presentes en la muestra analizada:

$$DGM = \sqrt[n]{(dV_1 dV_2 dV_3 \dots dV_n)}$$

Para obtener un MGD en el intervalo deseado, la diosmectita se puede someter ventajosamente a la acción de un homogeneizador de alta presión de acuerdo con la técnica anterior, representado esquemáticamente en la figura 2. Usando esta técnica, se fuerza el flujo de material a través de una apertura estrecha, operando a presiones entre 1 y 4 MPa con uno o dos ciclos de tratamiento completo que tienen una duración que varía de acuerdo con el tamaño de la muestra y la presión aplicada, y un caudal que, dependiendo del tamaño del aparato, varía entre 9 litros/hora y 9 litros/minuto. En este caso no es necesario regular la temperatura a una temperatura particular, debido a que el tamaño de las partículas de diosmectita se puede reducir muy fácilmente a bajas presiones.

La goma karaya es un exudado seco procedente del tronco y las ramas del árbol *Sterculia urens*, nativo de la India y Pakistán.

La goma karaya se usa normalmente como agente espesante, estabilizante y gelificante, para uso farmacéutico y alimentario.

En términos químicos, la goma karaya es un ramnogalacturonano (polisacárido ácido) de aproximadamente 160 kDa que contiene aproximadamente un 40 % de ácido D-galacturónico y un 8-14 % de grupos acetilo. La goma karaya tiene una solubilidad en agua muy baja (< 0,02 %). Concentraciones superiores de hasta un 5 % producen dispersiones coloidales altamente viscosas. Las soluciones de goma karaya son ligeramente ácidas (pH de

aproximadamente 5) dependiendo del contenido relativo de los grupos acetilo.

La goma karaya posee propiedades antiinflamatorias, balsámicas y antibacterianas y es también resistente a la degradación bacteriana y enzimática.

5 En una realización preferente de la presente invención, la goma karaya está presente en concentraciones que varían de un 0,1 % a un 3 %, preferentemente de un 0,3 %, del peso final de la composición.

La composición puede contener también, como excipientes, espesantes o agentes de aumento de la viscosidad, en particular goma de tragacanto o goma arábiga.

10 Se ha descubierto sorprendentemente que la adición de goma karaya en concentraciones que varían de un 0,1 % a un 3 %, preferentemente de un 0,3 %, del peso final de la formulación, aumenta adicionalmente la eficacia de absorción de la suspensión acuosa de diosmectita.

Otros excipientes que se pueden añadir a la suspensión acuosa de diosmectita de acuerdo con la invención incluyen agentes de ajuste del pH (preferentemente ácido cítrico), agentes humectantes (preferentemente ésteres de sacarosa), aromatizantes y conservantes.

15 En una realización preferente, la composición de acuerdo con la invención contiene (% en peso) un 19 % de diosmectita, un 0,3 % de goma karaya, un 0,25 % de ácido cítrico, un 0,15 % de ésteres de sacarosa y agua (c.s. hasta 100). Se puede añadir también un 0,3 % de aromatizante y un 0,2 % de conservante.

La composición de diosmectita de acuerdo con la invención se puede preparar tal como sigue:

- 20
- 1) Se añade diosmectita, en condiciones de agitación mecánica continua, a agua purificada colocada en un recipiente adecuado.
 - 2) Se añaden ésteres de sacarosa, acidificantes, conservantes y aromatizantes secuencialmente a intervalos de 5 minutos
 - 3) El producto se coloca en la tolva de carga del homogeneizador y se somete a una reducción de tamaño.
 - 4) El producto se descarga y se añade goma karaya; el producto resultante se mezcla después lentamente durante 30 minutos.

25 La suspensión obtenida de este modo es estable y homogénea y se puede usar para llenar envases de una sola dosis adecuados.

Otro aspecto de la invención se refiere a una preparación medicinal que contiene una suspensión de diosmectita tal como se describe en el presente documento, envasada en sobrecitos, botellas de plástico o vidrio, viales de plástico y dispositivos de microenemas.

