

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 132**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2014 PCT/IB2014/066763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15087258**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2014 E 14830618 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3079673**

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

30 Prioridad:

11.12.2013 IT MI20132066

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

31.01.2019

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 2 698 132 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 mentol en el tratamiento de trastornos intestinales

5

La presente invención se refiere a composiciones de liberación modificada que contienen mentol incorporado en matrices hidrofílicas de hidroxipropilmetilcelulosa cargadas en un sistema monolítico con recubrimiento gastrorresistente.

10

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

Las composiciones de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de trastornos intestinales de origen inflamatorio, inmunológico y/o sistémico, en particular en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

15

Técnica anterior

El uso de la menta en el tratamiento de los síntomas del síndrome del intestino irritable (IBS), en particular retortijones del tracto gastrointestinal, flatulencia y dolores abdominales, ha sido confirmado y consolidado por numerosos estudios en los últimos años. El efecto espasmolítico del aceite de menta en los músculos lisos del tracto digestivo es bien conocido. Dicho efecto se ha demostrado de forma variada *in vitro* e *in vivo*, especialmente en las fibras musculares lisas del colon. El ingrediente principal responsable de los efectos del aceite de menta es el mentol, que presenta un marcado efecto espasmolítico atribuible a los siguientes mecanismos de acción:

20

25

- inhibición de los canales de Ca²⁺ presentes en las células musculares lisas, que se implican en el mecanismo de contracción;
- activación colónica de los receptores TRPM8 (Canal de Potencial Receptor Transitorio) que inducen un efecto de relajación duradero en los músculos del colon (conocidos como receptores de frío);
- inhibición de los receptores TRPA1, que inducen la contracción proximal y distal del colon.

30

En vista de estas propiedades, un objetivo particularmente conveniente es la liberación específica de mentol en el colon a partir del íleon distal con un tiempo de retraso adecuado hasta que se alcanza la parte distal del intestino delgado, lo que garantiza la liberación lenta, gradual y constante del producto a lo largo del tracto colónico.

35

Las formulaciones de aceites esenciales de menta caracterizadas por un recubrimiento gastrorresistente son conocidas y ya están disponibles en el mercado. Sin embargo, el perfil de liberación de las formulaciones conocidas es insatisfactorio, porque no garantiza una liberación homogénea en todo el tracto colónico.

40

La solicitud de patente de Estados Unidos núm. US 2012/207842 describe un sistema multipartículas de liberación retardada con un recubrimiento gastrorresistente (2 horas a pH 1,2), con liberación rápida a un pH neutro (más del 80% del mentol en un máximo de 2 horas). El núcleo no presenta un sistema de liberación modificada, sino un control de liberación inmediata o modesta (45 minutos a 2 horas). Dicho documento requiere el uso de hidroxipropilmetilcelulosa en el núcleo y el subrecubrimiento, no con el propósito de liberar el control, sino como aglutinante para obtener los gránulos y como agente de recubrimiento en el recubrimiento final de la película.

45

El documento de patente núm. WO 01/76392 describe una composición que contiene ajo como ingrediente activo con un recubrimiento entérico. El ingrediente activo se libera rápidamente en el intestino delgado. La composición puede contener extracto de menta (no mentol puro) como desodorante. El aceite de menta está presente en el recubrimiento externo de la película entérica y por lo tanto no está sujeto a ningún control de liberación en el ambiente entérico, en el que el extracto se libera así inmediatamente. Por lo tanto, dicho documento no describe una formulación de mentol de liberación retardada específica para el colon, aún menos una formulación en donde el mentol se dispersa en una matriz hidrofílica.

50

El documento de patente núm. CN 102008547 describe cápsulas que contienen aceite de *Mentha rotundifoliae* (que tiene un contenido de mentol insignificante) recubierto con resinas acrílicas. Así no solo no se refiere al mentol cristalino, sino que las formulaciones que se describen en dicho documento no tienen ningún efecto de retrasar la liberación del ingrediente activo en el colon, solo la gastrorresistencia.

