

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 707**

51 Int. Cl.:

A61K 35/02	(2015.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
G01N 11/14	(2006.01)
G01N 17/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2011 PCT/IB2011/001452**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11135461**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2011 E 11738040 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2563332**

54 Título: **Composiciones de arcilla**

30 Prioridad:

29.04.2010 EP 10290225

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

06.03.2018

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**HACHER, BÉATRICE;
KUBIAK, DIDIER;
HARNETT, JEREMIAH y
MONDOLY, NATHALIE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 657 707 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

Composiciones de arcilla

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas líquidas o semi-sólidas, más específicamente a una suspensión farmacéutica acuosa o pasta semi-sólida que contiene arcillas minerales naturales como ingrediente activo. Estas composiciones son particularmente útiles para el tratamiento de la diarrea aguda y crónica.

Las arcillas minerales naturales se pueden seleccionar de arcillas del grupo de la esmectita o de arcillas del grupo de la atapulgita tal como la atapulgita de Mormoiron. Tales arcillas son útiles como ingredientes activos de composiciones farmacéuticas según la presente invención.

10 Existe una composición terapéutica basada en una esmectita conocida como "diosmectita" y está comercializada bajo la marca comercial Smecta®. El producto comercializado está dosificado en sobres como un polvo. La desventaja de la forma seca es el hecho de que el paciente necesita tener líquido para preparar la suspensión antes de la administración. La homogeneización no es necesariamente fácil y los ingredientes activos se quedan a menudo en el vaso lo que no es conveniente. El problema era, por tanto, desarrollar una nueva composición farmacéutica como una composición lista para usar en la que todos los excipientes y sustancias activas formen una
15 suspensión semi-sólida o una suspensión oral estable a lo largo del tiempo.

Se ha encontrado, que el uso de una arcilla, en particular una esmectita, en combinación con un agente de viscosidad específico tal como, por ejemplo, derivados de celulosa, permite obtener una suspensión acuosa, semi-sólida o pasta, muy estable a temperatura ambiente. Esta composición estable presenta la ventaja de ser una composición lista para usar y tan eficaz como las composiciones de la técnica anterior, a la vez que tiene un sabor agradable y más práctica para usar.
20

La invención proporciona composiciones farmacéuticas orales estables que contienen arcillas como ingredientes activos y con una viscosidad determinada que permite proporcionar composiciones farmacéuticas sin preparación adicional antes de su uso, tal como dilución o re-suspensión de los compuestos.

25 El objeto de la presente invención es, por lo tanto, una composición farmacéutica, como suspensión acuosa o semi-sólida, y que contiene una arcilla natural, preferiblemente una esmectita, como el ingrediente activo, y en donde la viscosidad de la composición farmacéutica está comprendida entre 1100 mPa.s y 3000 mPa.s (a una tasa de cizallamiento de 100s⁻¹ durante 60 segundos). Dicha composición permite proporcionar la composición farmacéutica como una formulación lista para usar sin preparación adicional.

30 Además, el objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que se puede ingerir como una suspensión o pasta semi-sólida que comprende:

- una arcilla natural, una esmectita, como ingrediente activo,
- al menos un agente de viscosidad y
- agua

35 en donde el pH de la composición varía entre 2 a 7,5 y la viscosidad de la composición farmacéutica está comprendida entre 1100 mPas y 3000 mPas.

Además, el objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que se puede ingerir como una suspensión o pasta semi-sólida que comprende:

- una arcilla natural, una esmectita, como ingrediente activo,
- al menos un agente de viscosidad,
- 40 • agua y,

opcionalmente uno o más constituyentes seleccionados entre un conservante, un agente aromatizante, un ajustador de pH y un edulcorante, y en donde el pH de la composición varía entre 2 a 7,5 y la viscosidad de la composición farmacéutica está comprendida entre aproximadamente 1100 mPas y 3000 mPas.

45 A menos que se indique otra cosa las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención en esta memoria.

El término "agente viscosificante" o "agente de viscosidad" como se usa en la presente solicitud se refiere a los excipientes utilizados en alimentos y composiciones farmacéuticas como espesantes y son por ejemplo jarabe de azúcar, goma tal como goma xantana o goma arábiga o agar, polímeros de carbopol, CMC (carboximetilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa), HEC (hidroxietilcelulosa), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) pero sin limitarse a esta
50 lista.

El término "conservante" como se usa en la presente memoria significa una sustancia farmacéuticamente aceptable para evitar la descomposición por el crecimiento microbiano o por un cambio químico indeseable, (es decir, que tiene propiedades bactericidas y/o fungicidas o antioxidantes).

5 El término "sabor" o "aroma" como se usa en la presente solicitud cubre los ingredientes o composiciones aromatizantes utilizados habitualmente en la industria alimentaria, ya sean de origen natural o sintético. Comprende compuestos individuales o mezclas. Los ejemplos específicos de tales compuestos se pueden encontrar en la literatura científica, tal como por ejemplo en Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 1975, CRC Pres o como productos comerciales.

10 El término "ajustador de pH" como se usa en la presente memoria se refiere a un excipiente utilizado con el fin de ajustar el pH a un valor deseado, tal como ácido cítrico o ácido ascórbico, pero sin limitarse a estos compuestos.

El término "viscosidad" es una medida de la resistencia de un fluido a fluir. Como unidades de viscosidad se utilizan, P (poise), cP (centi-poise) o Pa.s (pascal-segundo), mPa.s (milipascal-segundo) - sistema de unidades SI. La expresión "la viscosidad está comprendida entre aproximadamente x mPas e y mPas" significa una viscosidad comprendida entre $(x \pm 3 \%)$ mPas e $(y \pm 3 \%)$ mPas.

