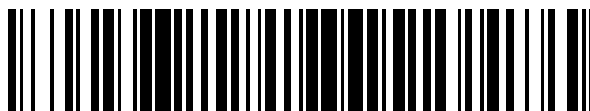


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 990**

51 Int. Cl.:

A61K 9/68 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/722 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2013 PCT/EP2013/057680**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14166545**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2013 E 13718529 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2983651**

54 Título: **Composiciones que comprenden una mezcla de elastómeros y quitosano y uso de las mismas para el tratamiento de trastornos del metabolismo mineral de fósforo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2019

73 Titular/es:

**EXPHARMA LIMITED (100.0%)
Office 8001 21 Effie Road
Fulham Broadway London SW6 1ENUK, GB**

72 Inventor/es:

**COMELLI, MARIA CRISTINA y
RAMPAZZO, PAOLO**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 715 990 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 que comprenden una mezcla de elastómeros y quitosano y uso de las mismas para el tratamiento de trastornos del metabolismo mineral de fósforo

5

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a composiciones que comprenden una mezcla de elastómeros y quitosano adecuada para reducir los niveles séricos de compuestos de fósforo, en particular fosfatos, al captar *in situ* los compuestos de fósforo salival en el intervalo de pH de 6,5-7,4, en las que el quitosano es el agente de unión a fósforo y el mismo no es liberado por las propias composiciones. La presente invención se refiere además al uso de dichas composiciones para evitar o tratar trastornos del metabolismo mineral de fósforo asociado a un aumento de los niveles de fósforo salival.

10

Antecedentes de la invención

[0002] Los trastornos del metabolismo del fósforo (P) se consideran factores de riesgo no tradicionales para el aumento de los eventos cardiovasculares y la mortalidad en la población general, en sujetos con enfermedad renal crónica (ERC) en etapa pre-diálisis, e incluso más significativamente en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que se someten a diálisis. Recientemente se ha sugerido que un mayor contenido de fosfato en la saliva humana refleja, y podría incluso anticipar, un trastorno manifiesto del metabolismo del fósforo. Los sujetos con ERC en etapa temprana presentan un contenido detectable de fosfato salival incrementado cuando su nivel de fósforo sérico está incluido en el intervalo de 3,5 a 4,5 mg/dl, de modo que aún se consideran normofosfatémicos, a pesar de que los niveles séricos de otros marcadores del metabolismo del fósforo pueden alterarse, como podría ser el caso de los niveles de FGF-23, PTH y colecalciferol [Komaba H *et al.* Treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Internal Medicine 2008; 47:989-994]. Estas evidencias no solo sugieren que el aumento del contenido de fosfato salival podría ser un posible marcador temprano de alteración del metabolismo de P, sino que también respalda el concepto de que el fosfato salival contribuye al equilibrio de la masa de P mediante su ingestión [Tonelli M *et al.* Oral phosphate binders in patients with kidney failure. New Engl J Med 2010; 362:1312-24]. En realidad, el consumo de alimentos es la única fuente de fósforo para el cuerpo, absorbiéndose a nivel intestinal en el orden del 60 % al 80-100 % de su contenido en los líquidos entéricos, en condiciones normales y de enfermedad, respectivamente. En fluidos biológicos, el fósforo se encuentra como HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- y PO_4^{3-} , comúnmente denominados "fosfatos". El fósforo, los compuestos de fósforo y los fosfatos (P) se consideran intercambiables en la bibliografía médica y, por lo tanto, estos términos se usan en el presente documento como sinónimos. Los fosfatos están rápidamente biodisponibles para la absorción intestinal [Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. Seminars in Dialysis 2007; 20:295-301].

20

25

30

35

[0003] El P de la dieta ingresa en los fluidos entéricos en forma de fosfoproteínas orgánicas y fosfolípidos, y como fosfatos principalmente a través de aditivos alimentarios. Los primeros son responsables ante la restricción de fosfato en la dieta a través de un consumo reducido de proteínas, aconsejados médicamente en sujetos con ERC a 1,0-1,2 g/día/Kg de peso corporal (pc) y que dan como resultado 700-1000 mg/día de fosfato, liberados en el intestino de procesos digestivos [Takeda E *et al.*, Phosphate restriction in diet therapy. Nutrition and Kidney Disease: a new era 2007;155:113-124]. Los últimos se escapan con frecuencia de cualquier restricción dietética eficiente debido a que actualmente no existen obligaciones reglamentarias para que su contenido se declare completamente en el etiquetado de los alimentos. Por lo tanto, es el exceso de fosfatos biodisponibles que actualmente se prevee el responsable del mantenimiento de un balance de masa de P positivo en los fluidos corporales [Uribarri J., Phosphorus additives in food and their effect in dialysis patient. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1290-1292; Uribarri J., 2007, *ref. cit.*].

40

45

50

[0004] Como prueba de hipótesis, se demostró que una intervención dietética dirigida a restringir el consumo de aditivos alimentarios enriquecidos con fosfato evitando los alimentos procesados es tan efectiva como las pequeñas dosis de aglutinantes de fosfato intestinal, es decir, fármacos generalmente prescritos para tratar la hiperfosfatemia por reducción de absorción de fósforo. Curiosamente, la dieta restringida de aditivos alimentarios produjo una disminución de 0,6 mg/dl en los niveles séricos de P durante tres meses, siendo dicha disminución clínicamente relevante para reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular [Sullivan C *et al.*, Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with End-Stage Renal Disease. A randomized controlled trial. JAMA 2009, 301:629-635]. El documento WO 2006/061336 [Savica V, Oral composition for absorption of phosphorus compounds, 15 de junio de 2006] proporciona composiciones farmacéuticas para ser administradas por vía oral en condiciones de ayuno para absorber el fósforo de los líquidos del tracto entérico, especialmente de la saliva. Dicha absorción resulta de la liberación lenta continua de los aglutinantes de fosfato, incluido el quitosano, en el tracto gastrointestinal.

55

60

[0005] En consecuencia, las composiciones divulgadas por el documento WO 2006/061336 se reivindican para su uso en el tratamiento de la hiperfosfatemia en condiciones de ayuno. Al aprovechar clínicamente estas composiciones, Savica V *et al.* [Savica V *et al.*, Salivary phosphate-binding chewing gum reduces

65

hyperphosphatemia in dialysis patients. JASN, 2009; 20:639-644] presentaron el efecto beneficioso de una goma de mascar, que actúa como un sistema asistencial de liberación lenta para el quitosano como agente de unión al fósforo, en la reducción de la hiperfosfatemia. También se observó una reducción en la cantidad de fosfatos salivales. Los autores analizaron la reducción de P en suero y saliva en relación con la liberación del quitosano en los fluidos entéricos, en los que el quitosano se disuelve y se retiene hasta 40 horas después de la administración. Savica V *et al.* indicaron que el quitosano liberado evita que la capacidad de unión de los aglutinantes de fosfato (prescritos médicamente para ser administrados en las comidas para la reducción de la absorción intestinal de P) sea saturada por los fosfatos salivales recogidos en los fluidos entéricos.