55

Grigoleit H G y otros. "Gastrointestinal clinical pharmacology of peppermint oil", *Phytomedicine*, vol. 12, núm. 8, 2 de agosto 2005, páginas 607-611 describen cápsulas con recubrimiento entérico de aceite de menta para el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

60

Descripción de la invención

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

65

a) un núcleo con una matriz monolítica que contiene hidroxipropilmetilcelulosa en donde el mentol se dispersa en forma molida, comolida o micronizada con un tamaño de partícula con intervalo entre 100 nm y 1200 µm;

b) un recubrimiento gastrorresistente del núcleo a)

en donde la relación en peso mentol a hidroxipropilmetilcelulosa oscila de 1:5 - 4:1, preferentemente 1:3.

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

El recubrimiento gastrorresistente típicamente consiste en derivados de celulosa, ftalatos de celulosa, succinatos, polímeros de ácido metacrílico o polimetacrílico, laca o alginatos, preferentemente de laca e hidroxipropilmetilcelulosa, o etilcelulosa con ácido algínico o polimetacrilatos (dependientes del pH) o etilcelulosa simple y/o hidroxipropilmetilcelulosa (independiente del pH/tiempo de retraso). Se prefiere particularmente una mezcla de laca e hidroxipropilmetilcelulosa.

El núcleo de la matriz se recubre 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 retraso). Para reducir el impacto de la variabilidad de los tiempos de evacuación gástrica, las formulaciones pueden incluir un recubrimiento gastrorresistente adicional (dependiente del pH) externo al núcleo de la matriz (independiente del pH) y al recubrimiento de la película de celulosa (independiente del pH), para retrasar además el contacto entre los fluidos biológicos y el núcleo de liberación modificada (liberación extendida).

De esta manera, el sistema evita la liberación temprana durante el tiempo de tránsito del estómago y el yeyuno, y se obtiene una liberación lenta de hasta 24 horas para asegurar una distribución homogénea del medicamento en las vías ascendente, transversal y descendente del intestino grueso.

Las composiciones de acuerdo con la invención, por lo tanto, difieren de las formas usuales de liberación retardada (gastrorresistentes y/o con tiempo de retraso), que pueden alcanzar la parte distal del ileon y/o la parte inicial del colon, pero después rápidamente liberan el constituyente activo sin estar distribuido uniformemente en el tracto colónico.

El uso de hidroxipropilmetilcelulosa con diferentes características reológicas (propiedades de viscosidad/hinchamiento) del núcleo de la matriz permite modular la liberación de manera gradual y programada durante entre 8 y 24 horas. La hidroxipropilmetilcelulosa utilizable de acuerdo con la invención tiene una viscosidad aparente medida a 20°C en una solución acuosa al 2% con intervalo entre 3 y 200.000 mPs, preferentemente entre 30 y 150.000, y con mayor preferencia entre 50 y 100.000. Puede usarse un solo tipo de hidroxipropilmetilcelulosa, o una mezcla de al menos dos tipos de hidroxipropilmetilcelulosa con diferentes viscosidades. La hidroxipropilmetilcelulosa está disponible en el mercado de Dow Chemical bajo las marcas Methocel o de Ashland bajo las marcas Benecel. Los ejemplos preferidos de hidroxipropilmetilcelulosa son los que tienen las mismas características que los productos comerciales Methocel K100lv, K15M, K4M y K100M. Se prefiere particularmente el uso de una hidroxipropilmetilcelulosa que tenga una viscosidad similar a la de Methocel K100 lv, con intervalo entre 78 y 117 mPas (nuevamente a 20°C en una solución acuosa al 2%).

Las composiciones de acuerdo con la invención generalmente contendrán una dosis unitaria con intervalo entre 10 y 1200 mg de mentol, preferentemente 50-200 mg de mentol.

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

Los ejemplos de dichos excipientes incluyen fosfátidos, lecitinas, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitán, palmitato de sacarosa, laurilsarcosinato de sodio, ácidos cólicos, poloxámero, ciclodextrinas, almidones, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa y polivinilpirrolidonas reticuladas.

La matriz hidrofílica de hidroxipropilmetilcelulosa puede modificarse opcionalmente añadiendo ingredientes lipofílicos (ácidos grasos, alcoholes grasos, triglicéridos), ingredientes solubles en agua (polioles, manitol, lactosa, trehalosa), ingredientes dispersables en agua (celulosa microcristalina) o ingredientes insoluble en agua (fosfato de calcio dibásico, sales de calcio y magnesio) para modular la cinética de liberación.

