

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 200**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 36/9066 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2014 PCT/IB2014/066764**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15087259**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2014 E 14830619 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3079674**

54 Título: **Sistemas terapéuticos de liberación modificada para la administración oral de curcumina en el tratamiento de trastornos intestinales**

30 Prioridad:

11.12.2013 IT MI20132065

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

02.01.2019

73 Titular/es:

**MOGON PHARMACEUTICALS SAGL (100.0%)
Via Lungolago Motta 84
6815 Melide, CH**

72 Inventor/es:

PEDRANI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 695 200 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

Sistemas terapéuticos de liberación modificada para la administración oral de curcumina en el tratamiento de trastornos intestinales.

5

La presente invención se refiere a composiciones de liberación modificada que contienen curcumina incorporada en matrices de hidroxipropilmetilcelulosa que se cargan en un sistema monolítico gastrorresistente, capaz de proporcionar perfiles óptimos de liberación para el tratamiento de trastornos intestinales.

10

Las composiciones de conformidad con la invención modulan la actividad de la curcumina, reduciendo su frecuencia de administración y modulando su liberación en sitios particulares del tracto gastrointestinal.

15

Las composiciones de conformidad con la invención son útiles en el tratamiento de trastornos intestinales de origen inflamatorio, inmunológico y/o sistémico, en particular en el tratamiento de trastornos gastrointestinales, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Técnica anterior

20

La curcumina se obtiene por extracción con solvente del rizoma seco, molido de la planta *Curcuma longa* (*Turmeric domestica* Valetón). Como el extracto debe separarse de los saborizantes presentes, se purifica por cristalización. Está acompañado de pequeñas cantidades de sus derivados demetoxi- y bis-demetoxi-, es decir, derivados que no tienen uno o ambos grupos -OCH₃.

25

El producto que se obtiene es liposoluble, con un color amarillo-verdoso brillante.

Para ser adecuados para el uso en la dieta, la suma de la curcumina y los derivados demetoxilados no debe ser menor al 90 % del total.

30

Los rizomas de *Curcuma longa* (cúrcuma) también contiene cantidades pequeñas de aceites y resinas tales como sesquiterpenos (cetonas y alcoholes; alfa-turmerona, beta-turmerona, curlon, zingibereno, ar-turmerona, turmenorol A y turmenorol B).

35

Los ensayos clínicos en humanos demuestran que la curcumina es una molécula poco biodisponible cuando se toma de manera oral; específicamente, la curcumina se conjuga rápidamente a nivel hepático e intestinal a glucorónido de curcumina y sulfato de curcumina, o se reduce a hexahidrocurcumina; estos metabolitos presentan una actividad biológica menor que la curcumina. Los estudios farmacocinéticos demuestran que si la curcumina se toma en dosis menores a 3,6-4 g/día, la curcumina y sus metabolitos puede ser indetectables en el plasma. Existe la evidencia científica de que la curcumina, cuando se administra de manera oral, tiende a acumularse en los tejidos del sistema digestivo, donde realiza sus actividades biológicas y terapéuticas más interesantes y demostradas.

40

En vista de estas propiedades, un objetivo particularmente deseable es la liberación de curcumina específica en el colon comenzando desde el íleon distal con un tiempo de retardo adecuado hasta que se alcance la parte distal del intestino delgado, lo que asegura la liberación del producto lenta, gradual y constante a través del tracto colónico.

45

Se conocen formulaciones de curcumina caracterizadas por la liberación inmediata y están ya disponibles en el mercado, pero su perfil de liberación del ingrediente activo es insatisfactorio, debido a que no garantiza la liberación homogénea a través del tracto colónico.

50

El documento WO 2013/171270 describe formulaciones gastrorresistentes de curcumina combinadas con promotores de absorción (quitosano, extracto de pimienta negra, N-acetilcisteína, extracto de pomelo). Dichas formulaciones no son formulaciones de liberación controlada o de liberación prolongada.