[0006] El mismo enfoque de Savica V. *et al.* extraído para tratar la hiperfosfatemia se divulga en el documento WO 2012/143008 [Steenberg LCK *Reduction of the level of free phosphorus compounds in the digestive juice, 26 de octubre de 2012*] y el documento WO 2012/1430011 [Steenberg LCK *et al. Chewing gum comprising chitosan for use in reduction of the level of free phosphorus compounds in the digestive juice, 26 de octubre de 2012*]. De hecho, el documento WO 2012/143008 reivindica composiciones orales de liberación lenta, preferentemente goma de mascar, que comprenden el agente de unión a fósforo quitosano y un ácido orgánico, en particular ácido ascórbico, para reducir los compuestos de fósforo libres en jugos digestivos, en las que el ácido orgánico se combina con quitosano para mejorar la liberación del mismo de las composiciones. El documento WO 2012/143011 divulga las mismas composiciones orales de quitosano de liberación lenta, de nuevo preferentemente en forma de goma de mascar, en las que se muestra la capacidad del ácido ascórbico o del ácido orgánico para mejorar la liberación de quitosano de las composiciones.

[0007] Sin embargo, Savica V *et al.* han demostrado en la investigación clínica mencionada anteriormente que, en pacientes con ERET dializados, se estima que un promedio de 70 mg/dl de fosfatos salivales contribuyen a no menos de 250-350 mg/día de fosfatos rápidamente biodisponibles [Savica V *et al.*, 2009, ref. cit.]. Al tragar, los fosfatos salivales se recogen en los fluidos entéricos y se someten a la absorción intestinal, y se vuelven a introducir en la saliva debido a la reexcreción a nivel de las glándulas salivales. Por lo tanto, el exceso de contenido de fosfato salival en pacientes con ERET está continuamente suministrando un consumo secundario de fosfato, lo que arruina el intento del cuerpo de eliminar los compuestos tóxicos de fósforo.

[0008] Por lo tanto, todavía se siente en el campo la necesidad de composiciones que comprenden el quitosano como el aglutinante de fósforo para no ser liberado en el tracto gastrointestinal, y por lo tanto para actuar exclusivamente como un aglutinante de fosfato salival, reduciendo irreversiblemente el consumo de fosfatos salivales antes de ingerirlos al tragar, ya que este enfoque puede ser la única solución efectiva para tratar trastornos del metabolismo mineral de fósforo, que se asocian con niveles séricos de P que se aproximan a los límites superiores de la normofosfatemia (P sérico $\geq 3,5$ mg/dl), y particularmente en la hiperfosfatemia (P sérico $> 4,5$ mg/dl), como es el caso de la enfermedad renal crónica temprana y avanzada, el hiperparatiroidismo, la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cardiovascular asociada con la calcificación de la pared media e íntima de las arterias, la osteodistrofia renal [recientemente renombrada como trastorno mineral óseo (TMO)].

[0009] La restricción del consumo de fosfato salival podría ser de apoyo para la gestión dietética primaria de los fosfatos a través de una dieta restringida en proteínas en alteraciones/trastornos del mineral P. La técnica anterior en el campo no resuelve técnicamente el problema en su totalidad, siendo las composiciones orales descritas en la técnica anterior capaces de unir parcialmente los fosfatos salivales en la cavidad oral.

Sumario de la invención

[0010] El fin principal de la presente invención es, por lo tanto, resolver el problema mencionado anteriormente y proporcionar composiciones destinadas a: a) restringir el consumo de fosfatos salivales, que de otro modo se ingieren cuando se ingiere la saliva, al unir dichos fosfatos salivales *in situ* en la cavidad oral por medio de un agente de unión a fósforo eficaz incorporado en una composición adecuada; y b) no permitir que dicho agente de unión a fósforo se disuelva y se libere de la propia composición, ni antes ni después de haber formado un complejo estable con los fosfatos salivales.

[0011] Con el fin de cumplir con los fines perseguidos con la invención, las composiciones preferentes son composiciones masticables, y preferentemente gomas de mascar, en las que el agente de unión a fósforo se incorpora y se atrapa en una base de goma masticable, y por sí mismo es insoluble al pH oral y con una obstaculización y una conformación estructural adecuada para hacer que el mismo no se pueda liberar de la base de goma masticable.

[0012] Sorprendentemente, como se detalla en la siguiente descripción, se ha demostrado que las composiciones que comprenden una base de goma que consiste en elastómeros sintéticos y mezclas de los mismos y un quitosano cumplen los requisitos duales de la no liberación de quitosano y unión al fósforo.

[0013] Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición masticable que comprende una base de goma que consiste en elastómeros sintéticos y mezclas de los mismos y un quitosano, en la que el quitosano tiene una viscosidad (en ácido acético al 1 %) en el intervalo de al menos 10 a 100 mPa·s y un

grado de desacetilación (DAC) de no menos del 90 % y se conserva y/o no se libera de la composición y es capaz de unirse a compuestos de fósforo salival mediante la captación de los mismos *in situ* en la cavidad bucal, para su uso para reducir los niveles séricos de compuestos de fósforo en trastornos del metabolismo mineral de fósforo. Los trastornos del metabolismo mineral de fósforo son preferentemente trastornos del metabolismo mineral de fósforo asociados con un aumento detectable en el contenido de fosfato salival.

[0014] Estos y otros objetos, así como las características y ventajas de la presente invención, se entenderán mejor a partir de la descripción detallada que se expone a continuación y de las realizaciones preferentes que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitativos.

Descripción detallada

Definiciones y abreviaturas

[0015] Los terminos "agente de unión a fósforo" o "agente de unión a fosfato" o "aglutinante de fósforo" o "aglutinante de fosfato" se usarán en toda la descripción para indicar compuestos capaces de unirse a compuestos de fósforo presentes en la saliva a valores de pH de al menos o más altos de 6,5 y se considera que están disponibles de inmediato para la absorción intestinal después de la ingestión, tal como HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} y H_2PO_4^- .

[0016] El agente de unión al fósforo es el polisacárido policatiónico quitosano, derivado de la desacetilación de quitina animal o vegetal. Los quitosanos de origen animal o vegetal son copolímeros lineales compuestos de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina distribuidas al azar con un enlace [beta]-(1-4), pero el quitosano de fuentes vegetales también puede contener además β -glucano (una estructura de restos de glucosa unidos entre sí por enlaces 1-3 β -glicosídicos lineales con ramas β 1,4 o β 1,6). Los quitosanos adecuados para las composiciones masticables de acuerdo con la presente invención son al menos de calidad alimentaria aceptable.

[0017] Con la palabra "elastómero(s)" se entiende al menos cauchos sintéticos de calidad alimentaria aceptable, y mezclas de los mismos, seleccionados entre aquellos caracterizados por no requerir la fusión para la adición de los otros componentes de la composición, y por su idoneidad para la compresión en frío.

[0018] Los elastómeros sintéticos son sin limitación: copolímeros de isobutileno-isopreno, poliisobutileno, poliisopreno, copolímeros de estireno-butadieno, polietileno, poli(acetato de vinilo), copolímeros de poli(acetato de vinilo)/ laurato y similares y mezclas de los mismos.