Las composiciones de acuerdo con la invención maximizan el efecto farmacológico del mentol en el tratamiento del síndrome del intestino irritable, debido a su capacidad para transportar el ingrediente activo y liberarlo específicamente en el colon. El recubrimiento gastrorresistente debe garantizar el mantenimiento de la estructura durante aproximadamente 1-2 horas a pH 1,2, con un perfil de liberación controlada en las próximas 8-24 horas a pH 7,2, asegurando así la cobertura farmacológica desde el tracto ascendente hasta el tracto transversal y descendente del colon.

Para el uso previsto, es importante garantizar la liberación controlada comenzando desde el tracto terminal del ileon y continuando a través del tracto colónico completo. Es necesario además garantizar una cierta homogeneidad de la cantidad liberada a lo largo del tiempo y, de manera simultánea permitir su actividad tanto a nivel tópico como sistémico

cuando se ha liberado una proporción del ingrediente activo. Las composiciones de acuerdo con la invención son, por lo tanto, particularmente útiles para el tratamiento de trastornos gastrointestinales agudos y crónicos tales como el síndrome del intestino irritable (IBS), diarrea, estreñimiento, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante y enfermedad intestinal (IBD) en general.

5

Para preparar las composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse técnicas convencionales tales como compresión directa, granulación húmeda, compactación/granulación en seco y granulación por fusión.

10

Como el mentol se presenta como un cristal grande, no puede manipularse como tal para la preparación y producción de las diferentes formas farmacéuticas, y por lo tanto debe someterse a un proceso de activación mediante molienda y/o micronización y/o comolienda del producto, ya sea solo o cargado con algunos diluyentes inertes.

15

El producto, que originalmente se presenta en forma de cristales translúcidos con dimensiones de unos pocos centímetros, se tritura, microniza y/o se tritura con otros excipientes funcionales tales como celulosas, almidones, dextrinas, fosfato de calcio, polioles, dióxidos de silicio coloidal y otros diluyentes, para obtener un producto con dimensiones con intervalo entre 100 nm y 1200 µm; preferentemente entre 50 y 700 µm.

20

El producto tratado así, opcionalmente con la adición de excipientes tales como agentes humectantes, surfactantes, agentes desintegrantes, agentes superdesintegrantes, deslizantes, agentes antiadherentes o lubricantes, se incorpora después en la matriz hidrofílica usando una técnica de granulación adecuada húmeda o seca, partición directa, compresión directa, comolienda, granulación por fusión o granulación por extrusión.

25

El recubrimiento externo, que consiste en materiales que tienen propiedades de gastrorresistencia y/o liberación en diferentes pH intestinales (dependientes del pH) y/o propiedades de tiempo de retraso independientes del pH (liberación retardada), se aplica al núcleo así obtenido. De acuerdo con una modalidad general de la invención, primero se prepara una matriz hidrofílica, que comprende uno o más tipos de hidroxipropilmetilcelulosa en donde se dispersa el mentol micronizado, molido o comolido. Cualquiera de los excipientes funcionales necesarios para diluir el producto y hacerlo viable se añaden después mediante diferentes procesos farmacéuticos. La relación de ingrediente activo a la matriz puede oscilar entre 1:1 y 1:9, y la relación de ingrediente activo a excipiente normalmente no debe exceder de 1:4; la cantidad óptima está entre 0,1% y 50%.

30

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

35

Las composiciones de acuerdo con la invención además pueden contener otros ingredientes activos con actividades sinérgicas, complementarias o útiles de cualquier otra forma. Ejemplos de dichos ingredientes activos incluyen probióticos (lactobacilos, bifidobacterias), enzimas digestivas (jugos entéricos), prebióticos (butiratos, propionatos, ácidos grasos de cadena medio larga, ácidos grasos omega-3 o ésteres), fibras (psilio, goma guar, fibras de acacia, policarbofilo de calcio), antiespásticos (trimebutina y sales de esta, bromuro de otilonio y otras sales, dicitromina y sales de esta, tiropramida, propantelina y sales de esta, biperideno y las sales de este, octatropina y las sales de esta, memantina y ditropan), medicamentos activos en IBS e IBD, tales como los antiinflamatorios (mesalazina, corticosteroides, azatioprina, mercaptopurina, ácido alfa lipoico), fármacos activos en el IBS (lubiprostona, linaclotida), extractos o constituyentes activos de origen vegetal (alcachofa, astaxantina, manzanilla, curcumina, boswellia, té verde, equinácea), lactoferrina y antibióticos con acción tópica local, tales como la rifaximina y la rifamicina.

