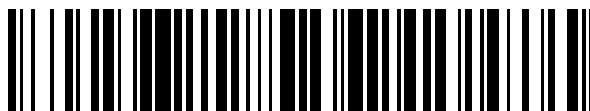


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 523**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/721 (2006.01)

A61K 31/738 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2012 PCT/US2012/049209**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13019891**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2012 E 12819632 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 2739270**

54 Título: **Cápsulas no digeribles para la administración de materiales absorbentes de líquido**

30 Prioridad:

01.08.2011 US 201161513923 P

15.08.2011 US 201161523787 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2020

73 Titular/es:

HB BIOTECHNOLOGIES CORPORATION (100.0%)
153 West 10th Street, Suite 7
New York, NY 10014, US

72 Inventor/es:

BERGER, DANIELLE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 782 523 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

Cápsulas no digeribles para la administración de materiales absorbentes de líquido

5 Antecedentes de la invención

10 En determinadas enfermedades, particularmente en enfermedades renales, la retención de líquidos dentro del cuerpo de un animal ocasiona serios problemas. Con una insuficiencia total del sistema renal, la acumulación de líquido en el cuerpo, lo que se denomina edema, puede desembocar en una acumulación en la sangre de constituyentes o toxinas séricas que normalmente se eliminan en la orina, produciendo una afección tóxica grave. Esta afección tóxica puede provocar la muerte. El tratamiento convencional para enfermedades de esta naturaleza es la hemodiálisis periódica, en la que máquinas renales artificiales eliminan agua y toxinas del cuerpo.

15 El coste de la diálisis es extremadamente alto y la disponibilidad de máquinas de diálisis no es tan elevada como sería conveniente tanto para el profesional como para el paciente involucrados. Además, el paciente sometido a diálisis puede sufrir importantes molestias fisiológicas y mentales. Por estas razones, es altamente deseable limitar la frecuencia de diálisis al número mínimo de tratamientos necesarios para preservar la salud.

20 La diálisis cumple dos objetivos principales; a saber, elimina tanto agua y como toxinas del cuerpo. Las toxinas son, principalmente, sustancias resultantes del metabolismo de las proteínas. Mediante el control adecuado de la dieta del paciente, en particular con respecto a la cantidad de proteínas en la dieta del paciente, la frecuencia necesaria de diálisis para la eliminación de estas toxinas se puede reducir considerablemente en comparación con la frecuencia requerida en caso de una dieta sin restricciones. No obstante, a menos que el consumo de agua del paciente sea muy limitado, la hemodiálisis frecuente sigue siendo necesaria para la eliminación del agua.

25 Restringir la ingesta de agua por parte del paciente generalmente es muy difícil, ya que los patrones de consumo de agua están a menudo profundamente arraigados y cambiar estos patrones puede provocar graves molestias físicas y mentales para el paciente. Muchos pacientes no pueden restringir su ingesta de agua al mínimo necesario para una reducción sustancial en la frecuencia de diálisis requerida. En consecuencia, si se proporcionara un producto y/o un procedimiento para eliminar el agua del cuerpo, la frecuencia de diálisis podría reducirse sustancialmente. La diálisis aún sería necesaria para la eliminación periódica de toxinas proteínicas, pero la frecuencia de diálisis para este fin sería mucho menor que la frecuencia normalmente requerida para la eliminación tanto de agua como de toxinas proteínicas.

35 El documento US 6.908.609 B2 divulga un procedimiento y un material para eliminar líquido del tracto intestinal de un huésped mediante la ingestión de un polímero absorbente de agua no sistémico, no tóxico, no digerible y recubierto entéricamente que absorbe líquido mientras pasa a través del tracto intestinal.

40 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un producto médico consumible por vía oral según la reivindicación 1, que es un producto, un sistema o un medio para suministrar un material absorbente de líquidos a un sujeto que padece retención excesiva de líquido, en el que el producto, el sistema o el medio reduce la retención de líquido en dicho sujeto.

45 Un objeto de la presente invención es que el material absorbente de líquidos se ingiera y se administre al tracto digestivo como un producto en cápsulas o en una forma de tipo capsular.

50 Un objeto adicional de la presente invención es que la cápsula o la forma de tipo capsular esté construida de material sustancialmente desprovisto de nitrógeno, que comprende menos del 4% de nitrógeno, que es preferentemente un material no digerible o no metabolizable.

Otro objeto más de la presente invención es que cuando se ingiera la cápsula o la forma de tipo capsular, que está fabricada de un material o de materiales no digeribles o no metabolizables, esta se disperse, y el material o los materiales contribuyan con poca o ninguna proteína al torrente sanguíneo.

55 Un objeto de la presente invención es que el material absorbente de líquidos sea un material polimérico reticulado en forma de fibra, partícula, gránulo, polvo o una combinación de los mismos.

60 Un objeto adicional de la presente invención es que el material absorbente de líquidos se libere de la cápsula en un lugar, tal como el estómago o el intestino, que permita la absorción de líquido, reduciendo así la acumulación en exceso de líquido.

65 Otro objeto más de la presente invención es que el material absorbente de líquidos, en sí mismo, no se digiera ni se metabolice. En otras palabras, el material absorbente de líquidos no experimenta descomposición química o física en sus partes constituyentes y se excreta o se expulsa del cuerpo con poca o ninguna degradación. El material absorbente de líquidos es insoluble.

Otro objeto más de la presente invención es que el material absorbente de líquidos sea un polímero reticulado hidrófilo insoluble que tiene propiedades muy absorbentes o superabsorbentes.

5 Otro objeto de la presente invención es que el material absorbente de líquidos absorba todas las moléculas mediante atrapamiento 3D, o cualquier otro medio conocido para absorber y retener líquidos.

10 Otro objeto de la presente invención es que el material absorbente de líquidos absorba, o se adhiera a, moléculas que son más pequeñas que la molécula más grande de los materiales o moléculas absorbentes. Estos pueden incluir, por ejemplo, toxinas, bacterias, virus, iones, solutos o cualquier sustancia disuelta o mezclada con el líquido que se va a absorber o retener.

15 La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la acumulación de líquidos o edema y, por lo tanto, reducir la necesidad del paciente de tratamientos de alivio de líquidos o diálisis.

20 Un objeto de la presente invención es administrar a un sujeto que lo necesite una cápsula o una forma de tipo capsular que, cuando se ingiere, se rompe, se escinde, se disuelve, se disgrega o se fractura en una parte del tracto gastrointestinal, liberando así su contenido de material absorbente de líquidos. El contenido del material absorbente de líquidos es capaz de absorber el exceso de líquidos en el sujeto.

Otro objeto de la presente invención es tratar el edema con una dependencia reducida en la hemodiálisis debido a la tasa decreciente de eliminación renal de agua.

25 Otro objeto de la presente invención es tratar el edema con una dependencia reducida en la hemodiálisis aumentando la eliminación del agua intestinal.

30 Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un producto médico consumible por vía oral de la invención para un nuevo tratamiento para enfermedades caracterizadas por una acumulación anormal en exceso de líquido dentro del cuerpo, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, nefrosis, y otras enfermedades renales asociadas con la retención de líquidos.