Descripción

[0019] La presente invención se refiere a composiciones masticables orales destinadas a la restricción del consumo de fosfato salival, antes de ingerir los fosfatos con la ingestión de la saliva. El fin de la presente invención requiere que dichas composiciones de forma simultánea: a) no permitan que el quitosano se libere de la composición adecuada por disolución y/o suspensión cuando se expone a soluciones acuosas en el intervalo de pH 6,0-7,4 incluso para un tiempo de masticación prolongado, y b) permitan que la composición sea permeada por una solución acuosa fosfórica con el fin de permitir la aparición de la unión del fosfato por el agente de unión al P quitosano.

[0020] Como se detalla a continuación, durante la evaluación de las composiciones orales destinadas a perseguir el rendimiento dual de la no liberación de quitosano y la unión de P para la restricción del consumo de fosfato salival antes de la ingestión, se usaron diferentes bases de goma. Sorprendentemente, ninguna otra composición que no sea la del objeto de la presente invención fue capaz de evitar simultáneamente la liberación de quitosano y permitir una unión significativa de los fosfatos, conservando adicionalmente el complejo de P-quitosano en la goma de mascar. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición masticable, preferentemente una goma de mascar, que comprende una base de goma que consiste en elastómeros sintéticos y/o mezclas de los mismos y un quitosano, en la que la base de goma preferente es una mezcla de elastómeros sintéticos que no requieren fusión para la adición de los otros componentes para la preparación de las composiciones y es adecuada para la compresión en frío. La base de goma más preferente es, por lo tanto, una mezcla de elastómeros sintéticos que comprenden al menos caucho de butilo (copolímeros de isobutileno-isopreno) y polímeros de poliisobutileno.

[0021] El quitosano del aglutinante de fosfato es de origen animal o vegetal e, independientemente de su origen, el quitosano tiene una viscosidad (en ácido acético al 1 %) en el intervalo de al menos 10 a 100 mPa·s, preferentemente de 70 a 90 mPa·s y un grado de desacetilación (DAC) de no menos del 90 %, y preferentemente igual o superior al 95 %.

[0022] Para los fines de la presente invención, estas características del quitosano son particularmente favorables, teniendo los quitosanos estas características insolubles a los pH salivales de 6,0 a 7,4 y la capacidad de unirse a los fosfatos como se muestra a continuación.

[0023] Otra característica de las composiciones masticables objeto de la invención que ha demostrado ser sustancial es la relación en peso entre los dos componentes, la base de goma y el quitosano. Las relaciones

efectivas para conservar el quitosano en la composición y evitar su liberación están en el intervalo de 1:4 (base de goma: quitosano) y 4:1 (base de goma: quitosano) (0,25-1,0) y preferentemente la relación es de 1 a 1 (base de goma: quitosano).

5 **[0024]** Además, las cantidades de la base de goma y el quitosano con respecto al peso total de la composición masticable son respectivamente del 5 al 6 % (base de goma) y del 1 al 20 % (quitosano).

10 **[0025]** De hecho, a un pH superior a 6,5, correspondiente al pH salival humano tras la estimulación por masticación, se descubrió que dichas composiciones no permiten la disolución y liberación de quitosano de la goma de mascar durante un tiempo de masticación de 60 minutos. La prueba de disolución en una máquina de masticar que usa saliva artificial que contiene cantidades de fosfato similares a la saliva normofosfórica o hiperfosfórica humana, demostró que dichas composiciones no liberan el quitosano, mientras que permiten que el quitosano actúe como un aglutinante de fosfato. Por lo tanto, dichas composiciones podrían usarse provechosamente para restringir la cantidad de fosfatos en la saliva, reduciendo así el consumo de fosfatos salivales. Además, en las condiciones
15 específicas de uso, se demostró que dichas composiciones no permiten que el complejo de fosfato-quitosano formado se libere de la goma. Por lo tanto, dichas composiciones podrían usarse provechosamente para restringir el consumo de fosfatos de la saliva, antes de que la saliva se ingiera y se recoja en los fluidos entéricos.

20 **[0026]** Por lo tanto, en una realización de la presente invención, las composiciones masticables que comprenden una base de goma (a) y quitosano (b) en una relación en el intervalo de 1(a):4(b) a 4(a):1(b), en la que (a) es el caucho de butilo/poliisobutileno; y (b) es quitosano de origen animal y/o vegetal, seleccionado de quitosanos que tienen una viscosidad (en ácido acético al 1 %) de 10 a 100 mPa·s y un DAC de al menos el 90 %.

25 **[0027]** En otra realización de la presente invención, las composiciones masticables que comprenden una mezcla de base de goma (a) y quitosano (b) en una relación en el intervalo de 1(a):4(b) a 4(a):1(b), en la que (a) es el caucho de butilo/poliisobutileno; y (b) es quitosano de origen animal y/o vegetal, seleccionado de quitosanos que tienen una viscosidad (en ácido acético al 1 %) de 70 a 90 mPa·s y un DAC no inferior al 90 % y preferentemente igual o superior al 95 %.

30 **[0028]** En una realización adicional de la presente invención, las composiciones masticables que comprenden una mezcla de base de goma (a) y quitosano (b) en una relación en el intervalo de 1(a):4(b) a 4(a):1(b), en la que (a) es el caucho de butilo/poliisobutileno; y (b) es quitosano de origen animal y/o vegetal, seleccionado de quitosanos que tienen una viscosidad (en ácido acético al 1 %) de 70 a 90 mPa·s y un DAC igual o superior al 95 %.

35 **[0029]** Es una realización más de la presente invención, las composiciones de goma de mascar que comprenden una base de goma (a) y quitosano (b) en una relación de 1(a):1(b) en la que (a) es el caucho de butilo/poliisobutileno; y (b) es quitosano de origen animal y/o vegetal, seleccionado de quitosanos que tienen una viscosidad (en ácido acético al 1 %) de al menos de 10 a 100 mPa·s y un DAC de al menos el 90 %.

40 **[0030]** Es otra realización de la presente invención, las composiciones de goma de mascar que comprenden una base de goma (a) y quitosano (b) en una relación 1(a):1(b), en la que (a) es el caucho de butilo/poliisobutileno; y (b) es quitosano de origen animal y/o vegetal, seleccionado de quitosanos que tienen una viscosidad (en ácido acético al 1 %) de 70 a 90 mPa·s y un DAC de al menos el 90 %.

45 **[0031]** Es una realización adicional de la presente invención, las composiciones de goma de mascar que comprenden una base de goma (a) y quitosano (b) en una relación 1(a):1(b), en la que (a) es el caucho de butilo/poliisobutileno; y (b) es quitosano de origen animal y/o vegetal, seleccionado de quitosanos que tienen una viscosidad (en ácido acético al 1 %) de 70 a 90 mPa·s y un DAC igual o superior al 95 %.

50 **[0032]** Estas composiciones se pueden usar provechosamente para reducir el consumo de fosfato salival antes de su ingestión, como complemento de un requerimiento dietético médicamente recomendado para la reducción del consumo de fosfato de cualquier fuente.

55 **[0033]** Las composiciones de la presente invención se pueden presentar en forma de gomas de mascar no recubiertas, comprimidos de goma de mascar de relleno central, o como la capa interna (núcleo de goma) de una goma de mascar comprimida en frío de varias capas.

60 **[0034]** Las composiciones masticables de la presente invención pueden comprender además plastificantes, resinas, antioxidantes, edulcorantes, excipientes y sabores, sin deterioro de los rendimientos esperados. Estos componentes pueden seleccionarse de entre los conocidos por los expertos en la técnica a condición de que dichos componentes cumplan con el requisito necesario de no interferir en el pH oral por acidificación.