45

En términos de características de disolución, el contacto entre las composiciones descritas anteriormente y el agua o los fluidos biológicos entéricos genera una liberación retardada, específica del sitio del ingrediente activo. Los excipientes y polímeros presentes en la estructura regulan la humectabilidad del sistema y la disolución homogénea del mentol dentro de intervalos limitados de liberación, promoviendo así su actividad localizada y su absorción continua y gradual en el tracto gastrointestinal.

50

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle.

Ejemplo 1

55

Se cargan 50 g de mentol activado en un mezclador/granulador con 200 g de fosfato de calcio dibásico, 200 g de celulosa microcristalina y 150 g de manitol.

60

Se añaden en secuencia 2 g de crospovidona, 8 g de lecitina y 150 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K100 Iv) al mismo sistema.

Los ingredientes se mezclan hasta que se obtiene una dispersión homogénea de las matrices, y se añaden después en secuencia 5 g de estearato de magnesio y 5 g de dióxido de silicio coloidal.

65

La mezcla final se comprime a un peso unitario de 770 mg/tableta para administrar 50 mg de ingrediente activo por tableta.

ES 2 698 132 T3

Las tabletas resultantes se recubren después con película con una solución/suspensión gastroresistente a base de 30 g de laca (25%), 12 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 6 g de glicerina, de manera que se obtiene una tableta con un peso promedio de 818 mg.

5 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, exhiben el siguiente perfil de liberación: no más del 20% después de 60 minutos, no más del 60% después de 240 minutos, y no más del 80% después de 480 minutos; en cualquier caso, el valor debe ser > 70% después de 24 horas.

10 Ejemplo 2

Se cargan 50 g de mentol activado en un granulador/homogeneizador y se añaden 55 g de manitol.

15 Se añaden al mismo granulador 100 g de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K 100 Iv), 55 g de hidroxipropilmetilcelulosa (K4M) y 50 mg de celulosa microcristalina.

Los ingredientes se mezclan hasta que se obtiene una dispersión homogénea de las matrices y se añaden después en secuencia 210 g de fosfato de calcio, 3 g de estearato de magnesio y 5 g de dióxido de silicio coloidal.

20 La mezcla final se comprime a un peso unitario de 530 mg/tableta para administrar 50 mg de ingrediente activo por tableta.

Las tabletas resultantes se recubren con película después con una solución/suspensión gastroresistente a base de 20 g de laca (25%) 20, 8 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 2 g de glicerina, de manera que se obtiene una tableta con un peso medio de 560 mg.

25 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, exhiben el siguiente perfil de liberación: no más del 10% después de 60 minutos, no más del 40% después de 240 minutos, y no más del 70% después de 480 minutos; en cualquier caso, el valor debe ser > 70% después de 24 horas.

30 Ejemplo 3

Se carga 800 g de mentol en un granulador/homogeneizador y se añaden 200 g de hidroxipropilmetilcelulosa (K100 Iv), 200 g de hidroxipropilmetilcelulosa (K15M), 480 g de manitol y 252 g de celulosa microcristalina.

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

Se añaden después en secuencia 8 g de croscarmelosa, 40 g de lecitina, 40 g de dióxido de silicio coloidal y 20 g de estearato de magnesio.

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

45 Los núcleos obtenidos se recubren con 500 g de laca (aquagold 25%), 50 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 25 g de glicerina. Se obtiene un recubrimiento de película gastroresistente con aproximadamente 50 mg de recubrimiento por tableta.

50 Cuando se someten a una prueba de disolución a pH 1,2 y después a pH 7,2, las tabletas exhiben el siguiente perfil de liberación: a pH 1,2: 0% después de 120 minutos; a pH 7,2: no más del 25% después de 60 minutos, no más del 50% después de 180 minutos, y no más del 80% después de 8 horas; > 80% después de 12 horas.

Ejemplo 4

55 Se cargan 800 g de mentol en un granulador/homogeneizador, y se añaden 200 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 200 g de óxido de polioxitileno (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.

60 Se añaden después en secuencia 8 g de croscarmelosa, 40 g de lecitina, 40 g de dióxido de silicio coloidal y 20 g de estearato de magnesio.