35 También es otro objeto de la presente invención tratar, con un producto médico consumible por vía oral de la invención, enfermedades asociadas con insuficiencia renal o hepática ayudando a eliminar las toxinas que se acumulan en el cuerpo. El tratamiento puede incluir la eliminación del exceso de iones o toxinas séricas, tales como por ejemplo, potasio o amonio.

Otro objeto más de la presente invención es tratar enfermedades tales como hipercalemia, uremia o hiperamonemia que comprende la administración de una cápsula de la presente invención.

40 Por medio de la presente invención se puede eliminar el líquido del tracto gastrointestinal, reducir el tiempo de tránsito gastrointestinal y disminuir la ingesta calórica.

45 Se puede lograr un control del peso, la pérdida de peso o la supresión del apetito administrando a un sujeto una cápsula de la presente invención.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un material absorbente de líquidos con algunas características fibrosas para que actúe como un agente formador de masa.

50 El suministro de determinados polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles en una forma encapsulada e ingerible, que son agentes farmacéuticos útiles para desviar la ruta de eliminación de agua de la ruta renal a la ruta gastrointestinal, elimina por lo tanto el exceso de agua del cuerpo por la ruta gastrointestinal. Estas propiedades tienen un valor terapéutico específico en el tratamiento de intoxicación por agua en caso de insuficiencia renal crónica, en la reducción de la frecuencia de la hemodiálisis y en el tratamiento de otras formas de retención de líquidos, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y otros trastornos asociados con un hinchamiento refractario. Estas propiedades farmacológicas también proporcionan un medio para reducir la ingesta calórica y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de afecciones tales como la obesidad.

Breve descripción de los dibujos

60 La figura 1 ilustra el efecto del tratamiento con dextranos reticulados hidrófilos insolubles según la invención sobre el peso de las heces eliminadas por las ratas tratadas. Se observará que el peso de las heces de las ratas tratadas según la presente invención aumenta significativamente en comparación con el de las ratas que no recibieron tratamiento.

65 La figura 2 muestra el efecto del tratamiento con dextranos reticulados hidrófilos insolubles según la invención sobre el contenido de agua como porcentaje en peso de las heces de ratas tratadas según la presente invención. Se

observará que el contenido de agua de las heces de ratas tratadas según la presente invención es significativamente mayor que el de las ratas no tratadas.

La figura 3 muestra el efecto del uso de dextranos reticulados hidrófilos insolubles según la presente invención sobre la supervivencia de ratas con ligadura uretral. Se observará que las ratas tratadas con dextrano reticulado insoluble e hidrófilo según la presente invención sobrevivieron significativamente más tiempo que las ratas que no recibieron tratamiento.

Las figuras 4 y 5 ilustran el efecto de administrar dextrano reticulado hidrófilo insoluble según la invención sobre el peso corporal de las ratas. Se observará que poco después del comienzo del tratamiento el peso corporal de las ratas tratadas comenzó a disminuir, volviéndose significativamente más reducido que el peso corporal de las ratas no tratadas.

Las figuras 6A y 6B ilustran el efecto del tratamiento sobre el volumen de orina y el contenido de agua de las heces de ratas tratadas según la presente invención. Se observará que el volumen de orina de las ratas tratadas según la presente invención fue sustancialmente menor que el volumen de las ratas no tratadas y que, al mismo tiempo, el contenido de agua de las heces de las ratas tratadas aumentó en comparación con el contenido de agua de las heces de ratas no tratadas.

Las figuras 7A y 7B ilustran el efecto del tratamiento de diversas concentraciones de los dextranos reticulados insolubles hidrófilos preferidos de la presente invención sobre el volumen de orina de ratas tratadas y el contenido de agua de las heces de las ratas tratadas. Después de finalizar el tratamiento, se midió nuevamente el volumen de orina y el contenido de agua de las heces de las ratas, que también se ilustran.

Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, se ha descubierto que la ingestión de una cápsula o una forma de tipo capsular (en el presente documento "cápsulas") que contiene grandes cantidades de un material absorbente de líquidos hidrófilo e insoluble tiene la capacidad de unirse a, atrapar y/o absorber grandes cantidades de líquido, tal como agua, en el tracto gastrointestinal. Las cápsulas se pueden ingerir como una unidad intacta que se libera, se fractura, se rompe, se disgrega o se abre con escisión al llegar a la ubicación deseada dentro del tracto gastrointestinal. Las cápsulas de la presente invención, en una forma de realización, son capaces de desviar el modo de eliminación de líquidos y desechos desde la ruta renal a la ruta gastrointestinal.

El contenido de las cápsulas, que comprende materiales absorbentes de líquidos insolubles o materiales hidrófilos, se libera y comienza a absorber, unirse a, o atrapar el exceso de líquido a medida que atraviesa el tracto gastrointestinal. El contenido de la cápsula está diseñado para unirse a y/o absorber el exceso de líquido en el sujeto, operación seguida de su eliminación o de su paso desde el canal alimentario como desecho sólido. Por lo tanto, la cápsula es útil en el tratamiento de una diversidad de enfermedades en las que la retención anormal o excesiva de líquidos puede causar problemas médicos, tales como, entre otros, edema. Además, la cápsula de la presente invención también puede ser útil en la eliminación del exceso de toxinas séricas que se acumulan en el cuerpo debido a insuficiencia hepática o renal.

Sin vincularse a ninguna teoría mecanicista específica, las cápsulas están diseñadas para eliminar el exceso de líquido mediante la liberación de grandes cantidades de un material hidrófilo insoluble en un sujeto, por lo que el material liberado se une a, atrapa y/o absorbe el exceso de líquido y el líquido se excreta como un sólido, sin implicación renal. El material absorbente de líquidos puede unirse a, atrapar o absorber el exceso de líquido por medio de una diversidad de mecanismos, tales como, entre otros, atrapamiento tridimensional dentro de los espacios físicos del material hidrófilo. Las cápsulas se suministran por vía oral a, se administran a, o se ingieren por un paciente que padece enfermedades asociadas con la acumulación o la retención anormal de líquido o agua en el cuerpo. Alternativamente, la cápsula puede suministrarse por vía oral a, administrarse a, o ingerirse por un paciente que padece una función renal o hepática insuficiente, anormal o deficiente.

La cápsula de la presente invención también es útil en el suministro del material absorbente de líquidos que actúa como agente formador de masa. En consecuencia, el material absorbente de líquidos que se administra por medio de la cápsula puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad del intestino irritable, diabetes no insulino dependiente, colesterol alto, para reducir triglicéridos o para cualquier otro problema en el que se sepa que la fibra es beneficiosa. Otros tratamientos útiles con la cápsula de la presente invención pueden incluir control de peso, pérdida de peso o supresión del apetito.

La cápsula está diseñada para liberar su contenido absorbente de líquidos a medida que pasa a través del sistema digestivo. El agua pasa del cuerpo a la luz del sistema gastrointestinal en el que el material absorbente de líquidos atrapa el líquido y lo elimina del cuerpo. Como se sabe, el agua y la urea atraviesan fácilmente el revestimiento de la luz, y mediante el uso del producto y/o el procedimiento de la presente invención, el agua y la urea se mantienen continuamente dentro de la luz por medio de los materiales insolubles hidrófilos liberados de la presente invención. Al atrapar agua y urea en la luz del sistema gastrointestinal con los materiales hidrófilos insolubles liberados de las

cápsulas de la presente invención, el agua que pasa del cuerpo al sistema gastrointestinal no puede volver al cuerpo, lo que da como resultado una disminución neta del contenido de agua del cuerpo.