30 Otro aspecto adicional de la invención se refiere al uso de la composición y la preparación medicinal tal como se describen en el presente documento para el tratamiento de la diarrea crónica y aguda.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Reducción del tamaño de las partículas de diosmectita

35 Se preparó una suspensión lista para su uso de diosmectita (la fórmula básica contiene aproximadamente un 19 %), que tiene la siguiente fórmula general:

Ingredientes	mg / 1 sobrecito	%
Agua purificada	12700,707	79,936
Diosmectita	3001,247	18,889
Ácido (cítrico)	39,718	0,250
Ésteres de sacarosa (agente humectante)	23,831	0,150
Aromatizante	45,000	0,283
Conservante	30,000	0,189
Goma karaya	48,000	0,302

La preparación se sometió a la acción de un homogeneizador de pistón a alta presión para todos los ingredientes excepto la goma karaya, que se añadió al final con agitación lenta.

- 5 La suspensión se sometió a un tratamiento en dicha máquina en diferentes condiciones de presión de homogeneización, que variaban de un mínimo de 5 MPa hasta un máximo de 20 MPa de presión, en varias etapas, y la reducción de tamaño obtenida en cada etapa se ensayó con un analizador de difracción láser.

Las condiciones de homogeneización aplicadas se muestran en la tabla siguiente.

PRESIÓN/RESISTENCIA (MPa)	N.º DE ETAPAS	Temperatura (°C)
5	1	24
10/5	1	24
15/5	1	24
20/5	2	24

La ausencia de un aumento de temperatura durante la recirculación indica la transformación completa de la fuerza aplicada en la reducción de las partículas sin dispersiones de energía térmica.

- 10 El efecto de los diversos tratamientos sobre la reducción del tamaño se midió con un sistema de difracción láser Coulter modelo LS 13 320 que operaba con tecnología PIDS, el cual determina rápidamente la distribución de tamaños de partícula en una escala dimensional grande (de 0,04 µm a 2000 µm) con alta resolución y reproducibilidad de los resultados, y calcula el "diámetro volumétrico". El diámetro volumétrico (dV) se define como el diámetro de una esfera perfecta que tiene el mismo volumen que la partícula que se analiza.

- 15 Las características operacionales de las mediciones de tamaño tomadas son las siguientes:

Camino óptico: 25,4 cm

Fuente de luz de difracción: estado sólido (780 nm)

Altura: 45 cm

Humedad: De 0 % a 90 %, sin condensación

- 20 Número de detectores: 132

Control óptico: Autoalineación

Intervalo de análisis del tamaño de partícula De 0,4 µm a 2000 µm

Tecnología: dispersión de luz, con implementación completa de las teorías de dispersión de la luz de Fraunhofer y Mie

- 25 Intervalo de temperatura: 10 °C – 40 °C

Tiempo de análisis normal: 15 s - 90 s

- 30 Como puede verse en la figura 3, hay dos poblaciones de tamaños de partícula: una más hacia la derecha (muestra no homogeneizada), con una mediana centrada a aproximadamente 40 µm de diámetro, y una más hacia la izquierda (muestras homogeneizadas) con una mediana a aproximadamente 5 µm, todas prácticamente con distribuciones de tamaños de partícula equivalentes para las muestras sometidas a 10/5, 15/5 y 20/5 MPa.

El diámetro geométrico medio crítico para obtener un aumento de viscosidad suficiente a fin de evitar la sedimentación de la preparación es de 10,3 µm (a una presión de 5 MPa).

La suspensión así obtenida permanece estable frente a la sedimentación durante un periodo de 10 meses desde el ensayo.

- 35 Tal como se muestra en la figura 4, las composiciones que contienen goma karaya exhibían un mejor rendimiento osmótico del producto homogeneizado con diosmectita a las concentraciones de uso habituales (15-40 %) que las formulaciones que no contenían goma karaya, hasta que las fuerzas de cohesión llegaban a ser predominantes (80 % en agua).

Se exponen a continuación algunos ejemplos de composición.