55

El documento WO 2008/059522 describe un sistema de depósito basado en píldoras con diferentes revestimientos gastrorresistentes. La curcumina se ejemplifica en un sistema de depósito multiparticulado que puede revestirse con diferentes polímeros gastrorresistentes, en donde la hidroxipropilmetilcelulosa solo se usa para promover la carga de la curcumina en las píldoras, no para modificar su liberación, que tiene lugar en menos de 15 minutos.

60

El documento CN 101791298 describe tabletas de curcumina revestidas con zeína, pectina y celulosa microcristalina para la liberación en el colon. Es una formulación de "depósito" la cual, en dependencia de la cantidad de revestimiento, produce esencialmente liberaciones controladas independientes del pH con el objetivo de alcanzar la parte distal del íleon/parte inicial del colon. El mecanismo de liberación se regula así solo por el revestimiento y puede proporcionar liberación controlada o retardada, en dependencia de las cantidades de zeína. La liberación del ingrediente activo en el tracto entérico, especialmente en el colon, no puede tener lugar de manera gradual y constante a lo largo del tiempo. El documento CN 101780055 A describe una preparación con direccionamiento colónico que comprende curcumina.

65

Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora que una liberación de curcumina lenta óptima específica para el colon puede obtenerse con composiciones farmacéuticas monolíticas que comprenden:

- 5 a) un núcleo con una matriz monolítica que contiene hidroxipropilmetilcelulosa en donde la curcumina se dispersa;
 b) un revestimiento gastrorresistente del núcleo a),
 en donde la relación en peso de curcumina a hidroxipropilmetilcelulosa está en el intervalo de 4:1 a 2:1

10 Las formulaciones de conformidad con la invención, se caracterizan por un núcleo con una matriz monolítica, que son capaces de modular, controlar y retardar la liberación del ingrediente activo dentro de 8-24 horas. El revestimiento gastrorresistente del núcleo evita la liberación *in vitro* durante al menos 2 horas bajo condiciones de pH < 1,2 - 5,5.

15 El revestimiento gastrorresistente consiste típicamente en derivados de celulosa, ftalatos de celulosa, succinatos, polímeros de ácido metacrílico o polimetacrílico, goma-laca o alginatos, preferentemente de goma-laca e hidroxipropilmetilcelulosa, o etilcelulosa con ácido algínico o polimetacrilatos (dependientes del pH), etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (independientes del pH/tiempo de retardo). Se prefiere particularmente una mezcla de goma laca e hidroxipropilmetilcelulosa.

20 El núcleo de la matriz se reviste con una cantidad de polímero/resina suficiente para garantizar que permanezca intacto en el jugo gástrico y entérico durante al menos 2-4 horas antes de la liberación del ingrediente activo del núcleo (tiempo de retardo). Para reducir el impacto de la variabilidad de los tiempos de evacuación gástrica, las formulaciones pueden incluir un revestimiento gastrorresistente adicional (dependiente del pH) externo al núcleo de la matriz (independiente del pH) y a la película de revestimiento de celulosa (independiente del pH), para además retrasar el contacto entre los fluidos biológicos y el núcleo de liberación modificada (liberación prolongada).

25 De esta manera el sistema evita la liberación temprana durante el tiempo de tránsito por el estómago-yeyuno, y se obtiene la liberación lenta hasta 24 horas para asegurar la distribución homogénea del medicamento en los tractos ascendentes, transversales y descendientes del intestino grueso.

30 Las composiciones de conformidad con la invención difieren por tanto de las formas usuales de liberación retardada (gastrorresistentes y/o con tiempo de retardo), que pueden alcanzar la parte distal del íleon y/o la parte inicial del colon, pero después liberan de manera rápida el constituyente activo sin ser distribuido de manera uniforme en el tracto colónico.