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

65

Los núcleos obtenidos se recubren 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 un recubrimiento de película con aproximadamente 25 mg de recubrimiento por tableta.

5 Cuando se someten a una prueba de disolución, las tabletas exhiben el siguiente perfil de liberación: a pH 1,2: < 10% después de 120 minutos; a pH 7,2: no más del 25% después de 60 minutos, no más del 60% después de 180 minutos, y no más del 80% después de 8 horas; > 80% después de 24 horas.

Ejemplo 5:

10

Se cargan 500 g de mentol activado en un mezclador/granulador con 350 g de fosfato de calcio dibásico.

Se añaden en secuencia al mismo sistema 2 g de crospovidona y 150 g de matriz hidrofílica de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 15M).

15

Los ingredientes se mezclan hasta que se obtiene una dispersión homogénea de las matrices; se añaden después en secuencia 5 g de estearato de magnesio, 5 g de dióxido de silicio coloidal y 8 g de behenato de glicerilo.

20

La mezcla final se comprime a un peso unitario de 1020 mg/tableta para administrar 500 mg de ingrediente activo por tableta.

Las tabletas resultantes se recubren con película después con una solución/suspensión gastrorresistente a base de 160 g de laca (25%), 20 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 8 g de glicerina.

25

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, exhiben el siguiente perfil de liberación: no más del 35% después de 60 minutos, no más del 65% después de 240 minutos, y no más del 80% después de 480 minutos; en cualquier caso, el valor debe ser > 80% después de 24 horas.

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Composiciones farmacéuticas monolíticas de liberación retardada específicas de colon que comprenden:
 - 5 a) un núcleo con una matriz monolítica que comprende hidroxipropilmetilcelulosa en donde el mentol se dispersa en forma molida, comolida o micronizada con un tamaño de partícula con intervalo de 100 nm a 1200 µm,
 - b) un recubrimiento gastrorresistente del núcleo a), en donde la relación en peso de mentol a hidroxipropilmetilcelulosa oscila de 1:5 - 4:1
- 10 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la hidroxipropilmetilcelulosa en el núcleo tiene una viscosidad aparente a 20°C en una solución acuosa al 2% con intervalo de 3 a 200.000 mPas.
3. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el núcleo comprende una mezcla de al menos dos hidroxipropilmetilcelulosas que tienen diferentes valores de viscosidad aparente.
- 15 4. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende solo una hidroxipropilmetilcelulosa que tiene una viscosidad aparente a 20°C en una solución acuosa al 2% con intervalo de 80 a 120 mPas.
- 20 5. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, en donde el recubrimiento gastrorresistente comprende ftalatos de celulosa, succinatos, polímeros de ácido metacrílico o polimetacrílico, laca o alginatos, etilcelulosa con ácido algínico, polimetacrilatos, etilcelulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa o sus mezclas.
6. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el recubrimiento gastrorresistente consiste en goma laca e hidroxipropilmetilcelulosa, o etilcelulosa y ácido algínico, o polimetacrilatos o acetofalato de celulosa.
- 25 7. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores que comprenden 50 a 1200 mg de mentol.
8. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación en peso de mentol a hidroxipropilmetilcelulosa es 1:3.
9. Composiciones de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, que comprenden además excipientes seleccionados de agentes humectantes, surfactantes iónicos o no iónicos, diluyentes solubles en agua, diluyentes dispersables en agua, diluyentes insolubles en agua, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes.
- 35 10. Composiciones de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dichos excipientes se seleccionan de fosfátidos, lecitinas, lauril sulfato de sodio, ésteres de sorbitán, palmitato de sacarosa, laurilsarcosinato de sodio, ácidos cólicos, poloxámero, ciclodextrinas, almidones, almidón glicolato, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, celulosas microcristalinas, fosfato de calcio dibásico, sales de calcio y magnesio.
- 40 11. Composiciones de las reivindicaciones 1-10, que comprenden además uno o más ingredientes seleccionados de probióticos, enzimas digestivas, prebióticos, fibras, antiespásticos, antiinflamatorios, medicamentos activos a IBS e IBD, extractos o principios activos de origen vegetal, antibióticos locales.
- 45 12. Composiciones de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento del Síndrome del Intestino Irritable (IBS) y enfermedades intestinales del intestino.

50

55

60

65