40 Ejemplo 2 - Composiciones

Se prepararon las siguientes suspensiones acuosas listas para su uso, en preparaciones de una sola dosis o de dosis múltiples, adecuadas para administración oral, que contenían aromatizantes y edulcorantes y que tenían un pH que variaba entre 4 y 8. Se pueden añadir también conservantes y prebióticos a dichas composiciones para reforzar la recuperación de la flora bacteriana intestinal:

(1)

Ingredientes	mg/dosis
Agua purificada	11675
Diosmectita	3000
Ésteres de sacarosa	27
Aromatizante	45
Acesulfamo K	30
Sorbato potásico	15

(2)

Ingredientes	mg/dosis
Agua purificada	10748
Diosmectita	3000
Ácido tartárico	60
Glicerina	24
Sacarina sódica	6
Aromatizante de chocolate	45
Metil parabeno	30
Goma karaya	45

(3)

Ingredientes	mg/dosis
Agua purificada	9748
Diosmectita	3000
Ácido tartárico	50
Ésteres de sacarosa	24
Sucralosa	4
Aromatizante de manzana verde	47
Fructooligosacáridos/Inulina	2000
Goma karaya	35

Ejemplo 3 - Bioensayo

5 La composición se evaluó en un sistema que simula las condiciones del tránsito gastrointestinal. Se prepararon para este fin un homogeneizado de diosmectita en suspensión acuosa (homogeneizado), un homogeneizado en suspensión con la adición de goma karaya (homogeneizado + karaya), y un polvo de diosmectita para disolución en un sobrecito (sobrecito actualmente en el mercado).

El reactor (simulador del ecosistema intestinal humano) se adaptó a partir del sistema SHIME, que representa el tracto gastrointestinal (GIT) humano adulto, tal como lo describen Molly y col., *Applied Microbiology and*

Biotechnology, 1993, 39, 254-258.

5 El SHIME consiste en una sucesión de cinco reactores que simulan las diversas partes del tracto gastrointestinal humano. Los dos primeros rectores simulan las diversas fases, desde la absorción de alimento hasta la digestión, añadiendo una cantidad dada de medio SHIME (140 ml, 3 veces/día), líquidos pancreático y biliar (60 ml, 3 veces/día) al estómago (V1) y al duodeno (V2) respectivamente, con bombas peristálticas, vaciando los reactores respectivos después de los intervalos especificados.

El proceso de absorción que tiene lugar en el intestino delgado se simula mediante un tubo de diálisis situado entre el intestino delgado y los reactores siguientes que simulan el intestino grueso.

Los tres últimos compartimentos se mezclan continuamente a un volumen constante con control del pH.

10 El tiempo de retención y el pH de las diversas secciones se seleccionan de tal modo que reproduzcan las condiciones *in vivo* de las diversas partes del tracto gastrointestinal. El tiempo de residencia total en los tres últimos sectores, que simulan el intestino grueso, es de 72 horas.

15 Después de la inoculación con microbiota fecal, dichos reactores simulan el colon ascendente (V3), el colon transversal (V4) y el colon descendente (V5). La preparación del inóculo, el tiempo de retención, el pH, la temperatura y la composición de alimentación del reactor han sido descritos previamente por Possemiers y col., *FEMS Microbiology Ecology*, 2004, 49, 495-507.

Las muestras recogidas durante el tránsito simulado a través del tracto gastrointestinal se usan para analizar la capacidad de retención de agua (WHC) del producto de ensayo.

20 El método evalúa la capacidad de aumento del volumen de productos viscosos y gelificantes capaces de retener agua en un medio intestinal simulado.

25 El método empleado se basó en una presión de succión usando tubos de diálisis que contenían el material de ensayo en el contenido intestinal simulado (5 ml de contenido de fermentación). Para eliminar pesos moleculares por encima de 2000 Da se sumergieron los tubos de diálisis en un receptáculo que contenía polietilenglicol (PEG) a fin de crear una succión osmótica que se aproximara a la absorción de agua en el colon. Al cabo de un tiempo dado, se calculó la WHC como los gramos de agua perdida tras el secado divididos por el peso seco residual.

La capacidad de retención de agua de las diferentes formulaciones se evaluó mediante un ensayo CST (tiempo de succión capilar). Los estudios del tiempo de succión capilar de sistemas acuosos usan la presión de succión capilar de papel poroso. Cuando se filtra una suspensión sometida a una presión de succión, la velocidad a la que el filtrado se difunde desde la suspensión es controlada principalmente por la capacidad de filtración de la suspensión.

30 El aparato de CST mide automáticamente el tiempo de avance entre electrodos separados radialmente cuando un área fijada de papel de filtro especial se expone a la suspensión.

Las muestras que se van a ensayar se colocan en un cilindro de muestras, y la presión de succión del papel de filtro bajo la muestra extrae el filtrado.