65 **[0035]** Como título de ejemplo, los plastificantes pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en cauchos naturales vegetales, éster de glicerol de colofonia parcialmente dimerizada, éster de glicerol de goma parcialmente hidrogenada de colofonia de madera, éster de glicerol de colofonia polimerizada, éster de glicerol de goma de colofonia, éster de glicerol de talloil de colofonia, éster de glicerol de colofonia de madera, lanolina, éster metílico de

colofonia (parcialmente hidrogenado), éster de pentaeritritol de goma parcialmente hidrogenada o colofonia de madera, éster de pentaeritritol de goma o colofonia de madera, cera de salvado de arroz, ácido esteárico, estearatos de sodio, potasio y magnesio, monoestearatos de glicerol, aceites hidrogenados, monoglicéridos acetilados, lecitina de soja y mezclas de los mismos. El caucho natural vegetal son los plastificantes preferentes y, por ejemplo, sin limitación, se seleccionan de entre chicle, caucho natural, gutapercha y similares y mezclas de los mismos.

[0036] En las composiciones masticables de la invención, pueden seleccionarse ejemplos de resinas de entre el grupo que consiste en poli(acetato de vinilo), resina sintética de resinas de terpeno que consiste en polímeros de α -pineno, β -pineno y/o dipenteno; y resina natural que consiste en polímeros de α -pineno y mezclas de los mismos.

[0037] En dichas composiciones, los antioxidantes pueden seleccionarse, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, galato de propilo y mezclas de los mismos.

[0038] En cuanto a los edulcorantes, los preferentes para las composiciones masticables de la invención son aquellos con bajo índice glucémico y pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en isomalt, sorbitol, sacarina sódica, acesulfamo K, ésteres de azúcar y mezclas de los mismos.

[0039] Otros componentes preferentes son los excipientes de calidad alimentaria seleccionados de entre el grupo que consiste en dióxido de silicio, talco y mezclas de los mismos.

[0040] Como ejemplos, pero sin limitación, los sabores preferentes pueden ser mentol, menta/eucaliptol, regaliz y mezclas de los mismos.

[0041] Las composiciones masticables de la invención han demostrado ser adecuadas para tratar las alteraciones/trastornos del metabolismo del P reflejados, o incluso anticipados, por un aumento en el contenido de fosfato salival caracterizado por un nivel de fósforo sérico igual o superior a 3,5 mg/dl y un contenido de fósforo salival de al menos y no inferior a 17 mg/dl.

[0042] Estos trastornos del metabolismo del fósforo pueden producirse en etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad renal crónica, la diabetes, la hipertensión, la osteodistrofia renal o los trastornos óseos minerales, el hiperparatiroidismo y las enfermedades cardiovasculares caracterizadas por una calcificación extraintimal, en particular de la pared medial de las arterias.

[0043] Los resultados en el presente documento descritos demuestran que las composiciones de acuerdo con la presente invención cumplen los fines de la presente invención. La implementación adicional o las adaptaciones, así como las realizaciones fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, deben considerarse dentro del alcance de la presente invención.

[0044] También se presenta la descripción de composiciones masticables hechas de elastómeros distintos de la mezcla seleccionada en la presente invención; Deben considerarse como ejemplos comparativos en lo que se refiere al fin de la presente invención. Las realizaciones preferentes se dan para la ilustración y no son limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: caracterización del quitosano y preparación de composiciones masticables que comprenden elastómeros de caucho de butilo/poliisobutileno y quitosano

[0045] En lo sucesivo en este documento, se presentan los estudios de caracterización del quitosano utilizable para las composiciones masticables objeto de la invención.

Solubilidad de quitosanos animales y vegetales a pH salivales

[0046] Con el fin de seleccionar quitosanos animales o vegetales para que permanezcan insolubles en la matriz de la goma, conservando aún la capacidad de unirse al P cuando se exponen a una solución acuosa fosfórica a un pH cercano o superior a 6,5, según la saliva humana en condiciones estimuladas mediante la masticación, se probaron diferentes muestras de los quitosanos disponibles en el mercado (Tabla 1, identificados por siglas).

Tabla 1- características del quitosano

ID	ORIGEN/CALIDAD	VISCOSIDAD* (mPa·s)	PM (KDa)	DAC %
LK	Animal/lab de referencia	<200	≅400	75-80
M K	Animal/lab de referencia	200-400	400-500	75-80
HK	Animal/lab de referencia	>400	>500	75-80
K1	Animal/alimentaria	50-200	150-400	> 95

ID	ORIGEN/CALIDAD	VISCOSIDAD* (mPa·s)	PM (KDa)	DAC %
K2	Animal/alimentaria	≤100	<200	90
A	Vegetal/alimentaria	14	75	76
B	Vegetal/alimentaria	38	108	78
C	Vegetal/alimentaria	22	78	80
D	Vegetal/alimentaria	10	42	90
E	Vegetal/alimentaria	4	17,6	84
* en ácido acético al 1 %				

[0047] Dependiendo de las características fisicoquímicas del quitosano usado, pueden aparecer diferencias significativas en la solubilidad del quitosano en diferentes condiciones salivales (no estimuladas, estimuladas, después de la estimulación). Por lo tanto, los quitosanos en la Tabla 1 se probaron para destacar los efectos sobre la solubilidad en agua de la viscosidad y DAC. Se suspendieron diferentes cantidades de muestra (1, 5, 10 mg) en 1 ml de PBS a pH 6,0, 6,3, 6,5, 7,4. En ninguna de estas condiciones, las muestras se solubilizaron completamente. Los sobrenadantes se recogieron y analizaron para determinar su contenido de quitosano. Las concentraciones de quitosano animal solubilizadas (en µg/ml) en las diversas condiciones se resumen en la Tabla 2. En el intervalo de pH considerado, solo la muestra LK (viscosidad ≤ 200 mPa·s y DAC 75-80 %) mostró un cambio en la solubilidad, mientras que los otros mostraron una solubilidad sustancialmente constante e independiente de la cantidad de quitosano en contacto con el líquido. Un experimento de disolución en K2 (≤ 100 mPa·s, DAC 90 %) a 1 mg/ml en ácido acético al 1 % y ajuste de pH con NaOH al 5 %, demostró que su precipitación se produce en un intervalo estrecho de pH, entre 5,35 y 5,74.