El término "producto", "producto" o algún derivado gramatical del mismo, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un dispositivo, un fármaco, una sustancia no iónica o variaciones de los mismos, útiles para el suministro de un material absorbente de líquidos a un sujeto. En una forma de realización alternativa, el "producto" puede ser una sustancia iónica o puede comprender adicionalmente una sustancia iónica además de la sustancia no iónica.

Las cápsulas

Las cápsulas convencionales se metabolizan o se digieren en el cuerpo. Estas cápsulas tienden a contener o proporcionar una fuente adicional de proteínas y/o desechos metabólicos al cuerpo. Los pacientes que padecen enfermedades caracterizadas por la acumulación excesiva de líquidos generalmente requieren procedimientos, tales como, pero sin limitación, diálisis, para ayudar en la eliminación de agua, toxinas, acumulación de proteínas, desechos metabólicos y/o desechos transportados por la sangre del cuerpo. En consecuencia, una cápsula construida de un componente proteínico agravaría aún más los síntomas en estos pacientes. Por ejemplo, una cápsula proteínica puede digerirse en el estómago y provocar la liberación de proteínas, aminoácidos y otras partes constituyentes que contribuyen al nivel de residuos de nitrógeno, que pueden ser tóxicos para el cuerpo al acumularse. En consecuencia, la ingestión de dicha cápsula puede contribuir a, y/o exacerbar, la afección subyacente que padece el paciente, especialmente si se ingieren numerosas cápsulas a diario. En consecuencia, una cápsula convencional que puede comprender materiales absorbentes de líquidos sería contraproducente en este tipo de pacientes, porque el remedio destinado a aliviar el problema contribuiría simultáneamente a aumentar el problema. La mayor parte de los materiales absorbentes de líquidos están diseñados con el propósito específico de unirse al líquido sin tener la capacidad de absorber o unirse a las proteínas. Por consiguiente, los materiales absorbentes de líquidos no contrarrestan la contribución de proteínas y/o desechos metabólicos adicionales proporcionados por la cápsula digerida. En consecuencia, la presente invención utiliza un producto que comprende una cápsula para proporcionar materiales absorbentes de líquidos en el que las cápsulas se preparan a partir de componentes desprovistos de nitrógeno y/o componentes que no se digieren y/o se metabolizan fácilmente.

Como se puede apreciar a partir de lo anterior, las cápsulas según la invención deben ser capaces de liberar su contenido dentro de cualquier ubicación del sistema digestivo. Se entiende comúnmente que el sistema digestivo comienza en la boca y termina en el ano, comenzando el proceso digestivo real en la boca, pero completándose en el intestino delgado. En consecuencia, las cápsulas están diseñadas preferentemente para liberar su contenido en el estómago y/o el intestino delgado. Además, las cápsulas, si bien son capaces de liberar su contenido en el sistema digestivo, preferentemente no son capaces de digerirse y/o metabolizarse. Por lo tanto, la cápsula preferida debe prepararse a partir de un material y de una forma que permita la liberación de su contenido mientras contribuye poco o nada al contenido proteínico y/o a desechos metabólicos adicionales al sujeto. Efectivamente, las cápsulas pueden degradarse pero no absorberse en el cuerpo.

Las cápsulas utilizadas en la presente invención están diseñadas para liberar su contenido por medio de diversos mecanismos que, comúnmente, entienden los expertos en la técnica. Estos mecanismos pueden incluir, entre otros, fragmentación, ruptura, estallido, apertura con escisión, disgregación y/o disolución sin aportar toxinas o proteínas séricas adicionales al cuerpo. Un mecanismo típico para la liberación de los contenidos puede describirse, por ejemplo, como una disgregación de la cápsula al contacto con agua y/o ácido.

Un mecanismo alternativo para la liberación de contenido puede incluir la liberación por hinchamiento. Por ejemplo, la cápsula puede estar construida de un recubrimiento semipermeable que permita la entrada de agua y/o ácido en la cápsula. La permeabilidad de la capa externa hace que el contenido interno absorba agua y/o ácido, lo que tiene como consecuencia el hinchamiento de la capa externa, lo que finalmente da como resultado la liberación del contenido interno al romperse el recubrimiento exterior.

Dada la variación en los intervalos de pH a lo largo del tracto digestivo, la cápsula también puede estar diseñada para romperse, disgregarse o volverse permeable en un intervalo de pH particular. Así se controla eficazmente la ubicación de la liberación del contenido a lo largo del tracto digestivo debido a la variación en el pH a lo largo de su longitud. Por ejemplo, si se desea una liberación del contenido interno en el estómago, se puede construir una cápsula con materiales capaces de disgregarse en un intervalo de pH de aproximadamente 1-3. Sin embargo, si se desea liberar el contenido de las cápsulas en el intestino delgado, la cápsula puede construirse con materiales capaces de disgregarse y/o que son permeables a los líquidos en el intervalo de pH de aproximadamente 5-8. En consecuencia, la cápsula puede estar diseñada para liberar su contenido en cualquier intervalo de pH de aproximadamente 1-14. Además, una cápsula diseñada para ser sensible al pH puede prepararse a partir de una cápsula de una pieza que se disuelve o como una cápsula de dos piezas que se escinde o se rompe.

Las cápsulas de la presente invención también se pueden administrar en una diversidad de dosis terapéuticas adecuadas para la eliminación del exceso de líquido en un sujeto. Dependiendo del estado de enfermedad aplicable tratado, la cápsula puede comprender una cantidad ilimitada de material absorbente de líquidos. El límite en la cantidad de material absorbente de líquidos contenido dentro de la cápsula estará determinado por factores toxicológicos,

ambientales y físicos asociados con la ingestión y la fabricación de una cápsula consumible por vía oral. Los expertos en la técnica son conscientes de estas limitaciones y serán capaces de ajustar las dosis requeridas a la fabricación y al tratamiento de un estado de enfermedad particular. En cualquier caso, la cápsula puede contener, por ejemplo, material absorbente de líquidos en el intervalo de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 20.000 miligramos o 20 gramos. Una cantidad preferida de material absorbente de líquidos contenido en cada cápsula es aproximadamente de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 gramos. Los expertos en la técnica también entenderán que el número de cápsulas administradas al paciente puede estar determinado por la gravedad de la enfermedad, así como por la concentración de material absorbente de líquidos encapsulado dentro de la cápsula o producto capsular. Como ejemplo, los expertos en la técnica pueden administrar a un sujeto que padece una enfermedad de retención excesiva de líquidos una cantidad de una cápsula que comprende un material absorbente de líquidos en el intervalo de 10 miligramos a aproximadamente 20.000 miligramos. En consecuencia, los expertos en la técnica entenderán que la cantidad de material absorbente de líquidos administrado al paciente viene determinada por la cantidad de ingesta de líquidos del paciente.