35 El uso de la hidroxipropilmetilcelulosa con diferentes características reológicas (viscosidad/propiedades de hinchamiento) del núcleo de la matriz permite modular la liberación en una manera gradual, programada durante entre 8 y 24 horas. La hidroxipropilmetilcelulosa que se usa de conformidad con la invención tiene una viscosidad aparente medida a 20 °C en solución acuosa al 2 % en el intervalo de 3 y 200 000 mPas, preferentemente entre 30 y 150 000, y con mayor preferencia entre 50 y 100 000. Puede usarse un tipo único de hidroxipropilmetilcelulosa, o una mezcla de al menos dos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa con viscosidades diferentes. La hidroxipropilmetilcelulosa está disponible en el mercado por
 40 Dow Chemical bajo las marcas Methocel, o de Ashland bajo las marcas Benecel. Los ejemplos preferidos de hidroxipropilmetilcelulosa son aquellos que tienen las mismas características de los productos comerciales Methocel K1001v, K15M, K4M y K100M. Se prefiere particularmente el uso de una mezcla de una hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad similar a aquella del Methocel K100 lv, en el intervalo de 78 y 117 mPas, y una hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad similar a aquella de Methocel K4M, en el intervalo de 2308 y 3755
 45 mPas (de nuevo a 20°C en solución acuosa al 2 %).

Las composiciones de conformidad con la invención contendrán de manera general una dosis unitaria en el intervalo de 50 y 1200 mg de curcumina, preferentemente 250-500 mg de curcumina.

50 La relación en peso entre la curcumina y la matriz hidrofílica está en el intervalo de 4:1 y 2:1 (preferentemente 3:1/2:1).

Las composiciones de conformidad con la invención pueden contener, además, otros excipientes, tales como, agentes humectantes, tensioactivos iónicos o no iónicos, agentes desintegrantes, agentes superdesintegrantes, polímeros reticulados, agentes complejantes y lubricantes.

55 Los ejemplos de dichos excipientes incluyen fosfátidos, lecitinas, lauril sulfato sódico, ésteres de sorbitano, palmitato de sacarosa, lauril sarcosinato sódico, ácidos cólicos, poloxámero, ciclodextrinas, almidones, almidón glicolato sódico, croscarmelosa y polivinilpirrolidonas reticuladas.

60 La matriz hidrofílica de hidroxipropilmetilcelulosa puede modificarse opcionalmente por adición de ingredientes lipofílicos (ácidos grasos, alcoholes grasos, triglicéridos de éter/éster), ingredientes solubles en agua (polioles, manitol, lactosa, trehalosa), ingredientes dispersables en agua (celulosa microcristalina) o ingredientes insolubles en agua (fosfato dibásico cálcico, sales de calcio y magnesio) para modular las cinéticas de liberación.

65 Las composiciones de conformidad con la invención maximizan el efecto farmacológico de la curcumina en el tratamiento del síndrome del intestino irritable, debido a su capacidad de transportar el ingrediente activo y específicamente liberarlo

5 en el colon y de garantizar la liberación controlada comenzando en el tracto terminal del íleon y continuando a través de todo el tracto colónico. Es necesario también garantizar una cierta homogeneidad de la cantidad que se libera en el tiempo y de manera simultánea permitir su actividad tanto a nivel tópico como sistémico cuando una proporción del ingrediente activo se ha liberado. Por tanto, las composiciones de conformidad con la invención son particularmente útiles para el tratamiento de trastornos gastrointestinales agudos y crónicos como el síndrome del intestino irritable, diarrea, estreñimiento, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diverticulitis y la enfermedad inflamatoria del intestino en general.

10 Las técnicas convencionales como la compresión directa, granulación húmeda, compactación/granulación seca y granulación por fusión puede usarse para preparar las composiciones de conformidad con la invención.

15 El producto, con la adición de excipientes como agentes humectantes, tensioactivos, agentes desintegrantes, agentes superdesintegrantes, fluidificantes, agentes antiadherentes o lubricantes se incorpora después en la matriz de hidroxipropilmetilcelulosa mediante el uso de una técnica adecuada de granulación húmeda o seca, división directa, compresión directa, copulverización, granulación por fusión, o granulación por extrusión.