15 El método utilizado para la medida de la viscosidad según la presente invención puede ser cualquier método conocido en la técnica y, por ejemplo, el viscosímetro rotacional. Un viscosímetro rotacional mide la viscosidad midiendo el par de torsión de los rotores cilíndricos sumergidos en una muestra. Es un rotor cilíndrico motorizado insertado en una muestra y hecho girar a una velocidad constante. El viscosímetro rotacional emplea el método de medida que asume que la viscosidad es directamente proporcional a un par de torsión requerido para producir un movimiento de rotación constante.

20 El término "edulcorante" se refiere a un aditivo alimentario que reproduce el efecto del sabor del azúcar, pero en general tiene menos energía alimentaria. Algunos sustitutos del azúcar son naturales y algunos son sintéticos.

A menos que se indique otra cosa, todos los porcentajes mencionados en la presente invención son porcentajes en peso (p/p).

25 Las esmectitas representan una familia particular de arcilla en la que se encuentran especies dioctaédricas tales como montmorillonita y beidellita, y especies trioctaédricas tales como la hectorita y la saponita.

30 Según la invención, la composición contiene además al menos un agente de viscosidad o una mezcla de agentes de viscosidad. Los agentes de viscosidad adecuados son, por ejemplo polímeros de carbopol, jarabes de azúcar (glucosa, maltitol, xilitol, sorbitol líquido), alginato, gomas tales como goma xantana o goma arábiga o agar, o derivados de la celulosa, es decir, los derivados comúnmente conocidos por los expertos, celulosa cristalina insoluble en agua o éteres de celulosa, tales como la celulosa cristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Preferiblemente, los derivados de celulosa se seleccionan del grupo que consiste en celulosa cristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Particularmente los derivados de celulosa se seleccionan del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa o los descritos en las patentes de Estados Unidos U.S. 2.978.446 y U.S. 3.141.875 (por ejemplo, uno de los comercializados con el nombre de Avicel®).

40 Una composición según la presente invención puede comprender un aroma adecuado o una mezcla de aromas. Como aroma adecuado, se pueden utilizar aromas tradicionales tales como regaliz, frutas exóticas, frutos rojos, extractos de cítricos tales como lima, limón, naranja, pomelo, o aceites de mandarina o café, té, menta, cacao, vainilla, caramelo, chocolate o aceites esenciales. La composición según la invención puede incluir también aromas encapsulados.

45 El aroma encapsulado puede consistir en un aroma dentro de una matriz vítrea (matriz de encapsulación) hecha por ejemplo de hidratos de carbono. Se puede utilizar cualquier azúcar o derivado de azúcar que pueda ser procesado por técnicas de extrusión para formar un sólido extruido seco. Ejemplos específicos de componentes adecuados se pueden seleccionar de 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 hidrogenados, maltodextrina, pero sin limitarse a esta lista.

50 Una composición puede contener un edulcorante o una mezcla de edulcorantes. Los edulcorantes adecuados incluyen aquellos bien conocidos en la técnica, incluyendo tanto edulcorantes naturales como artificiales. Algunos edulcorantes adecuados solubles en agua incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa, maltosa hidrogenada (maltitol) azúcar invertido (una mezcla de fructosa y glucosa derivada de sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz, dihidrocalconas, monelina, esteviósidos y glicirricina. Los edulcorantes artificiales solubles en agua adecuados incluyen las sales solubles de sacarina, es decir, sales de sodio o de calcio de sacarina, sales de ciclamato, la sal de sodio, de amonio o de calcio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, la sal de potasio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfamo-K), la forma de

ácido libre de sacarina, y similares. Los edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes naturales solubles en agua, tales como un derivado clorado de azúcar común (sacarosa), conocido, por ejemplo, bajo la descripción de producto de sucralosa. Los edulcorantes adecuados incluyen también edulcorantes naturales procedentes de plantas tales como extracto de stevia.

5 Una composición según la presente invención puede contener un conservante o una mezcla de ellos. Los conservantes adecuados incluyen compuestos que tienen propiedades bactericidas y/o fungicidas o antioxidantes, tales como los ácidos cítrico y ascórbico, alcohol láurico, ácido sórbico, metilparabeno de sodio, propilparabeno de sodio, parahidroximetilbenzoato, parahidroxipropilbenzoato, ácido parahidroxibenzoico, sorbato de potasio, propilenglicol, gluconato de clorhexidina, bronopol, cloruro de cetilpiridinio, glicerina (glicerol), alfa tocoferol,
10 hidroxitolueno butilado (BHT).

Una composición según la presente invención puede contener un ajustador de pH o una mezcla de ellos. Los ajustadores de pH adecuados incluyen ácidos débiles naturales, tales como ácido cítrico, ácido sórbico, ácidos lácticos, ácidos fuertes, sales de los mismos y tampones.

15 Según la invención, la arcilla natural utilizada en una composición según la presente invención es una esmectita, y más preferiblemente la esmectita utilizada es una esmectita dioctaédrica. Preferiblemente la esmectita dioctaédrica es una montmorillonita o una beidellita o una estructura cristalográfica intermedia entre las dos estructuras químico-cristalinas: montmorillonita y beidellita. Esta estructura cristalográfica intermedia puede ser una estructura de montmorillonita; también puede ser una estructura de beidellita y muy próxima a la beidellita. Preferiblemente, una
20 esmectita según la invención es una montmorillonita o una estructura intermedia próxima a la montmorillonita, y más preferiblemente muy próxima a la montmorillonita.