35 El filtrado progresa radialmente en una estructura sustancialmente elíptica. El tiempo se inicia cuando el líquido alcanza el primer par de electrodos, y el tiempo final se registra cuando el líquido alcanza el tercer electrodo.

Los resultados del CST medidos se convierten a desortividad (S). La desortividad caracteriza la capacidad de retención de agua de la arcilla y mide la eficacia física de la arcilla para tratar ataques de diarrea absorbiendo el agua y los iones positivos en ella y no liberándolos.

40 La desortividad (S) y la capacidad de retención de agua son, por tanto, inversamente proporcionales, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$T_2 - T_1 = \left(\frac{\epsilon h}{a^2 S} \right) (R_2^4 - R_1^4)$$

en la que T es el tiempo en el que el frente húmedo alcanza el radio R, "ε" es la porosidad del filtro respecto al agua, "h" es el espesor del filtro, "a" es el radio interno del filtro y la celda, y S es la desortividad.

Resultados del estudio

45 Las muestras se recogieron a partir de cada incubación al final del estómago, a medio camino a lo largo del intestino y al final del intestino delgado (los casos numerados respectivamente I, II y III, a continuación). Se examinaron 3 preparaciones:

(B) Suspensión lista para su uso - Un producto homogeneizado viscoso, sin separación, que contiene 3000 mg de diosmectita y que tiene una composición cualitativa como la de la formulación (3) del ejemplo 2.

(C) Suspensión extemporánea - Producto de referencia en el mercado, que contiene 3000 mg de diosmectita; sólida en sobrecitos, que se separa rápidamente tras su reconstitución.

5 (D) Suspensión lista para su uso + goma karaya - Producto homogeneizado + agente de suspensión que contiene 3000 mg de diosmectita como la preparación (B), más 45 mg de goma karaya, y que tiene una composición cualitativa como la de la formulación (4) del ejemplo 2.

10 Los resultados del ensayo de CST se convirtieron a desortividad. La desortividad indica la facilidad del producto ensayado para liberar agua; consecuentemente, cuanto más bajo es el valor de desortividad mejor es el rendimiento del producto. Los datos se presentan como la diferencia en % de desortividad en comparación con el control (línea de base sin la adición de ningún producto) (Figura 5). Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Tabla: Capacidad de retención de agua de los diversos productos ensayados expresada como diferencia en % de desortividad en comparación con la condición del control.

	B HOMOGENEIZADO		C SOBRECITO MERCADO		D HOMOGENEIZADO + KARAYA	
	MEDIA	d.t.	MEDIA	d.t.	MEDIA	d.t.
ESTÓMAGO 1,5 h	-44,8	4,4	-47,4	6,3	-70,9	2,1
DUODENO 1,5 h	-30	5,0	-20,0	4,8	-55,6	4,3
INTESTINO DELGADO 3,0 h	-25,5	5,7	-12,4	3,5	-55,0	1,2

15 Las diferencias de rendimiento en comparación con el producto de referencia en sobrecitos se evaluaron mediante ANOVA.

El producto (D) dio resultados significativamente mejores que el producto de referencia (C) en términos de capacidad de retención de agua durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal superior.

Su rendimiento también fue significativamente mejor que el del producto sin tratar listo para su uso (B).

20 En términos de capacidad de retención de agua, se puede establecer el siguiente orden de eficacia de retención de agua:

(D) > (B) > (C) producto de referencia comercial.

Los resultados obtenidos en el intestino delgado eran sorprendentemente siempre a favor de la diosmectita en una suspensión lista para su uso con la adición de goma karaya.

25

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n oral en forma de una suspensi3n acuosa que comprende:
 - (a) diosmectita que tiene un diámetro geométrico medio de partícula que varía de 2 µm a 20 µm;
 - (b) goma karaya;
y opcionalmente,
 - (c) excipientes fisiológicamente compatibles.
2. Composici3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la que dicho diámetro geométrico medio de partícula varía de 2 µm a 7 µm.
3. Composici3n de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, que contiene de un 0,1 a un 3 % en peso de goma karaya.
4. Composici3n de acuerdo con la reivindicaci3n 3, que contiene un 0,3 % en peso de goma karaya.
5. Composici3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, en la que dichos excipientes se seleccionan entre agentes de aumento de la viscosidad, agentes de ajuste del pH, agentes humectantes, aromatizantes y conservantes.
6. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 5, en la que dicho agente de ajuste del pH es ácido cítrico.
7. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 5, en la que dicho agente humectante es un éster de sacarosa.
8. Preparaci3n medicinal que contiene una composici3n de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 envasada en un sobrecito.
9. Composici3n de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, o una preparaci3n medicinal de acuerdo con la reivindicaci3n 8, para su uso en el tratamiento de la diarrea aguda o cr3nica.