20 El revestimiento externo, consiste en materiales que poseen propiedades de gastrorresistencia y/o liberación en diferentes pHs intestinales (dependientes del pH) y/o propiedades de tiempo de retardo independientes del pH (liberación retardada), que se aplican después al núcleo que así se obtiene. De conformidad con una modalidad general de la invención, la matriz de hidroxipropilmetilcelulosa que contiene curcumina se prepara primero, y después se añaden varios excipientes funcionales mediante diferentes procesos farmacéuticos para diluir el producto y hacerlo viable. La relación del ingrediente activo a la matriz puede estar en el intervalo de 1:1 y 1:9, y la relación del ingrediente activo al excipiente no excede normalmente de 3:1/2:1; la cantidad óptima es entre 0,1% y 50 %.

25 Una cantidad variable de diluyentes hasta el 50 %, lubricantes (0,5-3 %), fluidificantes (0,5-3 %), agentes desintegrantes y superdesintegrantes (0,1-40 %) y agentes complejantes (0,1-40 %) pueden añadirse a esta mezcla.

30 Las composiciones de conformidad con la invención pueden contener además otros ingredientes activos con actividades sinérgicas, complementarias o de cualquier otra manera útil. Los ejemplos de dichos ingredientes activos incluyen probióticos (lactobacilos, bifidobacterias), enzimas digestivas (jugos entéricos), prebióticos (butiratos, propionatos, ácidos grasos con cadena de longitud media, ácidos grasos omega-3 o ésteres), fibras (psyllium, goma guar, fibras de acacia, policarbofilo de calcio), antiespásticos (trimebutino y las sales del mismo, bromuro de otilonio y otras sales, dicitolmina y las sales de la misma, tiropramida, propantelina y las sales de la misma, biperidona y las sales de la misma, octatropina y las sales de la misma, memantina y ditropano), fármacos para el tratamiento de la enfermedad del intestino (IBD) como anti-inflamatorios (mesalazina, corticosteroides, azatioprina, mercaptopurina, ácido alfa-lipoico), fármacos activos en el síndrome del intestino irritable (IBS) (lubiprostone, linaclotida), extractos o ingredientes activos de origen vegetal (alcachofa, astaxantina, manzanilla, mentol, boswellia, té verde, echinacea), lactoferrina, y antibióticos con una acción tópica local como rifaximina y rifamicina.

40 En términos de las características de la disolución, el contacto entre las composiciones que se describieron anteriormente y el agua o los fluidos biológicos entéricos generan una liberación retardada, controlada, sitio específica del ingrediente activo. Los excipientes y los polímeros presentes en la estructura regulan la humectabilidad del sistema y la disolución homogénea de curcumina dentro de intervalos de liberación limitados, que promueven por tanto su actividad localizada y continua, la absorción gradual en el tracto gastrointestinal.

45 Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle.

Ejemplo 1

50 500 g de curcumina se carga en un mezclador/granulador con 100 g de fosfato dibásico cálcico. 2 g de crospovidona, 5 g de lecitina y 200 g de matriz hidrofílica, que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100 Iv) (100 g) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M) (100 g), se añaden al mismo sistema en secuencia.

55 Los ingredientes se mezclan hasta obtener una dispersión homogénea de las matrices, se añade después en secuencia 10 g de estearato de magnesio y 10 g de dióxido de silicio coloidal.

La mezcla final se comprime a un peso unitario de 827 mg/tableta para administrar 500 mg del ingrediente activo por tableta.

60 Las tabletas resultantes se revisten después con una película con una solución/suspensión gastrorresistente basada en 28 g de goma laca (25 %), 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 5 g de glicerina, de manera que se obtiene una tableta con un peso medio de 872 mg.

65 Las tabletas permanecen intactas durante al menos 2 horas cuando se someten a una prueba de desintegración a pH 1,2. Cuando se someten a una prueba de disolución a pH 7,2 y a 2 % de lauril sulfato sódico, presentan el siguiente perfil de liberación: no más de 20 % después de 60 minutos y no más de 40 % después de 480 minutos; en cualquier caso, el valor debe ser > 70 % después de 24 horas.