En una realización preferida, la esmectita utilizada es la esmectita conocida como "diosmectita" y utilizada como sustancia activa comercializada bajo la marca comercial Smecta®. En una realización más preferida, la esmectita utilizada en la presente composición es la esmectita conocida como "diosmectita" dentro del intervalo entre 15 % a 40 % en peso por peso (p/p), y preferiblemente dentro del intervalo entre 20 % a 35 % (p/p). En una realización más
25 preferida, la esmectita utilizada en la presente composición es la esmectita conocida como "diosmectita" dentro del intervalo entre 25 % a 35 % en peso por peso (p/p). En una realización más preferida, la esmectita es el único ingrediente activo en la composición según la presente invención.

En una realización preferida, la composición es una pasta semi-sólida. En otra realización, la composición es una suspensión.

30 El agente de viscosidad preferido se selecciona de jarabe de azúcar (de glucosa, maltitol), goma (tal como goma xantana o goma arábiga o agar), polímeros de carbopol, CMC (carboximetilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o una mezcla de los mismos. El agente de viscosidad de la composición farmacéutica está presente en un intervalo de concentración entre aproximadamente 1 y 50 % en peso por peso (p/p), más preferiblemente entre 5 y 40 % (p/p).

35 En una realización preferida, el agente de viscosidad se selecciona de goma, derivados de celulosa o una mezcla de los mismos y más particularmente de goma, tal como goma xantana, derivados de celulosa tales como CMC (carboximetilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa), HEC (hidroxietilcelulosa), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o una mezcla de los mismos.

40 En una realización más preferida, el agente de viscosidad se selecciona de goma xantana, HEC (hidroxietilcelulosa), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o una mezcla de las mismas.

En una realización preferida, el agente de viscosidad de la composición farmacéutica está presente en un intervalo de concentración entre aproximadamente 0,1 y 5 % en peso por peso (p/p), más preferiblemente entre 0,1 y 2 % (p/p).

45 En una realización preferida, el agente de viscosidad de la composición farmacéutica se selecciona de goma xantana, HEC (hidroxietilcelulosa), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o una mezcla de las mismas y está presente en un intervalo de concentración entre aproximadamente 0,1 y 5 % en peso por peso (p/p), más preferiblemente entre 0,1 y 2 % (p/p).

50 En una realización preferida, el agente de viscosidad de la composición farmacéutica se selecciona de goma xantana y está presente en un intervalo de concentración entre aproximadamente 0,1 y 5 % en peso por peso (p/p), más preferiblemente entre 0,1 y 2 % (p/p).

En una realización preferida, el agente de viscosidad de la composición farmacéutica se selecciona de HEC (hidroxietilcelulosa), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o una mezcla de las mismas y está presente en un intervalo de concentración entre aproximadamente 0,1 y 5 % en peso por peso (p/p), más preferiblemente entre 0,1 y 2 % (p/p).

Preferiblemente, la viscosidad de la composición farmacéutica está comprendida entre 1100 mPa.s y 3000 mPa.s, y más preferiblemente entre 1100 mPa.s y 2500 mPa.s.

5 En adición, la composición según la invención comprende un conservante o una mezcla de conservantes. Más preferiblemente, una composición según la invención comprende un conservante seleccionado entre ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido sórbico, sorbato de potasio, propilenglicol y digluconato de clorhexidina. En otra realización preferida, una composición según la invención comprende un conservante seleccionado entre ácido cítrico, sorbato de potasio, ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos. En otra realización preferida, el conservante es una mezcla de ácido cítrico, sorbato de potasio y ácido ascórbico.

10 El conservante está preferiblemente presente en la composición en un intervalo de concentración entre 0,01 % a 5 % en peso por peso (p/p), más preferiblemente, en un intervalo de concentración entre 0,1 % a 1 % (p/p).

Preferiblemente, cuando el conservante utilizado en la composición farmacéutica es sorbato de potasio, el pH debe ser inferior a pH 6 con el fin de producir un efecto antimicrobiano.

15 Como realización preferida, una composición según la presente invención comprende un aroma o una mezcla de aromas. Como realización preferida, una composición según la presente invención comprende, como aroma, extractos naturales, aceites esenciales o una mezcla de los mismos. Los aromas se eligen preferiblemente entre los aromas tradicionales tales como regaliz, frutas exóticas, frutos rojos, extractos de cítricos, vainilla, caramelo y chocolate.

20 Preferiblemente, una composición según la invención comprende al menos un aroma seleccionado entre vainilla, chocolate y/o caramelo. Preferiblemente, el aroma está en un intervalo de concentración entre 0,2 % a 3 % en peso por peso (p/p), preferiblemente entre 0,5 % a 2 % (p/p).

El sabor o aroma más preferido es aroma de caramelo/cacao en un intervalo de concentración entre 0,2 % a 3 % en peso por peso (p/p), preferiblemente entre 0,5 % a 1,5 % (p/p).

El aroma se puede mezclar con disolventes, adyuvantes, aditivos y/u otras sustancias, por ejemplo, las utilizadas habitualmente en la industria de aromas y/o en la industria alimentaria.