Tabla 2- Solubilidad (en µg/ml) de muestras de quitosano en el intervalo de pH 6,0-7,4

Muestra	PBS pH 6,0	PBS pH 6,3	PBS pH 6,5	PBS pH 7,4
LK 1 mg/ml	111	91	86	42
LK 5 mg/ml	146	97	107	46
LK 10 mg/ml	172	103	107	45
HK 1 mg/ml	58	66	71	61
HK 5 mg/ml	67	68	59	67
HK 10 mg/ml	58	39	55	68
K1 1 mg/ml	61	66	63	57
K1 5 mg/ml	66	65	68	75
K1 10 mg/ml	64	46	75	88
MK 1 mg/ml	38	41	54	46
MK 5 mg/ml	42	40	50	48
MK 10 mg/ml	39	37	53	45
K2 1 mg/ml	40	44	43	61
K2 5 mg/ml	54	37	50	61
K2 10 mg/ml	58	41	49	67

[0048] En la Tabla 3 se presenta una comparación de la solubilidad en agua de quitosano animal y vegetal en PBS (concentración de fosfato de 0,55 g/l) a pH 6,5 y 7,4 y en saliva artificial hiperfosfórica (H, concentración de fosfato: 2,24 g/l) a pH 7,4. Claramente, todos los quitosanos probados son poco solubles en una solución acuosa no ácida, particularmente a pH ≥6,5 según la saliva humana tras la estimulación. Sin embargo, el quitosano vegetal D (viscosidad de aproximadamente 10 mPa·s y DAC 90 %) presentó un comportamiento similar al K2. Particularmente a pH 6,5, simulando condiciones salivales cuando comienza la masticación, los quitosanos con una viscosidad no mayor a 100 mPa·s y DAC no inferior al 90 % permanecen sustancialmente insolubles y aún más lo hacen a pH creciente. Esta evidencia es el motivo para seleccionar quitosano animal o vegetal con una viscosidad de 10 a 100 mPa·s, preferentemente de 70-90 mPa·s y de un DAC no inferior al 90 %, y preferentemente igual o superior al 95 %, a usar en las composiciones de la presente invención con el fin de asegurar que no hay disolución ni liberación.

Tabla 3 - solubilidad de muestras de quitosano en PBS

ID	PBS pH 6,5 µg/ml	PBS pH 7,4 µg/ml	H pH 7,4 µg/ml
K2	26,1	22,0	34,4
A	49,8	33,7	26,4
B	61,4	21,3	8,2
C	51,1	18,7	29,5
D	22,0	14,9	8,9
E	50,1	60,2	9,2

Formación de complejos de fosfato a pH salivales

- 5 [0049] La capacidad de unión a fosfato de los quitosanos animales y vegetales se evaluó en PBS (concentración de fosfato de 0,55 g/l), a pH 7,4. Para este fin, se usaron concentraciones nominales de quitosano de 5-100 mg/ml. Las suspensiones así obtenidas se incubaron durante una noche a 37 °C con agitación (200 rpm). Las fases líquida y sólida se separaron por centrifugación (5 minutos a 11000 rpm) con el fin de recoger el quitosano en el precipitado y se analizaron por separado. La fase sólida (el precipitado) se disolvió en el volumen mínimo de ácido acético al 10 % (20 µl-1 ml) y se midió el fosfato unido al quitosano. El fosfato unido al quitosano se mide después de lavar con agua del precipitado, que incluye el P unido al quitosano y el fosfato atrapado físicamente en la fase sólida. La cantidad de fosfato en diferentes muestras de quitosano (100 mg/ml) se presenta en la Tabla 4 en la que se resume la determinación del fosfato residual en solución (sobrenadante), el fosfato atrapado en la fase sólida (precipitado + lavado) y el fosfato unido al quitosano después del lavado (contenido de fosfato de PBS antes de la exposición al 15 quitosano: 0,55 mg/ml) (media ± DE, n = 3 repeticiones). Si no se especifica de manera diferente, el porcentaje se refiere a la cantidad de fosfato eliminado de la solución fosfórica.

Tabla 4- determinación del contenido residual de fosfato

Muestra (mg/ml)	Sobrenadante (PBS)	Precipitado+ Lavado	Lavado (H ₂ O milliQ)	Quitosano (en el precipitado)
	<i>Fosfato residual mg</i>	<i>Fosfato total eliminado de PBS mg (%)</i>	<i>Fosfato atrapado mg (%)*</i>	<i>Fosfato unido mg (%)</i>
K1 100 mg/ml 50-200 mPa·s, DAC >95 %	0,344±0,001	0,31±0,046 (56,4)	0,059±0,002 (19)	0,251±0,044 (46)
K2 100 mg/ml <100 mPa·s, DAC 90 %	0,332±0,002	0,289±0,014 (52,5)	0,085±0,001 (29)	0,204±0,013 (37)
MK 100 mg/ml 200-400 mPa·s, DAC 75-80 %	0,256±0,008	0,292±0,023 (53)	0,096±0,001 (33)	0,196±0,022 (36)
D 100 mg/ml 10 mPa·s, DAC 90 %	0,415±0,09	0,237±0,02 (43)	0,040±0,02 (17)	0,197±0,02 (36)
<i>*porcentaje calculado sobre el precipitado + cantidad de lavado</i>				

- 20 [0050] Como el lavado con agua extrae el fosfato no unido pero atrapado físicamente, los resultados indican: i) la formación de un complejo en la interfaz líquido-sólido durante el contacto de una solución que contiene fosfato con polvo de quitosano, ii) una vez formado, el complejo fosfato-quitosano es estable e insoluble, iii) cuanto mayor es el DAC, mayor es la unión del fosfato.

25 Preparación de composiciones masticables

- [0051] Para los fines de la presente invención, se prepararon ejemplos de las composiciones masticables que comprenden una mezcla de los elastómeros caucho de butilo-poliisobutileno y quitosano mezclando el componente sin fundirlo y mediante compresión en frío de la mezcla en fragmentos de comprimidos de 520 mg o 1200 mg. El 30 quitosano usado para la preparación de las composiciones masticables es el quitosano codificado como K2 en la Tabla 1.

[0052] Los contenidos de la base de goma como mezcla de caucho de butilo/poliisobutileno fueron de 30 a 75 g/100 g y los de quitosano fueron de 20 a 100 mg.

[0053] Los detalles completos de las 4 composiciones masticables preparadas y el contenido relativo (% en peso) de todos los ingredientes se presentan en la Tabla 5.

5

Tabla 5- Composiciones masticables

Componente	n.º 1		n.º 2		n.º 3		n.º 4	
	Cantidad (mg)	% (p/p)	Cantidad (mg)	%	Cantidad (mg)	%	Cantidad (mg)	% (p/p)
Caucho de butilo-poliisobutileno	30	5,8	29	5,1	26	5,6	75	6,2
Resinas	84	16,2	81	14,1	73	15,5	208	17,2
Plasticantes	67	12,9	64	11,2	58	12,3	165	13,7
Sorbitol	66	12,6	63	11,0	57	12,1	162	13,5
Dióxido de silicio	9	1,7	9	1,6	8	1,6	33	2,7
Talco	58	11,2	55	9,7	51	10,7	143	11,9
Isomalt	141	27,1	135	23,6	123	25,9	347	28,8
Estearato de magnesio	15	2,8	14	2,6	13	2,7	28	2,4
Acesulfamo K	0,4	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,9	0,1
Sacarina sódica	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,1	0,4	0,1
Quitosano	40	7,7	60	19,2	100	11,5	20	1,7
Sabor	10	2,0	10	1,8	9	1,9	23	1,9

Ejemplo 2: liberación de quitosano y capacidad de unión a fosfato de la composición masticable 1

[0054] La liberación de quitosano de 6 muestras de goma de mascar de la composición n.º 1 del ejemplo 1 se detalla en la Tabla 6. La liberación se evaluó en una prueba de disolución usando una máquina de masticar disponible en el mercado (DRT-2, ERWEKA). Las condiciones de prueba fueron las siguientes: temperatura: 37 °C; frecuencia de masticación: 30 golpes/min; fuerza de masticación: 800 kPa (8 bares); ángulo de rotación: 20°; distancia entre mandíbulas: 2,0 mm; volumen del fluido en contacto: 60 ml; duración máxima de la exposición: 60 minutos. La prueba se realizó en tres medios diferentes, simulando la composición normal salival (concentración de fosfato: 0,28 g/l) a pH 6,5 y 7,4, y la composición hiperfosfórica salival (concentración de fosfato: 2,24 g/l) a pH 7,4. La liberación se midió en el fluido de contacto de seis muestras en cada punto de tiempo. La liberación de quitosano se midió espectrofotométricamente a 570 nm después de la reacción de la muestra con Cibacron Brilliant Red 3B-A (CI 18105) en un tampón de glicina 0,1 M. No se observaron interferencias en la determinación de los otros componentes de la goma de mascar.