La composición del material de las cápsulas utilizadas en la presente invención está sustancialmente desprovisto de nitrógeno y preferentemente es no digerible y/o no metabolizable. En consecuencia, las cápsulas liberarán su contenido, pero no se descompondrán en sus partes constituyentes químicas. Como entienden los expertos en la técnica, el término "digerir", "digestión" o variantes gramaticales del mismo, significa la descomposición mecánica o química de una sustancia en partes más pequeñas que pueden ser absorbidas por el cuerpo. Por consiguiente, las cápsulas de la presente invención deberían prepararse preferentemente a partir de materiales inertes. Estos materiales inertes pueden incluir, por ejemplo, plásticos debilitados, gomas, silicona, almidones y fibras resistentes a la digestión, y/o materiales gelatinosos, todos los cuales contienen poca o ninguna proteína u otro material que contenga nitrógeno. Tal como se entiende por parte de los expertos en la técnica, el término "sustancialmente desprovisto de nitrógeno" significa una sustancia o un material que comprende menos del 4% de nitrógeno, preferentemente una sustancia o un material que comprende menos del 1% de nitrógeno. Aunque sin vincularse a ninguna teoría en particular, los materiales inertes pueden permitir la entrada de ácidos y/o agua en las cápsulas, lo que hace que los materiales se aflojen y/o se ablanden, permitiendo que la cápsula libere su contenido. La cápsula restante y sus partes permanecen intactas o se degradan dando materiales que no se absorben preferentemente en el cuerpo y/o tampoco se diseminan en el torrente sanguíneo, sino que se excretan como parte de los desechos sólidos. Alternativamente, las cápsulas fabricadas de materiales inertes pueden liberar su contenido al permitir la entrada de agua y/o ácido, haciendo que la cápsula libere su contenido al romperse debido a su hinchamiento. De nuevo, las partes restantes de la cápsula o bien se mantienen intactas o bien se rompen dando materiales que son no digeribles o no metabolizables y que se excretan como parte de los desechos sólidos.

Otros tipos posibles de cápsulas incluyen, pero sin limitación, productos de cápsulas preparados a partir de una cubierta de caucho de silicona; Pulsincap o cápsulas de liberación prolongada; pululano o todas las cápsulas naturales; cápsulas de hidromelosa; cápsulas a base de celulosa; a base de alginato; y cápsulas a base de carbohidratos.

La carcasa de la cápsula a base de caucho de silicona se describe completamente en, por ejemplo, el documento FR 2007452. Estas cápsulas pueden prepararse a partir de dos piezas o como cápsulas de una única pieza. Si las cápsulas son dos piezas o dos mitades, la cápsula puede diseñarse para liberar su contenido disgregándose o desuniendo las dos mitades para liberar su contenido.

Las cápsulas Pulsincap o de liberación prolongada están diseñadas para albergar el material insoluble que absorbe líquido como un depósito de fármaco. La cápsula comprende, por ejemplo, una única abertura sellada con un tapón insoluble que puede liberarse, disgregarse, erosionarse, congelarse o activarse enzimáticamente al penetrar en un entorno particular, tal como el pH. El tapón insoluble puede estar fabricado de un hidrogel hinchable o cualquier otro material que permita la permeación, la liberación o el derrame del contenido de la cápsula. La longitud, la posición de inserción y el tipo de material utilizado para preparar el tapón dictan el tiempo de liberación de su contenido. En consecuencia, el contenido de la cápsula puede diseñarse de forma que el tapón se inserte a una profundidad particular, una posición y esté fabricado de un tipo de material que permita la liberación del material absorbente de líquidos en el estómago o en el intestino delgado.

Los expertos en la técnica conocen el significado del término "hidrogel". Se entiende convencionalmente que abarca una red de cadenas poliméricas hidrófilas, cadenas poliméricas naturales o sintéticas. Los expertos en la técnica también apreciarán que un hidrogel es una forma de polímero superabsorbente. Por consiguiente, el tapón de hidrogel previsto en la presente invención puede prepararse a partir de, por ejemplo, polimetacrilatos, hidropropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), poli(óxido de etileno), glicéridos poliglicolados saturados, monooleatos de glicerilo, pectina, poli(acrilato de sodio), polímeros de acrilato, copolímeros con una abundancia de grupos hidrófilos, agarosa, metilcelulosa, hialuronano y otros polímeros derivados de forma natural.

Las cápsulas de pululano son cápsulas de dos piezas solubles en agua y completamente biodegradables fabricadas de polisacáridos derivados de vegetales. Los polisacáridos se producen a través de un proceso de fermentación que da como resultado una cápsula que es impermeable a la transmisión de oxígeno. Estos tipos de cápsulas se recomiendan para encapsular materiales o contenidos sensibles a la oxidación. Estas cápsulas naturales y no animales son adecuadas para aquellos que tienen requisitos culturales o dietéticos basados en el no consumo de

partes animales. En consecuencia, este tipo de cápsulas sería adecuado para pacientes que son vegetarianos, diabéticos, veganos y que siguen dietas restringidas. La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos US20070141137 proporciona una descripción de estos tipos de cápsulas. Una cápsula de pululano preferida que se utiliza en la presente invención es Capsugel's® NPCaps.

Las cápsulas de hidromelosa también son cápsulas de origen no animal que son adecuadas para los que tienen restricciones culturales y/o dietéticas. Estas cápsulas son adecuadas para contenidos sensibles a la humedad y son resistentes a la reticulación. Una cápsula de hidromelosa preferida utilizada en la presente invención es Capsugel's Vcap y/o Vcap plus.

Las cápsulas a base de celulosa se preparan a partir de celulosa o un material similar a la celulosa y no contienen proteínas. Como resultado del material de construcción, estas cápsulas también son indigeribles, lo que tiene como consecuencia poca o ninguna biodisponibilidad/contribución a un paciente.

Las cápsulas a base de alginato son cápsulas no animales, no proteínicas y no digeribles fabricadas de polímeros naturales extraídos de algas. Debido al proceso de encapsulación, las cápsulas fabricadas de este material son más finas y son capaces de contener grandes cantidades de materiales absorbentes de líquidos. En consecuencia, las cápsulas de este tipo, cuando se utilizan en la presente invención, permitirán al sujeto reducir el número de dosis tomadas por día. Otra ventaja de este material es que la cápsula es inherentemente entérica, lo que permite la liberación del material absorbente de líquidos en un ambiente más alcalino, tal como el intestino delgado. Son bien conocidos diversos procesos y diversas metodologías para encapsular el material absorbente de líquidos dentro de una cápsula de alginato; véase, por ejemplo la patente de Estados Unidos 5.942.266, la patente de Estados Unidos 7.766.637, la patente de Estados Unidos 7.972.620 y la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2010/0266848.

Las cápsulas a base de carbohidratos también proporcionan una alternativa a los materiales capsulares de base animal. Estas están fabricadas típicamente de carbohidratos biodegradables derivados de plantas. Estos carbohidratos pueden incluir, por ejemplo, almidones que no son digeribles por seres humanos o almidones resistentes que no se absorben en el intestino delgado.

El material absorbente de líquidos

Los materiales absorbentes de líquidos de la presente invención pueden encontrarse en forma fibrosa, en forma de partículas, en forma de polvo, en forma cristalina, en forma de gel o en forma granular. Los materiales utilizados para preparar los materiales absorbentes de líquidos de la presente invención pueden derivarse de polímeros naturales o sintéticos. Los materiales pueden ser preferentemente polímeros polielectrolíticos y no polielectrolíticos. Éstos incluyen, entre otros, polímeros que contienen amina, que contienen carboxilato, que contienen sulfonato, poliacrílicos, de polivinilo y/o de polisacáridos tales como dextranos, Sephadex, Sephacryl, Superdex, Superose, Sephacel, Sepharose, o cualquier derivado de los mismos. El material absorbente de líquidos de la presente invención será capaz de absorber grandes cantidades de líquido con respecto a su propia masa. En consecuencia, los materiales absorbentes de líquidos utilizados en la presente invención tendrán la capacidad de absorber en el intervalo de desde su propio peso hasta, pero sin limitación, 50 veces su propio peso.