25 Preferiblemente, la composición según la invención comprende un edulcorante o una mezcla de edulcorantes. Más preferiblemente, la composición contiene un edulcorante artificial. Según la invención, los edulcorantes preferibles son los edulcorantes artificiales solubles en agua que incluyen sales solubles de sacarina, es decir, sales de sodio o de calcio de sacarina, sales de ciclamato, la sal de sodio, de amonio o de calcio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, la sal de potasio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfamo-
30 K), la forma de ácido libre de sacarina, y similares. Los edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes naturales solubles en agua, tales como un derivado clorado de azúcar común (sacarosa), conocido, por ejemplo, bajo la descripción de producto de sucralosa. También se pueden utilizar los edulcorantes naturales procedentes de plantas tal como extracto de stevia.

Más preferiblemente, el edulcorante se selecciona de sacarina sódica.

35 Más preferiblemente, el edulcorante se selecciona de sacarina sódica, sucralosa, un edulcorante natural procedente de extractos de plantas o una mezcla de los mismos.

En una realización preferida adicional, el edulcorante está presente en la composición en un intervalo de concentración entre 0,02 % a 0,5 % en peso por peso (p/p), preferiblemente entre 0,03 % a 0,3 % (p/p).

40 Como realización preferida, la composición según la invención incluye un ajustador de pH. Preferiblemente, el ajustador de pH se selecciona de ácidos débiles naturales, tales como ácido cítrico, ácido sórbico, ácidos lácticos, ácidos fuertes, sales de los mismos y tampones. Más preferiblemente, el ajustador de pH es un ácido débil natural. Incluso más preferiblemente, el ajustador de pH se selecciona entre ácido cítrico y ácido sórbico.

Más preferiblemente, el intervalo de pH utilizado es entre 2 y 7,5, preferiblemente entre 4 a 6.

Más preferiblemente, el intervalo de pH utilizado es entre 2 y 7,5, preferiblemente entre 4,3 a 7.

45 En una realización preferida, una composición según la invención contiene una arcilla natural, preferiblemente esmectita, como ingrediente activo dentro del intervalo entre 20 % a 35 % (p/p), un agente de viscosidad en un intervalo de concentración de 5 % a 40 % (p/p), un conservante en un intervalo de concentración de 0,1 % a 1 % (p/p), un ajustador de pH para un intervalo de pH de 4 a 6, un aroma en un intervalo de concentración de 0,5 a 1,5 % (p/p), un edulcorante en un intervalo de concentración de 0,04 % a 0,3 % (p/p) y finalmente se completa hasta el
50 peso deseado con agua purificada.

En una realización preferida, una composición según la invención contiene una arcilla natural, preferiblemente esmectita, como ingrediente activo dentro del intervalo entre 20 % a 35 % (p/p), un agente de viscosidad en un intervalo de concentración de 0,1 % a 2 % (p/p), un conservante en un intervalo de concentración de 0,1 % a 1 %

(p/p), un ajustador de pH para un intervalo de pH de 4,3 a 7, un aroma en un intervalo de concentración de 0,5 a 1,5 % (p/p), un edulcorante en un intervalo de concentración de 0,03 % a 0,3 % (p/p) y finalmente se completa hasta el peso deseado con agua purificada.

5 Como objetivo adicional, la invención incluye también un procedimiento para la preparación de una suspensión líquida oral o una pasta semi-sólida, que comprende las etapas de:

- pesada de los componentes
- disolución de los compuestos ajustadores de pH si los hubiera, conservantes si los hubiera, a temperatura ambiente con agitación
- adición del agente de viscosidad, el aroma y el agente edulcorante con agitación
- 10 • adición de la arcilla tal como la esmectita

Se pesaron todos los componentes. Después, el ajustador o ajustadores de pH se disolvieron en agua a temperatura ambiente. Se disolvió el conservante en agua a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron a la cantidad restante de agua con agitación el agente de viscosidad, el agente aromatizante artificial y el agente edulcorante.

15 Preferiblemente, se añadieron el ajustador o ajustadores de pH tal como una solución de ácido ascórbico/cítrico a la última solución con agitación y la solución resultante se transfirió a un reactor apropiado conocido por los expertos en este campo. El reactor adecuado es por ejemplo un reactor homogeneizador de cuchillas-paletas.

La arcilla natural, tal como, por ejemplo, la esmectita se tamiza opcionalmente antes de su uso y se añade al reactor en porciones. Se continúa la agitación para homogeneizar la mezcla. Cuando se añade la esmectita al agua a menudo se produce una reacción exotérmica.

20 Además, el aumento de la temperatura influye en la viscosidad, por lo tanto, la esmectita se añade en porciones para controlar o eliminar el desprendimiento de calor y de este modo controlar la viscosidad de la suspensión final.

Finalmente, la solución de conservante se introduce en el reactor y, opcionalmente, se agita para homogeneizar. Después de un tiempo de aproximadamente 15 minutos de agitación se obtiene la composición esperada del producto como una suspensión cremosa. La temperatura de la suspensión es seguida opcionalmente mediante una sonda de temperatura interna y la temperatura del reactor se controla opcionalmente mediante un aparato termostático de enfriamiento usado habitualmente en este campo.

25

La temperatura se fija a una temperatura que varía entre 15 y 30 °C, preferiblemente a una temperatura de 25 °C.

Además, la velocidad de agitación del reactor está preferiblemente entre aproximadamente 700 rpm y 1500 rpm, preferiblemente a una velocidad de aproximadamente 1200 rpm. El tiempo de agitación es de aproximadamente 15 minutos. El tipo de agitador es por ejemplo un sistema de cuchillas-paletas.

30

Opcionalmente, se puede llevar a cabo una etapa de micronización de la esmectita utilizada antes de la implementación del método descrito anteriormente. La micronización se puede realizar por ejemplo utilizando una molienda convencional.