Ejemplo 2

500 g de curcumina se carga en un mezclador/granulador con 100 g de celulosa microcristalina. 2 g de croscarmelosa, 5 g de lecitina y 200 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100 lv) se añaden en secuencia al mismo sistema.

Los ingredientes se mezclan hasta obtener una dispersión homogénea de las matrices, se añade después en secuencia 10 g de estearato de magnesio y 15 g de dióxido de silicio coloidal.

La mezcla final se comprime a un peso unitario de 842 mg/tableta para administrar 500 mg del ingrediente activo por tableta.

Las tabletas resultantes se revisten después con una película con una solución/suspensión gastroresistente basada en 30 g de goma laca (25 %), 10 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 5 g de glicerina, de manera que se obtiene una tableta con un peso medio de 887 mg.

Las tabletas permanecen intactas durante al menos 2 horas cuando se someten a una prueba de desintegración a pH 1,2. Cuando se someten a una prueba de disolución a pH 7,2 y a 2 % de lauril sulfato sódico, presentan el siguiente perfil de liberación: no más de 30 % después de 60 minutos y no más de 60 % después de 480 minutos; en cualquier caso, el valor debe ser > 80 % después de 24 horas.

Ejemplo 3

500 g de curcumina se carga en un mezclador/granulador con 200 g de manitol. 2 g de almidón glicolato sódico, 5 g de lecitina y 200 g matriz hidrofílica, que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K 15M), se añade en secuencia al mismo sistema.

Los ingredientes se mezclan hasta obtener una dispersión homogénea de las matrices, se añade después en secuencia 15 g de estearato de magnesio y 10 g de dióxido de silicio coloidal.

La mezcla final se comprime a un peso unitario de 932 mg/tableta para administrar 500 mg del ingrediente activo por tableta.

Las tabletas resultantes se revisten después con una película con una solución/suspensión gastroresistente basada en 40 g de goma laca (25 %), 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 5 g de glicerina, de manera que se obtiene una tableta con un peso medio de 985 mg.

Las tabletas permanecen intactas durante al menos 2 horas cuando se someten a una prueba de desintegración a pH 1,2. Cuando se someten a una prueba de disolución a pH 7,2 y a 2 % de lauril sulfato sódico, presentan el siguiente perfil de liberación: no más de 15 % después de 60 minutos y no más de 65 % después de 480 minutos; en cualquier caso, el valor debe ser > 80 % después de 24 horas.

Ejemplo 4

800 g de curcumina se carga en un granulador/homegenizador y se añaden 200 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100 lv), 200 g de óxido de polioxietileno (PEO-20NF), 480 g de manitol y 252 g de celulosa microcristalina.

Los ingredientes se mezclan durante al menos 15 minutos para obtener una mezcla homogénea.

3 g de croscarmelosa, 25 g de lecitina, 50 g de dióxido de sílice coloidal y 30 g de estearato de magnesio se añaden en secuencia.

La mezcla final se comprime a un peso unitario de 510 mg/tableta para administrar 200 mg del ingrediente activo por tableta.

Los núcleos que se obtienen se revisten con una dispersión acuosa que contiene 80 g de etilcelulosa, 16 g de alginato de sodio, 2 g de dióxido de titanio y 2 g de ácido esteárico. Se obtiene una película de revestimiento con aproximadamente 25 mg de revestimiento por tableta.

Cuando se someten a una prueba de disolución, las tabletas muestran el siguiente perfil de liberación: 0 % después de 120 minutos en jugo gástrico; no más de 25 % después de 60 minutos, no más de 60 % después de 180 minutos, y no más de 80 % después de 8 horas; > 80 % después de 24 horas.

Ejemplo 5

250 g de curcumina se carga en un mezclador/granulador con 175 g de fosfato dibásico cálcico.

ES 2 695 200 T3

1 g de crospovidona y 75 g de matriz hidrofílica de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K15M) se añaden en secuencia al mismo sistema.