Los materiales absorbentes de líquidos de la presente invención también pueden ser capaces de retener no solo los líquidos mismos, sino también los solutos disueltos dentro de los líquidos. Así, por ejemplo, el exceso de líquidos que se acumula en el cuerpo puede no solo ser agua, sino también una mezcla de agua y otros productos químicos o solutos, tales como iones potasio. En consecuencia, los materiales absorbentes de líquidos liberados por las cápsulas de la presente invención deberán ser capaces de atrapar no solo agua sino también los solutos que están disueltos en la misma.

Sin vincularse a ninguna teoría de acción mecanicista particular, la mezcla de agua y productos químicos y/o solutos penetra en regiones porosas del interior del polímero y, en consecuencia, queda atrapada dentro. El atrapamiento del agua, productos químicos y/o solutos puede actuar por medio de una acción no química o física conocida como atrapamiento tridimensional. El material absorbente de líquidos permite el atrapamiento tridimensional debido a su alta capacidad de hinchamiento (también conocida como recuperación de agua). En consecuencia, cualquier soluto que esté disuelto en los líquidos quedará atrapado, lo que ayudará a eliminar diversas toxinas séricas, iones y productos químicos del sujeto que padece diversas enfermedades asociadas con la retención de líquidos.

Los materiales absorbentes de líquidos de la presente invención pueden incluir aquellos materiales que se añaden para eliminar o retener iones tóxicos tales como materiales de intercambio iónico. Por ejemplo, es bien sabido que el sulfonato sódico de poliestireno (PSS) comercializado como KAYEXALATE® se ha utilizado en el tratamiento de la hipercalcemia. Sin embargo, el uso de PSS en el tratamiento de la hipercalcemia a menudo es un desafío debido a las complicaciones técnicas asociadas con la absorción de otros cationes. En consecuencia, pueden utilizarse las cápsulas de la presente invención para superar este obstáculo técnico. Por ejemplo, las cápsulas pueden diseñarse para encapsular el material absorbente de líquidos mezclado con PSS en un sistema de administración programado o dirigido para superar la absorción prematura de otros cationes. Otros materiales de eliminación de iones tóxicos

pueden incluir la combinación de PSS y sorbitol para el tratamiento de hipercalcemia; y lactulosa para el tratamiento de hiperamonemia y uremia. Los polímeros utilizados en la presente invención están fácilmente disponibles en una diversidad de fuentes comerciales y proveedores.

Tal como se puede apreciar de lo anterior, los polímeros reticulados hidrófilos insolubles, tales como los polisacáridos, según la invención, deben ser capaces de absorber agua en el sistema gastrointestinal sin ser absorbidos ni distribuidos en el cuerpo propiamente dicho a través de las paredes del lumen intestinal. Además, los polímeros reticulados hidrófilos insolubles, tales como los polisacáridos, de la presente invención deben ser no tóxicos, razonablemente agradables al gusto y no digeribles.

Como una forma de realización preferida de la invención, los polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles que se utilizan en la presente invención son sustancias que contienen grupos hidroxilo, tanto iónicos como no iónicos, preferentemente dextranos modificados. El uso de estos polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles se divulga completamente en la patente de Estados Unidos 4.470.975. Además de los dextranos, otros polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles que contienen grupos hidroxilo que son útiles en la presente invención incluyen almidones modificados, dextrina, celulosa y poliglucosa, y derivados de estas sustancias cargados o no cargados que contienen grupos hidroxilo o productos obtenidos por medio de una despolimerización parcial de los mismos, así como fracciones de los mismos. En una forma de realización, los dextranos pueden modificarse de modo que se obtengan por reticulación de dextranos hidrófilos con epiclorigidrina en formas insolubles que conserven la naturaleza hidrófila de los dextranos, pero que estén desprovistas de grupos iónicos.

Las macromoléculas de dextrano u otros polisacáridos se modifican típicamente mediante reticulación para proporcionar una red tridimensional de cadenas de polisacáridos. Debido a su alto contenido de grupos hidroxilo, estos polisacáridos reticulados son fuertemente hidrófilos y se hinchan considerablemente en agua. Existen varios tipos de polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles, que difieren en sus propiedades de hinchamiento. El grado de hinchamiento es una característica de identificación de estos polisacáridos hidrófilos. El grado de hinchamiento refleja diferencias en el grado de reticulación de los polisacáridos. Como es bien sabido en la técnica, el transporte de la mayor parte de las moléculas orgánicas a través de las paredes de la luz intestinal requiere un proceso activo, y no parece que tal proceso exista para los polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles de la presente invención.

La preparación de los polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles utilizados en la presente invención se describe completamente en una serie de patentes británicas y estadounidenses asignadas a Aktiebolaget Pharmacia, una empresa sueca. Estas patentes son:

Patente británica	Patente de EE. UU.
-	3.002.823
854.715	3.042.667
936.039	3.275.576 y 3.277.025
974.054	3.208.994
1.013.585	-

Debe entenderse que las divulgaciones de las patentes británicas y estadounidenses mencionadas anteriormente están relacionadas, pero no son necesariamente idénticas. Por ejemplo, aunque los ejemplos 1 a 14 de la patente de Estados Unidos N° 3.042.667 son prácticamente idénticos a los ejemplos 4 a 18 de la patente británica N° 854.715, la divulgación y las reivindicaciones de la patente británica incluyen dextranos reticulados hidrófilos tanto solubles en agua como insolubles en agua, mientras que la divulgación de la patente de los Estados Unidos se limita a dextranos reticulados hidrófilos insolubles en agua. Los polisacáridos reticulados hidrófilos utilizados en la presente invención son todos del tipo insoluble en agua. Las descripciones de las cinco patentes de Estados Unidos enumeradas anteriormente permiten a un experto en la técnica preparar los polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles útiles en la presente invención. Las cuatro patentes británicas mencionadas anteriormente, así como las divulgaciones de las patentes de Estados Unidos N° 3.300.474 y 3.542.759 hacen referencia a una divulgación adicional de polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles útiles en la presente invención.

Los polisacáridos reticulados hidrófilos insolubles preferidos utilizados en la presente invención son productos de la copolimerización en forma de granos de gel que comprenden una red macroscópica tridimensional de sustancias de dextrano, formadas por cadenas de residuos de glucosa unidos principalmente alfa-1,6-glucosídicamente, unidos entre sí por puentes de éter del tipo general --R--O--X--O--R--, en los que R representa las sustancias dextrano y X es un radical alifático que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, siendo el producto de copolimerización insoluble en agua, pero capaz de absorber agua mediante hinchamiento, encontrándose la recuperación de agua del producto dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 50 gramos por gramo del producto de gel seco. La "recuperación de agua" del producto de gel seco es la cantidad de agua en gramos que puede ser absorbida por un gramo de gel seco. La

capacidad de hinchamiento del producto gelificado se puede medir en términos de recuperación de agua. Aunque se prefiere la recuperación de agua en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 gramos de agua por gramo de producto de gel seco, los productos de gel seco que muestran una recuperación de agua en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 55 gramos; 1 a aproximadamente 60, 1 a aproximadamente 65 gramos, 1 a aproximadamente 70 gramos, 1 a aproximadamente 75 gramos, 1 a aproximadamente 80 gramos, gramos 1 a aproximadamente 85 gramos, 1 a aproximadamente 90 gramos, 1 a aproximadamente 95 gramos, o 1 a aproximadamente 100 gramos de agua, o incluso más, son útiles en la práctica de la presente invención. De hecho, se entenderá que la recuperación máxima de agua del producto está limitada por la capacidad de los polisacáridos reticulados utilizados en la presente invención para resistir la degradación en el sistema gastrointestinal.