35 La micronización, además de un impacto positivo sobre la estabilidad de la suspensión, también tiene la ventaja de disminuir el efecto desagradable formado por la textura arenosa de la suspensión.

Según otra realización de la invención y el procedimiento de fabricación descrito anteriormente, todas las soluciones intermedias de excipientes se pueden preparar aumentando o controlando la temperatura, si es necesario. Por ejemplo, para la disolución de los componentes.

40 Como se ha mencionado anteriormente, para eliminar el sabor desagradable de la esmectita, es posible añadir a la suspensión de la solución que comprende esmectita, un agente edulcorante. El agente edulcorante puede incluir sacarosa, glucosa, glucosa hidrogenada, maltitol, sorbitol. Preferiblemente, el edulcorante será utilizado en cualquier proporción.

Además, también es posible añadir un aroma artificial de uso general, incluyendo un aroma de vainilla, fresa, frambuesa, limón, chocolate, café, etc. Preferiblemente, el aroma artificial se selecciona del grupo que consiste en aroma artificial de vainilla, aroma artificial de naranja/vainilla y aroma artificial de caramelo/cacao.

45

La dosis de administración diaria es la dosis usual recomendada para este producto. En el caso particular de la esmectita conocida como "diosmectita" se puede administrar en una dosis diaria máxima de 18 g/día.

Preferiblemente, las composiciones según la invención proporcionan una administración inmediata de una dosis terapéutica de 3 g de esmectita.

Las composiciones según la presente invención se pueden usar para la prevención y/o el tratamiento de ciertas patologías tales como el tratamiento sintomático del dolor asociado con la diarrea aguda y crónica, dolores asociados con enfermedades oesogastroduodenales y del colon y la enfermedad celíaca en adultos y niños.

5 Además, la ventaja valiosa que presentan tales composiciones es un uso fácil, sin etapa de reconstitución ni preparación antes de su uso y sin ajuste de la dosis de la sustancia activa.

Preferiblemente, la composición según la invención es una forma de suspensión lista para usar con sabor y textura aceptables, preferiblemente envasada en un sobre, un sobre tubular, un frasco hecho de varios materiales usados convencionalmente para tal envasado.

10 Se pueden utilizar diversas técnicas tales como radioesterilización o esterilización en autoclave para la formulación semi-sólida/pasta descrita en la invención para obtener una preparación aséptica.

A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos asociados con esta invención. Del mismo modo, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, todas las patentes y otras referencias mencionadas en la presente memoria se incorporan como referencia.

15 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los procedimientos anteriores y no se deben considerar como limitantes del alcance de la invención.

Parte experimental

Método de la viscosidad y parámetros

20 Se prepararon suspensiones de muestra para análisis. Estas muestras se mantuvieron en relajación durante 24 horas a 5 °C antes de ser analizadas. La viscosidad de las muestras se midió a 25,0 °C ± 0,1 °C, a 100s⁻¹ utilizando el viscosímetro RheolabQC con el cilindro de medida CC27. La Tabla 1 resume el equipo y las condiciones usadas para la medida de la viscosidad.

Tabla 1

Equipo	Viscosímetro RheolabQC + geometría CC27
Temperatura de medida	25 °C
Tiempo de relajación	24 horas
Parámetros	1) Tiempo de equilibrio térmico: 30 minutos 2) Pre-cizallamiento a 100s ⁻¹ , 30 segundos, 5 puntos de medida 3) Cizallamiento a 100s ⁻¹ , 60 segundos, 20 puntos de medida
Viscosidad expresada como	La media de 20 puntos de medida
Unidades	m.Pa.s

25 Ejemplo 1:

El siguiente ejemplo se preparó en escala kilo.

30 Se disolvieron ácido ascórbico (2,00 g) (para ajustar el pH) y ácido cítrico (4,00 g) (para ajustar el pH) en agua a temperatura ambiente (200 ml). El conservante, sorbato de potasio, se disolvió en agua a temperatura ambiente (200 ml). A continuación, se añadió a la cantidad restante de agua con agitación el agente de viscosidad (500 g, maltitol líquido), el agente aromatizante artificial (10 g de aroma de caramelo/cacao 22P294) y el agente edulcorante (1,2 g de sacarina sódica). La solución de ácido ascórbico/cítrico se añadió a la última solución con agitación y la solución resultante se transfirió a un reactor apropiado.

35 Se añadió la cantidad apropiada de diosmectita (previamente tamizada antes de su uso a través de un tamiz de 1 mm) en porciones a un reactor homogeneizador de cuchillas-paletas. Se continuó la agitación para homogeneizar la mezcla.

Finalmente, se introdujo la solución del conservante en el reactor y se agitó para homogeneizar. Después de 15 minutos de agitación se obtuvieron 2 kilos del producto esperado como una suspensión de color crema claro.

La temperatura de la suspensión fue seguida por medio de una sonda de temperatura interna y la temperatura del reactor fue controlada a través de un aparato termostático de refrigeración. La temperatura se fijó a 25 °C. La

velocidad de agitación del reactor fue de 1200 vueltas/min. El tiempo de agitación fue de 15 minutos. El tipo de agitador fue de cuchillas-paletas.