20

Tabla 6- Liberación de quitosano

Saliva simulada hiperfosfórica (H), pH 7,4; saliva simulada normofosfórica (N), pH 7,4; saliva simulada normofosfórica (N), pH 6,5							
Medio	Tiempo	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
H pH 7,4	10 min	0 mg	0 mg	0 mg	1 mg	1,1 mg	0 mg
	20 min	0 mg	1,3 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	30 min	0 mg	0 mg	4,4 mg	0 mg	0,0 mg	0,4 mg
	60 min	0 mg	0,5 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
N pH 7,4	10 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	20 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	30 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	60 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
N pH 6,5	10 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	20 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg

Medio	Tiempo	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
N pH 6,5	30 min	0 mg	0 mg	0 mg	1,3 mg	0 mg	0 mg
	60 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg

[0055] Según la Tabla 6, en diferentes condiciones de prueba y en diferentes puntos de tiempo, no se detectó quitosano en las soluciones de contacto, recuperadas de la cámara de masticación. Cantidades mínimas de quitosano se recuperaron al azar en algunas soluciones de contacto, como resultado de la fragmentación de la goma debido al estrés forzado y mecánico de masticación. Por lo tanto, no se liberó directamente quitosano de las composiciones de la presente invención, lo que demuestra que no hay patrón de liberación por dichas composiciones.

[0056] La capacidad de unión a fosfato de las composiciones de la presente invención se evaluó en las gomas masticadas, recuperadas de la prueba de disolución en saliva artificial. El contenido de fosfato de 6 muestras (composición n.º 1) para cada punto de tiempo (10, 20, 30 y 60 minutos) se midió después de la digestión ácida de cada muestra en 12 ml de agua regia, a 95 °C durante 2 horas, con un ICP -AES a 178,287 nm. La unión del fosfato se determinó en tres medios diferentes, simulando la composición salival normofosfórica (N) a pH 6,5 y 7,4, y la composición salival hiperfosfórica a pH 7,4. Los resultados se resumen en la Tabla 7a (media \pm desviación estándar), que muestra la eliminación sustancial de fosfato del medio en todas las condiciones presentadas anteriormente. Como prueba de hipótesis, la Tabla 7b resume los resultados de la misma prueba en una composición de placebo hecha de la misma base de goma, pero en ausencia de quitosano. Los resultados en la Tabla 7b demuestran la presencia de algún atrapamiento de fosfato en la matriz de la goma.

Tabla 7a - Unión a P (composición)

Saliva simulada hiperfosfórica (H), pH 7,4; saliva simulada normofosfórica (N), pH 7,4; saliva simulada normofosfórica (N), pH 6,5				
Medio	10 min (mg PO ₄)	20 min (mg PO ₄)	30 min (mg PO ₄)	60 min (mg PO ₄)
H pH 7,4	3,24 \pm 0,61	2,71 \pm 0,43	2,86 \pm 0,25	2,78 \pm 0,36
N pH 7,4	2,25 \pm 0,18	2,65 \pm 0,13	2,32 \pm 0,11	2,56 \pm 0,13
N pH 6,5	2,47 \pm 0,11	2,99 \pm 0,22	2,15 \pm 0,12	2,74 \pm 0,26

Tabla 7b - Unión a P (placebo)

Saliva simulada hiperfosfórica (H), pH 7,4; saliva simulada normofosfórica (N), pH 7,4; saliva simulada normofosfórica (N), pH 6,5				
Medio	10 min (mg PO ₄)	20 min (mg PO ₄)	30 min (mg PO ₄)	60 min (mg PO ₄)
H pH 7,4	1,01 \pm 0,07	0,87 \pm 0,10	0,90 \pm 0,12	0,91 \pm 0,25
N pH 7,4	0,26 \pm 0,02	0,33 \pm 0,02	0,26 \pm 0,03	0,31 \pm 0,03
N pH 6,5	0,31 \pm 0,03	0,37 \pm 0,03	0,25 \pm 0,03	0,32 \pm 0,04

[0057] Cabe destacar que las condiciones técnicas requeridas para disolver la matriz de la goma con el fin de recuperar y medir los fosfatos en la goma masticada nunca se encuentran o se reproducen en condiciones fisiológicas, como podría ser el caso de una goma masticada ingerida accidentalmente por un ser humano. La evidencia de que no se libera quitosano de las composiciones de la presente invención, junto con la unión de P al quitosano y el atrapamiento estable del fosfato en las composiciones de la presente invención, demuestran que dichas composiciones son el vehículo adecuado para eliminar de manera estable el fosfato salival del consumo.

Ejemplo A.1: ejemplos comparativos de composiciones masticables que comprenden elastómero de poliisobutileno y quitosano

[0058] Para los fines de comparación, los ejemplos de composiciones que comprenden elastómero de poliisobutileno y quitosano, y el contenido relativo (% p/p) de todos los ingredientes se presentan en la Tabla 8.

[0059] Para la preparación de la composición, el elastómero de poliisobutileno fue de 20 a 40 mg y el quitosano fue de 40 mg

[0060] Las composiciones se prepararon mezclando los componentes y mediante compresión en frío en fragmentos de comprimidos de 520 mg y 1200 mg. El quitosano empleado es la muestra K2 de la Tabla 1.

Tabla 8- composiciones masticables comparativas

Componente	n.º 5		n.º 6		n.º 7	
	Cantidad (mg)	%	Cantidad (mg)	%	Cantidad (mg)	%
Poliisobutileno	40	7,7	22	4,2	21	4,0
Resinas	113	21,7	79	15,2	75	14,6
Plastificantes	71	13,6	59	11,3	57	10,9
Sorbitol	114	21,9	31	6,0	30	5,8
Dióxido de silicio	7	1,3	10	1,9	10	1,9
Talco	31	5,9	8	1,6	8	1,6
Isomalt	78	15,0	282	54,1	270	51,9
Éster de azúcar	11	2,1	3	0,5	3	0,5
Acesulfamo K	0,6	0,1	0,6	0,1	0,6	0,1
Quitosano	40	7,7	20	3,9	40	7,7
Sabor	15	2,9	5	1,0	5	1,0

Ejemplo A.2: liberación de quitosano y capacidad de unión a fosfato de las composiciones masticables comparativas 5 y 7

5

[0061] La liberación de quitosano de las composiciones n.º 5 y n.º 7 en comparación con la composición masticable n.º 1 del ejemplo 1 se detalla en la Tabla 9a, mientras que la unión de P se presenta en la Tabla 9b. Los rendimientos de estas composiciones de ejemplo, cuando se comparan con las composiciones preferentes de la presente invención, demuestran que el quitosano no se libera, pero la unión de P por el quitosano se produce en un grado muy limitado, es decir, del orden de 5 a 9 veces menos. Además, como prueba de hipótesis, la Tabla 9c resume los resultados de la misma prueba en una composición de placebo hecha de poliisobutileno pero en ausencia de quitosano. En todas las pruebas de saliva simulada hiperfosfórica, se usó pH 7,4.