ESPECIFICACIONES

Nombre del producto: Esmectita

N.º CAS: 12199-37-0

Periodo de caducidad: 2 años

Estándar de calidad: Estándar SFDA WS₁-(X165)-2004Z

ELEMENTO	ESTÁNDAR
Aspecto	Polvo blanco o blanco grisáceo. Cuando se humedece con un poco de agua huele a arcilla y su color es más oscuro
Identificación	
Reacción química	Reacción positiva
Difracción de rayos X en polvo	Conforme
Sílice	≥ 50 %
Óxido de aluminio	≥ 10 %
Pérdida tras secado	≤ 10,0 %
pH	5,0 - 9,0
Hinchamiento	≥ 4,0 %
Sustancias solubles en agua	≤ 0,7 %
Tamaño de partícula	≥ 99 % a través de una malla 325
Capacidad de absorción	0,3 – 0,5 g/g
Cloruros	≤ 0,025 %
Carbonatos	Conforme
Metales pesados	≤ 10 ppm
Arsénico	≤ 2 ppm
Carga biológica	≤ 1000 ufc/g
Levaduras y mohos	≤ 100 ufc/g
<i>E. coli</i>	Negativo

Figura 1

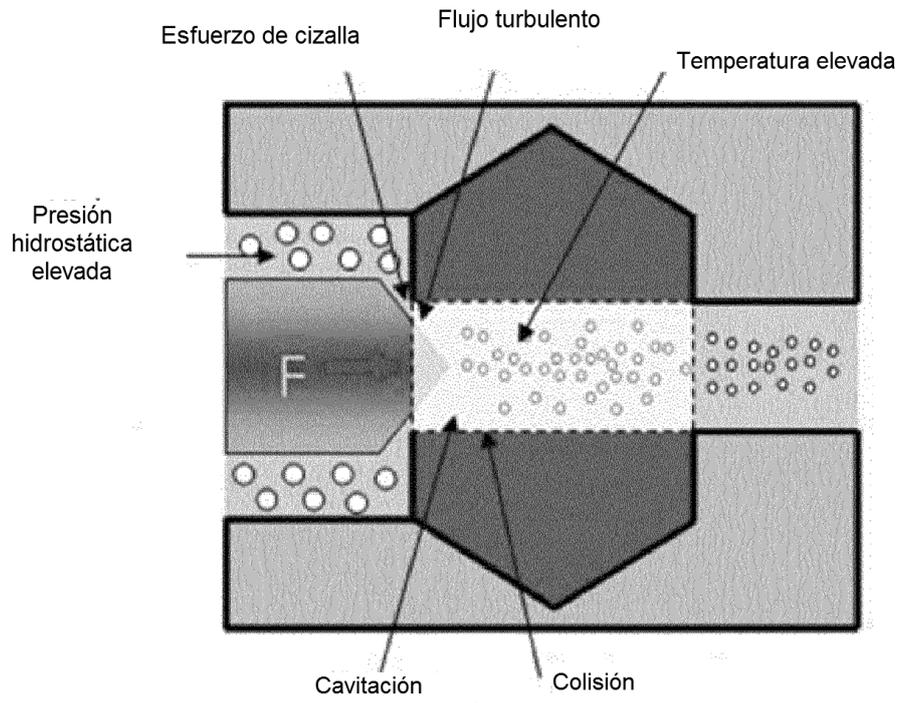


Figura 2

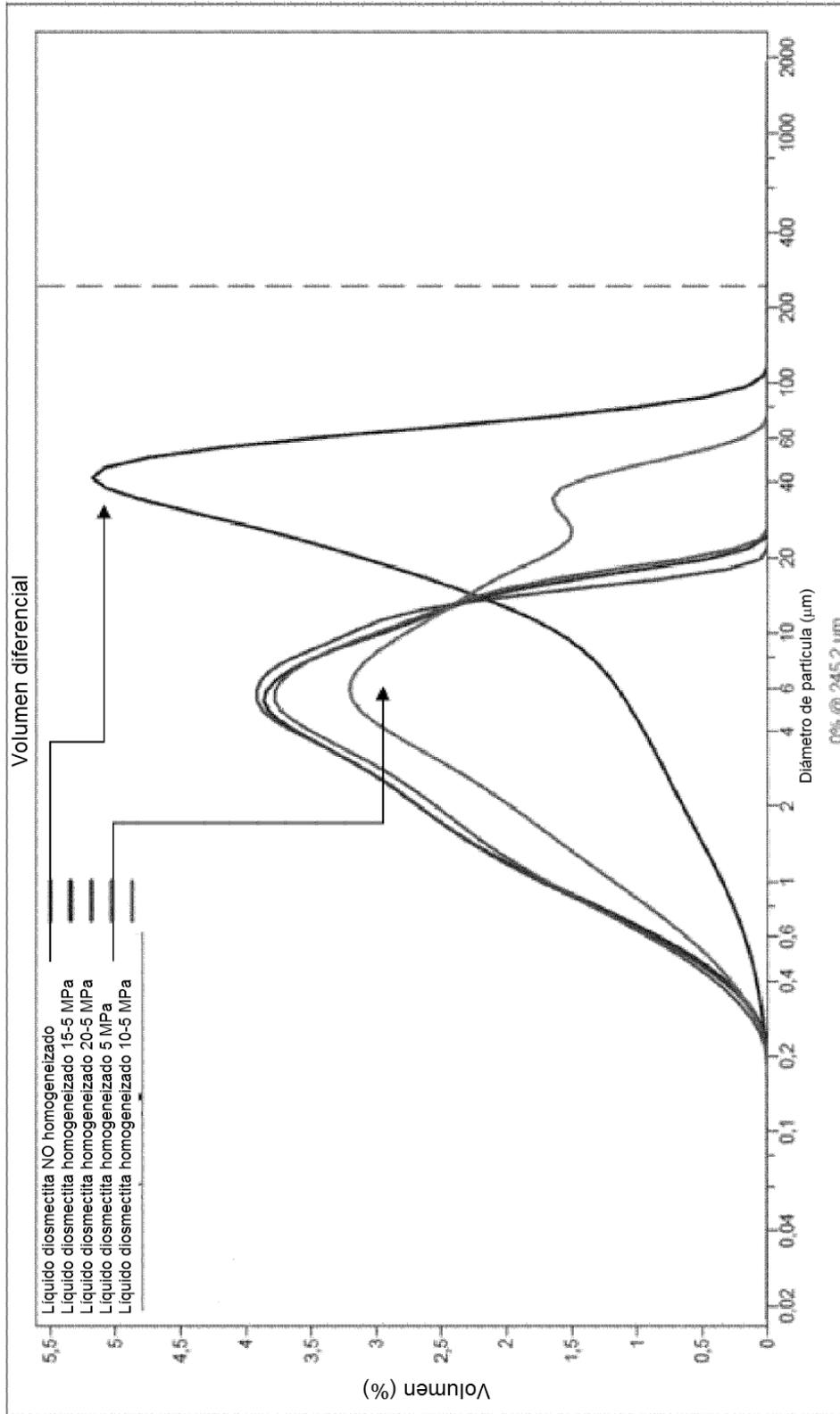


Figura 3

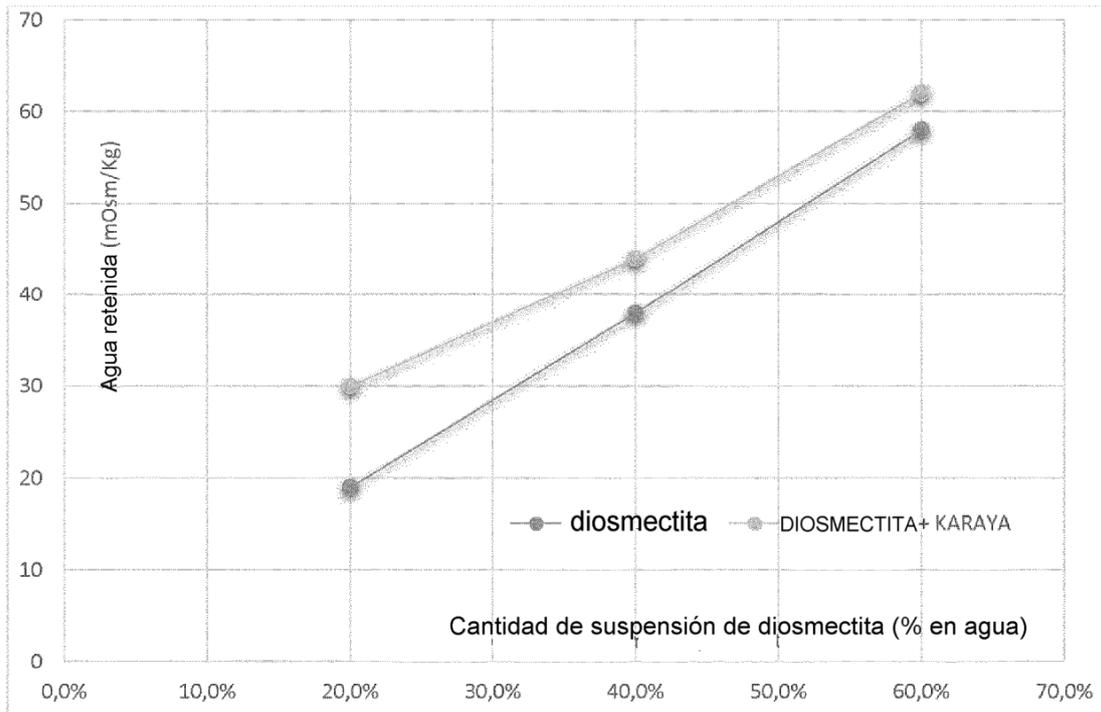


Figura 4

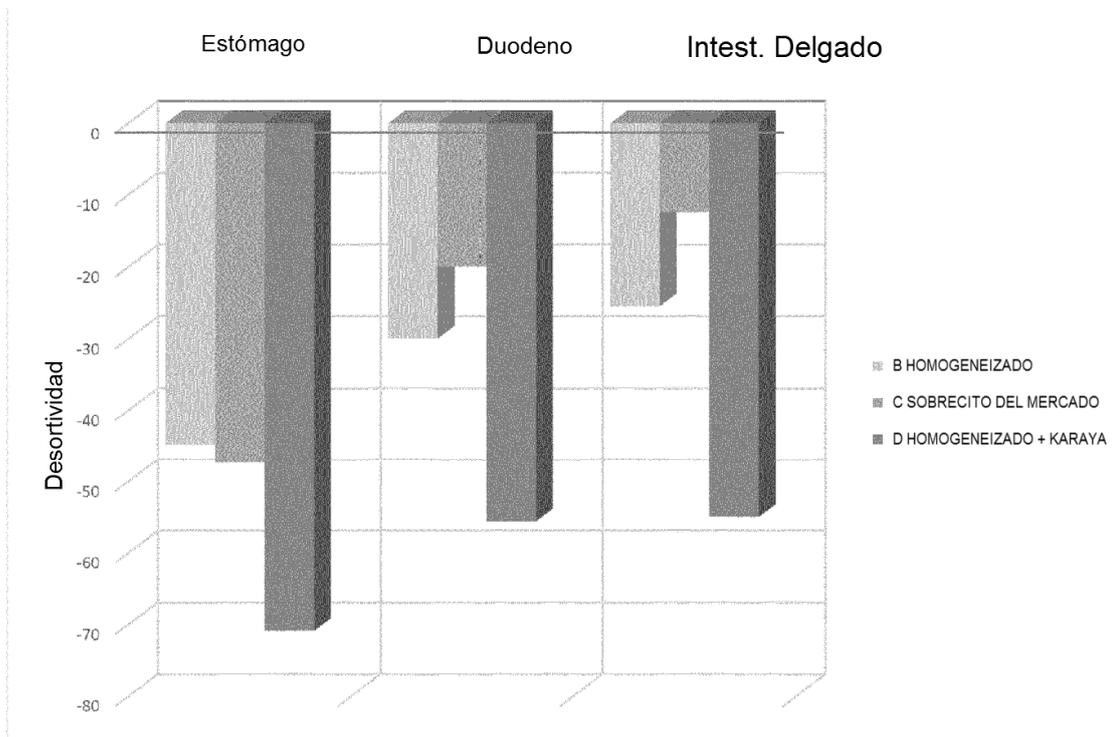


Figura 5