La composición así obtenida es como sigue:

Composición por sobre	Cantidades utilizadas por sobre
Diosmectita	3 g (30 %)
Maltitol líquido	2,5 g (25 %)
Sacarina sódica	0,006 g (0,06 %)
Aroma de caramelo/cacao 22P294	0,005 g (0,5 %)
Sorbato de potasio	0,0175 g (0,175 %)
Ácido ascórbico	0,010 g (0,10 %)
Ácido cítrico	0,02 g (0,2 %)
Agua purificada	4,3965 g

Parámetros	Resultados
Viscosidad (mPa.s)	1893 mPa.s a 100s ⁻¹
pH	5,08

5

Ejemplo 2: Composiciones con diferentes agentes de viscosidad

2.1. Composición con maltitol como agente de viscosidad

2.1.1 Preparación de las composiciones

10 El agente de viscosidad (maltitol líquido) se disolvió en agua a temperatura ambiente con agitación y la solución resultante se transfirió a un reactor apropiado (por ejemplo, un reactor homogeneizador de cuchillas-paletas). La cantidad apropiada de esmectita (previamente tamizada antes de su uso a través de un tamiz de 1 mm) se añadió en porciones al vaso de precipitados (utilizando un agitador mecánico de laboratorio). Se continuó agitando para homogeneizar. Después de 5 minutos de agitación se obtuvieron 700 g del producto esperado como una suspensión de color crema claro.

15 2.1.2 Resultados

Tabla 2

Fórmula	2	3	4	5
Esmectita	210 g	210 g	210 g	210,0 g
Maltitol líquido	210g (30 %)	175,0 g (25 %)	140 g (20 %)	105,0 g (15 %)
Agua purificada	280 g	315 g	350,0 g	385 g
Viscosidad (mPa s)	1925 a 100s ⁻¹	1840 a 100s ⁻¹	1498 a 100 s ⁻¹	1107 a 100 s ⁻¹

2.2. Composición con maltitol e hidroxipropilcelulosa (HPC) como agente de viscosidad

2.2.1 Preparación de las composiciones

20 El agente de viscosidad HPC se disolvió en 100 ml de agua a temperatura ambiente. A la cantidad restante de agua con agitación se añadieron 210 g de una solución de maltitol como agente de viscosidad. Se añadió en porciones la cantidad apropiada de diosmectita (previamente tamizada antes de su uso a través de un tamiz de 1 mm) al vaso de precipitados (utilizando un agitador de laboratorio mecánico de hélice). Se continuó la agitación para homogeneizar.

ES 2 657 707 T3

Finalmente, se introdujo la solución de conservante en el vaso de precipitados (utilizando un agitador de laboratorio mecánico de hélice) y se agitó para homogeneizar.

Después de 5 minutos de agitación se obtuvieron 700 g del producto esperado como una suspensión de color crema claro.

5 2.2.2 Resultados

Tabla 3

Fórmula	6	7	8
Esmectita	210 g	210 g	210 g
Maltitol líquido	210 g	210 g	210 g
HPC	1,05 g (0,15 %)	3,50 g (0,5 %)	7,00 g (1,0 %)
Agua purificada	278,95 g	276,5 g	273,03 g
Viscosidad (mPa s)	1951 a 100s ⁻¹ 984 a 300 s ⁻¹	1237 a 100 s ⁻¹ 590 a 300 s ⁻¹	- 673 a 300 s ⁻¹

2.3. Composición con maltitol y CMC como agentes de viscosidad

2.3.1 Preparación de las composiciones

10 Las composiciones se preparan según el procedimiento de fabricación que se describe en el ejemplo 2.2.1.

2.3.2 Resultados

Tabla 4

Fórmula	9	10	11
Diosmectita	210,0 g	210,0 g	210,0 g
Maltitol líquido	210,0 g	210,0 g	105,0 g
CMC	1,05 g (0,15 %)	0,70 g (0,1 %)	0,21 g (0,03 %)
Agua purificada	278,95 g	279,3 g	384,79 g
Viscosidad (mPa s)	Pasta espesa no probada.	6473 a 100s-1	2504 a 100s-1

2.4. Composición con maltitol y Carbapol-974P como agentes de viscosidad

15 2.4.1 Preparación de las composiciones

Las composiciones se preparan según el procedimiento de fabricación que se describe en el ejemplo 2.2.1.

2.4.2 Resultados

Tabla 5

Fórmula	12	13
Diosmectita	210,0 g	210,0 g
Maltitol líquido	105,0 g	105,0 g
Carbapol-974P	0,70 g (0,1 %)	0,56 g (0,08 %)
Agua purificada	384,30 g	384,44 g
Viscosidad (mPa s)	2626 a 100s-1	2326 a 100s-1

Ejemplo 3: Composiciones con diferentes cantidades de maltitol

3.1. Preparación de las composiciones

Se prepararon diferentes composiciones con diferentes cantidades de maltitol según el siguiente procedimiento.

5 El agente de viscosidad (maltitol líquido) se disolvió en agua a temperatura ambiente con agitación y la solución resultante se transfirió a un reactor apropiado (por ejemplo, un reactor homogeneizador de cuchillas-paletas). Se añadió el agente edulcorante (1,5 g) a la última solución con agitación. Se añadió un agente aromatizante artificial (7,5 g) a la última solución con agitación. Se añadió en porciones la cantidad apropiada de diosmectita (previamente tamizada antes de su uso a través de un tamiz de 1 mm) al reactor. Se continuó la agitación para homogeneizar. Después de 15 minutos de agitación se obtuvieron 2,5 kilos del producto esperado como una suspensión de color crema claro.