10

Tabla 9a- liberación de quitosano

Comp.	Tiempo	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6
n.º 1	15 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	30 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	60 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
n.º 5	15 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	30 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	60 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
n.º 7	15 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	30 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
	60 min	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg

n.º 1 realización preferente; n.º 5 y n.º 7 ejemplos comparativos

15

Tabla 9b - Unión a P (comparación de composiciones)

composición	15 min (mg PO ₄)	30 min (mg PO ₄)	60 min (mg PO ₄)
n.º 1	2,76±0,18	2,17±0,22	2,65±0,28
n.º 5	0,88±0,10	0,95±0,07	0,96±0,14
n.º 7	0,72±0,12	0,59±0,10	0,77±0,11

n.º 1 realización preferente; n.º 5 y n.º 7 ejemplos negativos

Tabla 9c - Unión a P (placebos)

Muestra	15 min (mg PO ₄)	30 min (mg PO ₄)	60 min (mg PO ₄)
n.º 1	0,74±0,05	0,52±0,16	0,68±0,13
n.º 5	0,62±0,14	0,46±0,12	0,64±0,17
n.º 7	0,75±0,12	0,69±0,12	0,76±0,09
n.º 1 realización preferente; n.º 5 y n.º 7 ejemplos negativos			

Ejemplo 3: efecto de la unión del fosfato salival en la enfermedad renal crónica

5

[0062] Se realizaron dos estudios de eficacia clínica: un ensayo controlado con placebo con ocultación doble en pacientes con ERET (estudio de eficacia A) y un ensayo sin enmascaramiento en pacientes con ERC en fase 3-4 (estudio de eficacia B).

10 **[0063]** Las composiciones masticables usadas para los estudios fueron según las composiciones 1, 2 y 4 del ejemplo 1.

Estudio de eficacia A

15 **[0064]** El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado de quitosano, con ocultación doble, controlado con placebo de 8 semanas de duración, que contenía goma de mascar en 92 sujetos con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis realizada en un solo centro. Los criterios de inclusión clave incluyeron hiperfosfatemia manifiesta, según una media histórica o media de suero de chequeo $P \geq 4,7$ y ≤ 9 mg/dl, $URR > 65$ %, dosis estables de aglutinantes de P intestinal, análogos de vitamina D o calcimiméticos, y una prueba de detección de Saxon (una medida de la cantidad de saliva producida durante 2 minutos) de al menos 1,2 g. Los criterios de exclusión clave incluyeron sensibilidad a la quitina o mariscos, infección u hospitalización reciente, incapacidad para masticar durante 60 minutos y cualquier afección médica inestable que pueda comprometer la finalización exitosa del protocolo del estudio. Los sujetos fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir 20 mg de goma de quitosano según la composición 4, 40 mg de goma de quitosano según la composición 1 o un placebo correspondiente. El diseño del estudio incluyó un período de masticación con ocultación doble de 4 semanas (dos veces al día para todos los sujetos), un período de reposo farmacológico de 4 semanas y un período sin enmascaramiento de 2 semanas en el que todos los sujetos recibieron 40 mg de goma de quitosano según la composición 1, 3 veces al día. El criterio de valoración primario fue el cambio en el P sérico desde el periodo basal hasta el día 29 de masticación activa de la goma. No se permitieron cambios en los aglutinantes de P intestinal, análogos de vitamina D, vitamina D nutricional oral, suplementos de calcio, calcimiméticos o Rx en diálisis durante el ensayo. Las composiciones químicas del suero se evaluaron usando técnicas convencionales de autoanálisis (Quest Laboratories, Denver CO).

Resultados

35 **[0065]** 92 sujetos fueron aleatorizados (n = 30 placebo, n = 31 20 mg de goma de mascar de quitosano de la composición 4, n = 31 40 mg de goma de mascar de quitosano según la composición 1) y todos se incluyeron en el análisis ITT. 3 sujetos no cumplieron con la medicación del estudio, 1 sujeto tuvo un cambio en la dosis de vitamina D y 1 sujeto fue retirado por razones administrativas. Todos fueron incluidos en la población de seguridad. El cumplimiento general con la goma de mascar se evaluó mediante la recogida de goma masticada y fue > 95 % entre todos los grupos de tratamiento. El suero basal P fue de 2,03 mmol/l (es decir, 6,3 mg/dl por el factor de conversión: mmol/l dividido por 0,32) en todos los grupos. El P sérico se mantuvo sin cambios el día 29 en sujetos tratados con placebo y se redujo en una media de 0,2 mg/dl en sujetos tratados activamente ($p = 0,39$). Al final del periodo de reposo farmacológico, el P sérico medio fue de 6,5 mg/dl y 6,2 mg/dl en pacientes tratados activamente/con placebo. Todos los pacientes recibieron goma de mascar de quitosano sin enmascaramiento de 20 mg según la composición 4 tres veces al día durante las últimas 2 semanas de estudio. Al final de la fase sin enmascaramiento, el P sérico medio se redujo en 0,2 mg/dl en todos los sujetos, incluidos aquellos que recibieron placebo previamente en la fase aleatorizada del estudio de eficacia ($p = 0,03$ frente al final del periodo de reposo farmacológico).

50 **[0066]** El contenido de P salival promediado sano y normal conocido es de 8-10 mg/dl. El valor medio basal de P salival fue de 26,25 mg/dl en sujetos con placebo y de 23,12 mg/dl en sujetos tratados activamente, es decir, el P salival aumentó en pacientes con ERC en diálisis

Estudio de eficacia B

55 **[0067]** El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, sin enmascaramiento y multicéntrico de 4 semanas de duración, de 20 mg de goma de mascar de quitosano según la composición 4, en 147 pacientes con ERC que no se sometían a diálisis y que tenían un RFC estimado (RFCe) de 20-45 ml/min/m² con un P sérico de $\geq 3,53$ mg/dl y una

prueba de Saxon >1 g. La media de P salival fue de 20,3 mg/dl, es decir, aumentó en comparación con los niveles normales y sanos conocidos. Después de un período de preinclusión de 2 semanas, todos los sujetos entraron en un período de masticación activa sin enmascaramiento de 2 semanas durante el cual masticaron goma de mascar tres veces al día durante 30 minutos. Los sujetos se consideraron "respondedores tempranos" si tenían una reducción del valor basal en su P sérico de al menos 0,2 mg/dl durante la masticación activa o durante la 1ª semana de un período posterior de reposo farmacológico. A continuación, todos los que respondieron tempranamente completaron un total de 2 semanas de período de reposo farmacológico antes de ser aleatorizados para recibir 60 mg de goma de mascar de quitosano según la composición 2, tres veces al día o para permanecer sin la goma de mascar y se les dio seguimiento durante 2 semanas adicionales. Los criterios de inclusión y exclusión del estudio y el uso de medicamentos prohibidos fueron similares al estudio de eficacia A. El protocolo requería que las visitas del estudio se realizaran por la tarde y que la saliva se recogiera de forma pasiva basándose en los resultados de las investigaciones piloto. Las composiciones químicas del suero se evaluaron usando técnicas convencionales de autoanálisis (Quest Laboratories, Denver CO). El objetivo principal del estudio fue evaluar el cambio en el P sérico desde un período basal hasta el final del tratamiento mientras que un criterio de valoración era la diferencia en el P sérico durante las 2 semanas del período aleatorizado en los que respondieron tempranamente entre aquellos con goma de mascar y los que permanecieron sin la goma de mascar.