En general, el proceso típico para preparar los dextranos reticulados hidrófilos insolubles preferidos utilizados en la presente invención puede caracterizarse como un proceso de polimerización en bloque en el que un dextrano sustituido se hace reaccionar con una sustancia orgánica bifuncional que contiene grupos halógenos y/o epoxi, capaces de reaccionar con los grupos hidroxilo del dextrano sustituido para formar enlaces éter. La reacción se lleva a cabo en presencia de una sustancia alcalina que puede funcionar como un aceptor del halohidrato liberado como resultado de la reacción (cuando la reacción que forma la base de la formación de éter es una condensación en la que se escinde un halohidrato), o la sustancia alcalina puede actuar como un catalizador cuando la reacción es una reacción de adición pura. Los copolímeros de bloque así formados son insolubles en agua, pero capaces de hincharse en la misma. Ejemplos de sustancias alcalinas adecuadas son los hidróxidos de metales alcalinos, preferentemente hidróxido de sodio y los hidróxidos de metales alcalinotérreos, y también aminas terciarias e hidróxidos de amonio cuaternario.

El proceso de polimerización en bloque tiene lugar en presencia de agua y está catalizado por las sustancias alcalinas descritas anteriormente. Tal como se indicó anteriormente, todos los detalles esenciales de la preparación de los dextranos reticulados hidrófilos insolubles y otros polisacáridos utilizados en la presente invención se exponen en las cinco patentes de Estados Unidos incorporadas por referencia en el presente documento. Se pueden encontrar detalles adicionales de la preparación de los polisacáridos reticulados hidrófilos útiles en la presente invención en cuatro patentes británicas y en las patentes de Estados Unidos N° 3.300.474 y 3.542.759.

Los dextranos reticulados hidrófilos insolubles preferidos de la presente invención se desarrollaron y se comercializaron originariamente por Pharmacia Fine Chemicals, Inc., y actualmente son productos de G.E. Healthcare Biosciences, y se comercializan por G.E. Healthcare Biosciences, 800 Centennial Avenue, Piscataway, N.J. 08854 con la marca registrada Sephadex. Los dextranos reticulados, hidrófilos, insolubles y de marca Sephadex están disponibles en filiales o representantes de G.E. Healthcare Biosciences en la mayor parte de los países del mundo. Se puede obtener una lista de proveedores escribiendo directamente a G.E. Healthcare Biosciences, Piscataway, N.J.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se dispusieron cinco ratas Sprague-Dawley normales en jaulas metabólicas y se midió la producción de orina en régimen de comida estándar para ratas y libre acceso al agua durante un período de cinco días. Durante este período, la tasa de excreción urinaria media en mililitros por día para todo el grupo fue de $14,72 \pm 0,95$ (error estándar de la media, en adelante SEM). Los animales recibieron posteriormente Sephadex (G-50) mezclado con comida en proporciones iguales. Se mantuvieron en este régimen durante 7 días adicionales. Durante este último tratamiento, la tasa de excreción urinaria diaria promedio fue de $3,5 \pm 0,48$ (SEM) ml por día, una diferencia muy significativa.

Ejemplo 2

Seis ratas Sprague-Dawley se dividieron en 2 grupos de 3 cada uno. Un grupo recibió comida para ratas regular o estándar y agua a voluntad y el segundo grupo recibió la comida para ratas molida y mezclada con partes iguales de Sephadex (G 50) y agua permitida a voluntad. Estos estudios se llevaron a cabo durante un período de 9 días. Durante este período de 9 días, la ingesta diaria promedio de agua para el grupo que no recibió Sephadex fue de 30,5 ml por día ($\pm 1,6$ ml de SEM). Durante el mismo tiempo, excretaron una producción diaria promedio de orina de $8,54 \pm 0,66$ ml por día. Por el contrario, el grupo que recibió Sephadex ingirió más agua, una ingesta diaria promedio de $46,72 \pm 2,0$ ml por día, pero no produjo una cantidad medible de orina. Durante un período posterior de 4 días, se suspendió el Sephadex y en los días 3 y 4 de este último período, la ingesta de agua y la producción de orina para los 2 grupos no se distinguieron.

Ejemplo 3

La cantidad de agua excretada a través de las heces se midió en 10 animales. Diez ratas Sprague-Dawley machos recibieron Sephadex G 100 mezclado en una proporción de 1 a 1 con comida para ratas Purina pulverizada. En 6 de los animales se determinó el peso de las heces excretadas por día. En 4 animales se midió el contenido de agua de las heces. Los resultados del estudio se muestran en las figuras 1 y 2. La excreción fecal por animal en el día de control fue de 7 gramos y el contenido de agua del 65%. Por lo tanto, al comienzo del estudio, los animales excretaban

aproximadamente 4,5 ml de agua en las heces. Este aumentó de forma constante durante este estudio, de modo que para el día 7 los animales excretaban 20 gramos de heces por día por animal y el contenido de agua había aumentado al 90%. Por lo tanto, la pérdida de agua fecal después de 7 días en el régimen de Sephadex fue de 18 ml por día, un aumento en la pérdida de agua fecal de más de cuatro veces. Este aumento de la pérdida de agua en las heces fue incluso mayor que los volúmenes de excreción urinaria diaria promedio en los animales de control citados en el experimento 2 anterior. Por lo tanto, la combinación de ejemplos de 1, 2 y 3 demuestra que la fuerte disminución y la desaparición de la producción de orina se asocia con un aumento comparable en la pérdida de agua del tracto gastrointestinal.

Ejemplo 4

Ratas con riñones que no funcionan.

Se interrumpió abruptamente la función renal de dieciséis ratas macho Sprague-Dawley mediante ligadura uretral. Las ratas se dividieron en un grupo de control de 4 animales y un grupo experimental de 12 animales. Para garantizar que todos los animales tomaran una cantidad constante de Sephadex (G50) o de un placebo, el Sephadex se suspendió en aceite mineral y se suministró al grupo experimental o de tratamiento. Se administró una mezcla comparable de aceite mineral de placebo al grupo control de animales. Los resultados del estudio se muestran en la figura 3. Se observó una notable diferencia en el tiempo de supervivencia. Todos los animales de control murieron en menos de 40 horas, mientras que el grupo tratado experimentalmente sobrevivió durante más de 100 horas. (Tiempo medio de supervivencia: grupo experimental $103,25 \pm 10$ horas; tiempo de supervivencia para el grupo control $36,25 \pm 1,25$ horas). Durante el período de estudio, la ingesta de agua en estos animales no difirió significativamente. El grupo de control tomó un promedio de $0,73 \pm 0,11$ ml de agua por hora y el grupo tratado con Sephadex (G50) tomó un promedio de $0,58 \pm 0,04$ ml de agua por hora. Seis de los animales tratados sobrevivieron 5 días y un animal sobrevivió durante 7 días. El grupo tratado recibió 1,4 gramos de Sephadex por día por animal a lo largo de la duración de su supervivencia. El grupo de control recibió solo placebos de aceite mineral. A todos los animales se les permitió comida y agua a voluntad a lo largo de la duración de su supervivencia. Otro grupo de 8 animales operados en un momento diferente se sometieron a ligadura uretral para servir como controles. Todos estos animales murieron entre el primer y el segundo día.