3.2. Resultados

Tabla 6a

Fórmula	19	20	21	22
Diosmectita	450,00 g	450,00 g	450,00 g	450,00 g
Maltitol líquido	75,00 g (5 %)	150,00 g (10 %)	225,00 g (15 %)	300,00 g (20 %)
Sacarina sódica	1,50 g	1,50 g	1,50 g	1,50 g
Aroma de caramelo/ cacao 22P294	7,50 g	7,50 g	7,50 g	7,50 g
Agua purificada	966,00 g	891,00 g	816,00 g	741,00 g
pH	7,20	7,11	7,10	7,32
Viscosidad (mPa.s)	1185	1061	1343	1782

Tabla 6b

Fórmula	23	24	25	26
Diosmectita	450,00 g	450,00 g	450,00 g	450,00 g
Maltitol líquido	375,00 g (25 %)	450,00 g (30 %)	600,00 g (40 %)	750,00 g (50 %)
Sacarina sódica	1,50 g	1,50 g	1,50 g	1,50 g
Aroma de caramelo/ cacao 22P294	7,50 g	7,50 g	7,50 g	7,50 g
Agua purificada	666,00 g	591,00 g	441,00 g	291,00 g
pH	7,30	7,36	7,41	7,48
Viscosidad (mPa.s)	2045	2474	2970	4913

15

Ejemplo 4: Composición con agente antimicrobiano (o conservante)

4.1. Preparación de las composiciones

Se disolvió el ácido en agua a temperatura ambiente (100 ml). Se disolvió el conservante (sorbato de potasio) en agua a temperatura ambiente (100 ml).

20 A la cantidad restante de agua en agitación se añadió el agente de viscosidad y el maltitol líquido. El agente edulcorante se añadió a la última solución con agitación y la solución resultante se transfirió a un reactor apropiado (por ejemplo, un reactor homogeneizador de cuchillas-paletas). Se añadió la solución de ácido a la última solución con agitación y la solución resultante se transfirió a un reactor apropiado. El agente aromatizante artificial se añadió a la última solución con agitación y la solución resultante se transfirió a un reactor apropiado. Se añadió en

ES 2 657 707 T3

porciones la cantidad apropiada de diosmectita (previamente tamizada antes de su uso a través de un tamiz de 1 mm) al reactor. Se continuó la agitación para homogeneizar. La solución de conservante se añadió a la suspensión con agitación a un reactor apropiado.

5 Después de 15 minutos de agitación se obtuvieron 2,5 kilos del producto esperado como una suspensión de color crema claro.

4.2. Resultados

Tabla 7a

Fórmula	28	29	30	31
Diosmectita	450,00 g	450,00 g	450,00 g	450,00 g
Maltitol líquido - Lycasin 80/55	450,00 g	450,00 g	450,00 g	450,00 g
Sacarina sódica	1,500 g	1,500 g	1,500 g	1,500 g
Aroma de caramelo/cacao 22P294	7,500 g	7,500 g	7,500 g	7,500 g
Acido sórbico	3,000 g (0,20 %)	3,000 g (0,20 %)	-	3,000 g (0,20 %)
Ácido cítrico	-	30,00 g (2,0 %)	30,00 g (2,00 %)	-
Ácido ascórbico	-	1,500 g (0,10 %)	1,500 g (0,10 %)	-
Sorbato de potasio	-	-	3,000 g (0,2 %)	-
Propilenglicol	-	-	-	22,00 g (15,0 %)
Digluconato de clorhexidina al 20 %	-	-	-	-
Agua purificada	588,00 g	556,50 g	556,50 g	588,00 g
pH	5,22	2,51	2,67	5,48
Prueba de provocación microbiológica	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 7b

Fórmula	32	33	34	35
Diosmectita	450,00 g	600,00 g	600,00 g	600,00 g
Maltitol líquido - Lycasin 80/55	450,00 g	600,00 g	600,00 g	600,00 g
Sacarina sódica	1,500 g	2,00 g	2,00 g	2,00 g
Aroma de caramelo/cacao 22P294	7,500 g	10,00 g	10,00 g	10,00 g
Acido sórbico	3,000 g (0,20 %)	-	-	-
Ácido cítrico	-	-	10,00 g (0,50 %)	20,00 g (1,00 %)
Ácido ascórbico	-	-	-	-
Sorbato de potasio	-	2,00 g (0,10 %)	4,00 g (0,20 %)	4,00 g (0,20 %)
Propilenglicol	-	-	-	-
Digluconato de clorhexidina al 20 %	0,750 g (0,01 %)	-	-	-
Agua purificada	587,25 g	786,00 g	774,00 g	764,00 g
pH	5,25	7,00	3,89	3,19
Prueba de provocación microbiológica	Cumple	No cumple	Cumple	Cumple

ES 2 657 707 T3

Todas las composiciones son conformes/cumplen. No se observó aumento de la población microbiana entre los días T14 y los días T28. Las pruebas se realizaron según la Farmacopea §5.1.3.

Ejemplo 5:

- 5 Las composiciones resumidas en la Tabla 8 se preparan según el procedimiento de fabricación que se describe en el ejemplo 2.2.1 (todas las cantidades se expresan en % (p/p)).

Tabla 8

Fórmula	36	37	38	39
Diosmectita	30	30	30	30
HEC	-	-	1,5	1,7
Goma xantana	0,3	0,25	-	-
Aroma de caramelo/ cacao 22P294	1	1	1	1
Sucralosa	0,0375	0,0375	0,0375	0,0375
Sorbato de potasio	0,175	0,175	0,175	-
Ácido ascórbico	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido cítrico	0,2	0,2	0,2	0,2
Agua purificada	c.s.p. 100 %	c.s.p. 100 %	c.s.p. 100 %	c.s.p. 100 %
pH	4,8<pH<6,5	4,8<pH<6,5	4,8<pH<6,5	4,8<pH<6,5
Viscosidad	1300< <2500 mPas	1300< <2500 mPas	1300< <2500 mPas	1300< <2500 mPas

Ejemplo 6: Estudio de estabilidad

- 10 Después de 3 meses de almacenamiento a 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) no se ha comunicado ningún cambio significativo de los atributos de calidad del fármaco. La composición (del ejemplo 1) se mantiene dentro de las especificaciones de caducidad propuestas.