Resultados

[0068] Ciento cincuenta y siete sujetos se inscribieron y 150 asistieron a la visita del día 1 y se incluyeron en los análisis de seguridad. De estos, 147 regresaron para visitas posteriores y se incluyeron en los análisis de eficacia. Siete sujetos no regresaron para la visita del día 29. De los 140 sujetos que asistieron a las visitas del día 22 y el día 29, 69 se consideraron "respondedores tempranos" y se aleatorizaron para masticar goma de quitosano durante 2 semanas adicionales o para permanecer fuera de la medicación del estudio. La edad media de los sujetos fue de 66 años, 58 % eran hombres, 70 % eran de raza blanca y la duración media de la ERC fue de 60 meses (IIC 29-78 meses). El promedio de RFCe fue de 34 ml/min (IIC 22-44) y el promedio de P sérico basal fue de 3,97 mg/dl. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los que respondieron tempranamente y lo que no lo hicieron en cualquiera de los parámetros demográficos o de laboratorio con la excepción de que los 6 sujetos con antecedentes de "sequedad bucal" estuvieron en el grupo de los respondedores tempranos ($p=0,009$).

[0069] Durante la fase de tratamiento activo sin enmascaramiento, el P sérico se redujo en 0,16 mg/dl en el día 15 ($p = 0,003$ frente al día 1). Sesenta y nueve sujetos se clasificaron como "respondedores tempranos" sobre la base de una disminución del P sérico en al menos 0,2 mg/dl. Entre estos sujetos, aquellos aleatorizados para permanecer fuera de la medicación del estudio experimentaron un aumento en el P sérico de 0,2 mg/dl mientras que aquellos aleatorizados a tres veces al día de goma de quitosano tuvieron una disminución en el P sérico de 0,1 mg/dl ($p = 0,03$ para la comparación del cambio entre el tratamiento frente a ningún tratamiento, $p = ns$ para el cambio dentro del grupo del período de reposo farmacológico en cada grupo).

[0070] La media de P salival fue de 20,3 mg/dl en el período basal y no hubo cambios estadísticamente significativos en ningún momento.

[0071] Usando una definición *a priori* de un cambio significativo en el P sérico de 0,2 mg/dl, se realizó un análisis *post hoc* para evaluar si hubo diferencias significativas con el tratamiento en este resultado. Al final del período de tratamiento activo sin enmascaramiento (día 15), el 50 % de los sujetos había experimentado una disminución en el P sérico de al menos 0,2 mg/dl, mientras que el 27 % de los sujetos había experimentado un aumento equivalente ($p = 0,002$). De forma similar, durante el período de tratamiento aleatorizado para los que respondieron temprano, el 46 % de los asignados a la goma de mascar experimentaron una disminución en el P sérico de al menos 0,2 mg/dl mientras que solo el 18 % de los asignados a la no masticación tuvieron una disminución similar ($p = 0,03$).

Conclusiones

[0072] Dos veces al día, 20 mg de goma de quitosano según la composición 4 durante 4 semanas redujo el fosfato sérico en 0,2 mg/dl en el ensayo con ocultación doble controlado con placebo en ERET ($p = ns$ frente a placebo). En una extensión sin enmascaramiento en estos sujetos, 40 mg de goma de quitosano según la composición 1 tres veces al día redujo el fosfato sérico en 0,2 mg/dl ($p = 0,03$ frente al final del período de reposo farmacológico). En un ensayo sin enmascaramiento de 2 semanas en pacientes con ERC que no se someten a diálisis, 20 mg de goma de quitosano según la composición 4 administrada con TID redujo el fosfato sérico en 0,05 mmol/l ($p = 0,003$ frente al día 1).

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición masticable que comprende una base de goma que consiste en elastómeros sintéticos y mezclas de los mismos y un quitosano, en la que el quitosano tiene una viscosidad (en ácido acético al 1 %) en el intervalo de 10 a 100 mPa·s y un grado de desacetilación (DAC) de no menos del 90 % y se conserva y/o no se libera de la composición y es capaz de unir compuestos de fósforo salival mediante la captación de los mismos de la saliva *in situ*, para su uso para reducir los niveles séricos de compuestos de fósforo en trastornos del metabolismo mineral de fósforo.
- 10 **2.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los compuestos de fósforo o los complejos de compuestos de fósforo-quitosano formados se atrapan en dicha composición desde la que no se disuelven y liberan.
- 15 **3.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación entre la base de goma y el quitosano está en el intervalo de 1:4 a 4:1 en peso.
- 4.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación entre la base de goma y el quitosano es de 1:1 en peso.
- 20 **5.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de la base de goma es del 5 al 6 % en peso.
- 6.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad del quitosano es del 1,5 al 20,0 % en peso.
- 25 **7.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el quitosano se selecciona de entre el grupo de quitosanos animales o vegetales.
- 8.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el quitosano tiene una viscosidad de 70 a 90 mPa·s .
- 30 **9.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el quitosano tiene un grado de desacetilación (DAC) igual o superior al 95 %.
- 35 **10.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la base de goma es una mezcla de elastómeros sintéticos seleccionados de entre copolímeros de isobutileno-isopreno, poliisobutileno, poliisopreno, copolímeros de estireno-butadieno, polietileno, poli(acetato de vinilo), copolímeros de poli(acetato de vinilo)/laurato y mezclas de los mismos.
- 40 **11.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la base de goma es una mezcla de elastómeros sintéticos que comprenden al menos caucho de butilo (copolímeros de isobutileno-isopreno) y polímeros de poliisobutileno.
- 45 **12.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la base de goma es una mezcla de caucho de butilo (copolímeros de isobutileno-isopreno) y polímeros de poliisobutileno.
- 13.** La composición masticable para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones de 1 a 12, que comprende además componentes seleccionados de entre plastificantes, resinas, antioxidantes, edulcorantes, excipientes y aromas a condición de que dichos componentes no interfieran en el pH oral por acidificación.
- 50 **14.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que los plastificantes se seleccionan de cauchos naturales vegetales.
- 15.** La composición masticable para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es para su uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo del fósforo asociados con un contenido detectable de fosfato salival incrementado.
- 55 **16.** La composición masticable para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 15, en la que dichos trastornos se seleccionan de entre el grupo que consiste en fases tempranas y avanzadas de la enfermedad renal crónica, la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares **caracterizada por** calcificación de la túnica media, trastornos óseos minerales e hiperparatiroidismo.
- 60