5 Los ingredientes se mezclan hasta obtener una dispersión homogénea de las matrices, se añade después en secuencia 2,5 g de estearato de magnesio, 2,5 g de dióxido de silicio coloidal y 4 g de behenato de glicerilo.

La mezcla final se comprime a un peso unitario de 547,5 mg/tableta para administrar 250 mg del ingrediente activo por tableta.

10 Las tabletas resultantes se revisten luego con una película con una solución/suspensión gastrorresistente basada en 80 g de goma laca (25 %), 10 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 4 g de glicerina.

15 Las tabletas permanecen intactas durante al menos 2 horas cuando se someten a una prueba de desintegración a pH 1,2. Cuando se someten a una prueba de disolución a pH 7,2, muestran el siguiente perfil de liberación: no más de 30 % después de 60 minutos, no más de 60 % después de 240 minutos y no más de 70 % después de 480 minutos; en cualquier caso, el valor debe ser > 70 % después de 24 horas.

Reivindicaciones

- 5 1. Composiciones farmacéuticas monolíticas de liberación retardada específica en el colon que comprenden:
a) un núcleo con una matriz monolítica que comprende hidroxipropilmetilcelulosa en donde la curcumina se dispersa;
b) un revestimiento gastrorresistente del núcleo a),
en donde la relación en peso de curcumina a hidroxipropilmetilcelulosa está en el intervalo de 4:1 a 2:1
- 10 2. Composición de conformidad con la reivindicación 1 en donde la hidroxipropilmetilcelulosa en el núcleo a) tiene una viscosidad aparente a 20 °C en solución acuosa al 2 % en el intervalo de 3 a 200 000 mPas.
- 15 3. Composiciones de conformidad con la reivindicación 1 o 2 en donde el núcleo comprende una mezcla de dos hidroxipropilmetilcelulosas que tienen diferentes valores de viscosidad.
- 20 4. Composición de conformidad con la reivindicación 3 en donde la mezcla consiste en una hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad aparente en el intervalo de 80 a 120 mPas, y una hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad en el intervalo de 3000 a 5600 mPas, a 20 °C en solución acuosa al 2 %.
- 25 5. Composiciones de conformidad con una o más de las reivindicaciones 1-3 en donde el revestimiento gastrorresistente comprende ftalatos de celulosa, succinatos, polímeros de ácido metacrílico o polimetacrílico, goma laca o alginatos, etilcelulosa con ácido algínico, o polimetacrilatos, etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa.
- 30 6. Composiciones de conformidad con la reivindicación 5 en donde el revestimiento gastrorresistente consiste en goma laca e hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad, o etilcelulosa y ácido algínico, o polimetacrilatos.
- 35 7. Composiciones de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores que comprenden 50 a 1 200 mg de curcumina.
- 40 8. Composiciones de conformidad con una o más de las reivindicaciones anteriores que comprenden, además, excipientes que se seleccionan de agentes humectantes, tensioactivos iónicos o no iónicos, diluyentes solubles en agua, diluyentes dispersables en agua, diluyentes insolubles en agua, desintegrantes, lubricantes, fluidificantes y agentes colorantes.
9. Composiciones de conformidad con la reivindicación 8 en donde dichos excipientes se seleccionan de fosfátidos, lecitinas, lauril sulfato sódico, ésteres de sorbitano, palmitato de sacarosa, lauril sarcosinato sódico, ácidos cólicos, poloxámero, ciclodextrinas, almidones, almidón glicolato sódico, croscarmelosa, polivinilpirrolidonas reticuladas, polioles, celulosa microcristalina, fosfato dibásico cálcico, sales de magnesio y calcio.
10. Composiciones de conformidad con las reivindicaciones 1-9 que comprenden, además, uno o más ingredientes que se seleccionan de probióticos, enzimas digestivas, prebióticos, fibras, antiespásticos, antiinflamatorios, medicamentos activos contra el IBD e IBS, extractos o ingredientes activos de origen vegetal y antibióticos locales.
11. Composiciones de conformidad con las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.