Condiciones de almacenamiento aceleradas (40 °C/75 % RH)

- 15 Después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C/75 % RH no se ha comunicado ningún cambio significativo de los atributos de calidad del fármaco, con la excepción del contenido de sorbato de potasio que disminuye ligeramente (-3,6 %). La composición (del ejemplo 1- lote P60146.01) se mantiene dentro de las especificaciones de caducidad propuestas.

Los resultados de estabilidad se resumen en las tablas 9 (Condiciones de almacenamiento y tiempos de muestreo del Protocolo del ensayo de estabilidad) y 10 (Resumen de los resultados de estabilidad)

- 20 Tabla 9

Condiciones de almacenamiento	Tiempo de muestreo (meses)			
	0	1 m	3 m	6 m
25 °C ± 2 °C /60 % RH ± 5 % RH	a, b, c, d		a, c	a
40 °C ± 2 °C /75 % RH ± 5 % RH	a, b, c, d	a	a, c	a, c, d

a- características generales, pH, capacidad adsorptiva, ensayo de diosmectita, ensayo de sorbato de potasio
b- uniformidad de contenido, identificación de sorbato de potasio
c- calidad microbiológica
d- eficacia de conservación antimicrobiana

ES 2 657 707 T3

Tabla 10

Ensayo	Especificación de vida útil	Punto de tiempo (Meses)		
		0	1 m	3 m
CARACTERÍSTICAS GENERALES	Sobre que contiene una suspensión de color beige claro y homogénea que tiene un olor que recuerda a caramelo	Cumple	Cumple	Cumple

ENSAYOS

pH	4,0 a 6,0	4,9	5,0	5,0
Capacidad adsortiva (con lavado)	0,3 a 0,5 g/g	0,5	0,5	0,5
Capacidad adsortiva (sin lavado)	0,3 a 0,5 g/g	N.A.	N.A.	0,5
Viscosidad	900-2500 mPa.s	1721	1849	1882

5 VALORACIÓN

Diosmectita	2,70-3,30 g por sobre teórico (3,00 g \pm 10 %)	3,06	3,05	3,06
Sorbato de potasio	14,0 - 19,3 mg por sobre teórico (17,5 mg/unidad -20 %, + 10 %)	16,9	16,6	16,3

ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS

Recuento microbiano aeróbico total	\leq 100 CFU/g	<5 CFU/g	NA	<5 CFU/g
Levadura y hongos combinados totales	\leq 10 CFU/g	<5 CFU/g	NA	<5 CFU/g
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia/1 g	Ausencia	NA	Ausencia
Prueba de provocación	Cumple	Cumple	NA	

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, como suspensión acuosa o pasta semi-sólida, que comprende:

- una esmectita, como ingrediente activo, dentro del intervalo entre 15 % a 40 % en peso por peso (p/p),
- al menos un agente de viscosidad,
- 5 • un ajustador de pH, y
- agua

en donde el pH de la composición varía entre 2 a 7,5 y la viscosidad de la composición farmacéutica está comprendida entre 1100 mPas y 3000 mPas.

10 2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, como una suspensión acuosa o pasta semi-sólida, que comprende

- una esmectita, como ingrediente activo,
- al menos un agente de viscosidad,
- agua,

15 y opcionalmente uno o más constituyentes seleccionados entre, un conservante, un agente aromatizante, y un edulcorante, y en donde el pH de la composición varía entre 2 a 7,5 y la viscosidad de la composición farmacéutica está comprendida entre 1100 mPas y 3000 mPas.

3. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la esmectita es una esmectita dioctaédrica.

20 4. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente de viscosidad se selecciona de goma, derivados de celulosa o una mezcla de los mismos.

5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente de viscosidad se selecciona de goma xantana, HEC (hidroxietilcelulosa), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o una mezcla de las mismas.

25 6. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente de viscosidad está presente en un intervalo de concentración entre aproximadamente 0,1 y 5 % en peso por peso (p/p), más preferiblemente entre 0,1 y 1 % (p/p).

7. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un conservante o una mezcla de conservantes.

30 8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en donde el conservante está presente en la composición en un intervalo de concentración entre 0,01 % a 5 % en peso por peso (p/p), más preferiblemente entre 0,1 % a 1 % (p/p).

9. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un aroma o una mezcla de aromas.

35 10. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un edulcorante o una mezcla de edulcorantes.

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en donde el edulcorante está presente en la composición en un intervalo de concentración entre 0,02 % a 0,5 % (p/p), preferiblemente entre 0,03 % a 0,3 % (p/p).

40 12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el intervalo de pH está entre 4 a 6.

45 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2, que contiene una arcilla natural, preferiblemente una esmectita, como ingrediente activo dentro del intervalo entre 20 % a 35 % (p/p), un agente de viscosidad en un intervalo de concentración de 0,1 % a 2 % (p/p), un conservante en un intervalo de concentración de 0,1 % a 1 % (p/p), un ajustador de pH para un intervalo de pH de 4 a 7, un aroma en un intervalo de concentración de 0,5 a 1,5 % (p/p), un edulcorante en un intervalo de concentración de 0,03 % a 0,3 % (p/p) y finalmente se completa hasta el peso deseado con agua purificada.