Por lo tanto, la adición de Sephadex al régimen de estas ratas sin ningún tipo de función renal dio como resultado un aumento en el tiempo medio de supervivencia de más de tres veces, lo que demuestra que Sephadex ejerce un importante efecto beneficioso sobre la duración de la supervivencia en caso de uremia. La información contenida en los 3 ejemplos anteriores y el presente demuestra que Sephadex cuando se administra por vía oral conduce a una reducción profunda en la tasa de formación de orina y produce un aumento comparable en la cantidad de agua excretada en las heces. Además, cuando se administra a ratas urémicas por ligadura uretral (evitando así la excreción de orina) aumenta el tiempo de supervivencia tres veces. Sobre la base de esta información, se puede esperar que se comporte de la misma forma cuando se utilice en humanos sin función renal.

Ejemplo 5

Seis ratas Sprague-Dawley se mantuvieron en condiciones de control en jaulas metabólicas durante un período de 5 días, tiempo durante el cual se pesó cuidadosamente la ingesta de comida mientras se permitía comida a voluntad. También se les permitió el libre acceso al agua. Durante este período de control, la ingesta diaria de comida promedió $20,69 \pm 0,82$ (SEM) gramos por día. A partir del día 6, cinco animales recibieron comida mezclada con Sephadex al 50% (G 50) y un sexto animal sirvió como control para documentar los cambios de peso en un animal que no recibiera Sephadex durante este período. Se continuaron los estudios de equilibrio durante todo este período y se midió la ingesta diaria de comida. Los resultados de este estudio se muestran en la figura 4. Los gramos de comida ingeridos por el grupo de animales que recibieron Sephadex disminuyeron a $11,4 \pm 0,95$ gramos por día, una reducción del 50% en la ingesta de comida. Durante este período de tiempo, el peso corporal promedio del grupo que recibió Sephadex se redujo de 330 gramos a 290 gramos, una pérdida de peso promedio por animal de 40 gramos o más del 10% del peso corporal. El animal de control solitario ganó 25 gramos durante el mismo período y durante ese período continuó ingiriendo un peso diario promedio de comida de $27,1 \pm 1,98$ gramos.

En un segundo experimento, pero algo más corto, un grupo de 27 animales se dividió en un grupo de 10 animales de control y 17 animales que recibieron Sephadex (G 50). Los animales se mantuvieron en jaulas metabólicas; los animales de control recibieron comida para ratas Purina y agua a voluntad y los animales de Sephadex recibieron su comida como una mezcla al 50% de Sephadex (G 50) en comida para ratas Purina pulverizada. Durante este estudio, los 17 animales que recibieron Sephadex perdieron un promedio de 5 gramos de peso corporal, mientras que el grupo de control ganó un promedio de 12 gramos. Los resultados de este estudio se muestran en la figura 5. Estos estudios proporcionan evidencia de que la ingesta diaria de Sephadex está asociada con la reducción correspondiente en la ingesta calórica o de comida.

Ejemplo 6

La figura 6A ilustra un experimento que demuestra el efecto del tratamiento con tres dextranos reticulados hidrófilos

insolubles diferentes según la presente invención. Un grupo de dos ratas recibió una dieta que consistía en el 50% en peso de Sephadex G-50 y el 50% de comida para ratas normal. Otro grupo de 2 ratas recibió una dieta que consistía en el 50% en peso de Sephadex G-100 y el 50% de comida para ratas normal. Un tercer grupo formado por una sola rata recibió una dieta que consistía en el 50% en peso de Sephadex G-200 y el 50% de comida normal para ratas. Un grupo de control formado por una sola rata recibió una dieta normal que consistía completamente en comida para ratas normal.

En la figura 6A se puede observar que en cada caso el tratamiento con un dextrano reticulado insoluble hidrófilo según la presente invención dio como resultado un volumen de orina sustancialmente reducido, en comparación con el volumen del grupo de control. Al mismo tiempo, se puede observar en la figura 6B que el contenido de agua de las heces de ratas que reciben una dieta que contiene un dextrano reticulado hidrófilo insoluble según la presente invención es significativamente mayor que el contenido de agua de las heces del grupo de control. A ambos grupos se les permitió consumir tanta agua como quisieran, y su consumo real de agua se muestra en la tabla siguiente:

VOLUMEN DIARIO DE AGUA CONSUMIDA (EN MILILITROS)

Día	Control	50% de G-50	50% de G-100	50% de G-200
1	52	32	18	41
2	46	30	42	33
3	42	24	40	0
4	30	35	55	52
5	40	58	48	50
6	50	65	69	60
7	50	60	75	50

Ejemplo 7

Las figuras 7A y 7B ilustran los resultados de un experimento que demuestra los efectos de variar la cantidad de dextranos reticulados hidrófilos insolubles preferidos en las dietas de ratas. Un grupo de 2 ratas recibió una dieta que consistía en el 10% en peso de Sephadex G-100 y el 90% en peso de comida normal para ratas. Otro grupo de 2 ratas recibió una dieta que consistía en el 25% en peso de Sephadex G-100 y el 75% en peso de comida normal para ratas. Un tercer grupo de 2 ratas recibió una dieta que consistía en el 50% en peso de Sephadex G-100 y el 50% en peso de comida normal para ratas. Cada grupo recibió esta dieta durante un período de 5 días consecutivos, y después cada grupo se transfirió a una dieta normal que consistía completamente en comida para ratas. Después de un período de cuatro días de una dieta normal, cada grupo se analizó nuevamente. La figura 7A ilustra los resultados de las diferentes dietas en el volumen diario de orina de cada grupo. Se observará que, en todos los casos, el volumen de orina de las ratas que consumen una dieta que incluye un dextrano reticulado hidrófilo insoluble según la presente invención es sustancialmente menor que el volumen de orina del mismo grupo con una dieta normal. Se observará además que en todos los casos, a medida que aumenta la concentración de un dextrano reticulado hidrófilo insoluble, el volumen de orina en el grupo tratado disminuye. Es decir, el volumen diario promedio de orina de ratas que reciben una dieta que incluye el 25% en peso de Sephadex G-100 es significativamente menor que el volumen diario de orina de ratas que reciben una dieta que contiene solo el 10% en peso de Sephadex G-100. De forma similar, el volumen diario de orina de ratas que reciben una dieta que consiste en el 50% en peso de Sephadex G-100 es significativamente menor que el volumen diario de orina de ratas que reciben una dieta que contiene solo el 25% en peso de Sephadex G-100. Por lo tanto, se puede observar que el efecto de un dextrano reticulado insoluble hidrófilo según la presente invención sobre la reducción sustancial del volumen diario de orina depende de la dosis de dextrano del 10% de la dieta al menos al 50 % de la dieta. La figura 7B ilustra el contenido de agua de las heces de cada uno de estos grupos de ratas, de nuevo en comparación con el contenido de agua de las heces de las mismas ratas alimentadas con una dieta normal. En todos los casos, se observará que el efecto del tratamiento con un dextrano reticulado insoluble hidrófilo según la presente invención fue aumentar el contenido de agua de las heces de las ratas tratadas de este modo, en comparación con las ratas que consumen una dieta normal. En todos los casos, a cada rata se le permitió consumir tanta agua como quisiera. El agua real consumida por cada grupo de ratas se indica en la tabla siguiente:

VOLUMEN DIARIO DE AGUA CONSUMIDA
(EN MILILITROS)

<u>Día</u>	<u>10% de G-100</u>	<u>25% de G-100</u>	<u>50% de G-100</u>
<u>Dieta que contiene Sephadex</u>			
1	68	103	73
2	56	81	73
3	69	69	73
4	61	74	78
5	55	78	67
<u>Dieta normal</u>			
1	45	52	45
2	53	46	55
3	45	42	54

Estos experimentos muestran que las dietas que contienen carbohidratos reticulados insolubles hidrófilos según la presente invención pueden desviar el modo de eliminación de agua de la ruta renal a la ruta gastrointestinal, y eliminar el agua del cuerpo por la ruta gastrointestinal. Estas propiedades farmacológicas tienen un valor terapéutico significativo en el tratamiento de edema, la intoxicación por agua en insuficiencia renal crónica y en el tratamiento de otras formas de retención de líquidos, tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática y otros trastornos asociados con hinchamiento resistente a tratamientos. Estas propiedades farmacológicas también son útiles como un medio para reducir la ingesta calórica, en el tratamiento de afecciones tales como la obesidad. Aunque los experimentos anteriores se realizaron con animales distintos a los seres humanos, los experimentos preliminares indican que los carbohidratos reticulados hidrófilos insolubles según la presente invención muestran las mismas propiedades farmacológicas cuando se utilizan para tratar seres humanos que en el tratamiento de otros animales.

Ejemplo 8

Para producir el material absorbente de líquidos de la presente invención, se disuelven 500 g de dextrano (Pm: 1.800.000) en 2 litros de una solución acuosa de hidróxido de sodio y 100 g de epíclorhidrina. Después de 1 hora a 45 grados Celsius, se forma un gel que se cura calentando a 45 grados durante 24 horas. Después de molido, neutralización, lavado y secado sustancial, se obtienen 540 g del producto con una recuperación de agua de 10 g/g del producto seco. El producto (i) se muele a un tamaño de partícula que varía entre 50 y 200 de malla, (ii) se neutraliza con ácido clorhídrico, (iii) se lava con agua en un filtro hasta que esté desprovisto de sal y (iv) se seca hasta un peso constante en un horno a 80 grados Celsius. Cada perla resultante contiene cientos de poros microscópicos y canales a través de los cuales el agua, los productos químicos y/o los solutos pueden quedar atrapados.

Ejemplo 9

Las cápsulas Vcap® y Vcap® plus se llenan con Sephadex G-50 o los dextranos reticulados descritos en el ejemplo 8. La cápsula es capaz de disolverse independiente del pH y, por lo tanto, permite una distribución uniforme del Sephadex G-50 o los dextranos reticulados descritos en ejemplo 8 a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. El Sephadex G-50 insoluble en agua o los dextranos reticulados descritos en el ejemplo 8 contenidos en la cápsula se liberan y comienzan a absorber el líquido presente dentro del estómago y/o el intestino.

Las cápsulas Vcap® y Vcap® plus contienen aproximadamente 2000 mg de Sephadex G-50 o los dextranos reticulados descritos en el ejemplo 8. En consecuencia, un paciente que recibe las cápsulas que contienen el Sephadex-G50 o los dextranos reticulados descritos en el ejemplo 8 consume aproximadamente 10 cápsulas por día para un total de aproximadamente 20.000 miligramos de Sephadex G-50 o los dextranos reticulados descritos en el ejemplo 8. Esta cantidad absorberá aproximadamente 100 mililitros de líquido en exceso.

La eficacia puede medirse determinando la producción de orina antes y después del consumo de cápsulas que contienen material absorbente de líquidos. Alternativamente, la eficacia de la cápsula puede medirse determinando el contenido total de agua en las heces tanto antes como después del consumo de las cápsulas. La eficacia de la dosificación oral puede ajustarse al alza o a la baja según la eficacia general en la eliminación del líquido en exceso del paciente.

Alternativamente, las cápsulas Vcap® y Vcap® plus se llenan con Sephadex G-100. En consecuencia, un paciente que recibe las cápsulas que contienen Sephadex G-100 consume aproximadamente 10 cápsulas por día para un total de aproximadamente 20.000 miligramos de Sephadex G-100. Esta cantidad absorberá aproximadamente 200 mililitros de líquido en exceso. La eficacia general de las cápsulas consumidas se medirá y se determinará tal como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 10

Se llenan NPcaps® con Sephadex G-50 o Sephadex G-100. Las NPcaps proporcionan la ventaja de la disgregación rápida. En consecuencia, los pacientes que requieren la liberación inmediata de Sephadex G-50 o Sephadex G-100 en el estómago se beneficiarán de este tipo de cápsula. Los pacientes consumen aproximadamente 10 cápsulas por día para un total de aproximadamente 20.000 miligramos por kilogramo de peso corporal. La eficacia general del tratamiento con NPcaps® que contiene Sephadex G-50 o Sephadex G-100 puede determinarse tal como se describe en el ejemplo 8.

Ejemplo 11

A los pacientes que padecen insuficiencia renal aguda se les administra Sephadex G-50, los dextranos reticulados descritos en el ejemplo 8 o las cápsulas Sephadex G-100 descritas en los ejemplos 9 y 10. Todos los pacientes que reciben las cápsulas se dosifican en base a 20.000 miligramos de cápsulas que contienen Sephadex. Alternativamente, aquellos pacientes que sufren de insuficiencia renal más grave reciben dosis más grandes de cápsulas que contienen Sephadex. Los expertos en la técnica podrán elegir la dosis adecuada en función de la cantidad de eliminación de líquido en exceso requerida.

Los pacientes que toman un régimen de ingestión oral diaria de cápsulas que contienen Sephadex mostrarán una reducción significativa en la excreción de la producción de orina y un aumento en la expulsión de agua a través de la materia fecal. Además, los pacientes que reciben las cápsulas de uso oral que comprenden Sephadex mostrarán mejoras en los síntomas asociados con la insuficiencia renal.

REIVINDICACIONES

1. Un producto médico consumible por vía oral que comprende una cápsula construida de un material sustancialmente desprovisto de nitrógeno, en el que sustancialmente desprovisto de nitrógeno significa que comprende menos del 4% de nitrógeno, en el que la cápsula contiene un material absorbente de líquidos insoluble en agua que tiene la capacidad de absorber en el intervalo desde su propio peso hasta 50 veces su propio peso o más.
2. Un producto de la reivindicación 1, en el que las cápsulas están fabricadas de un material no animal y/o no proteínico, en el que los materiales no contienen proteínas.
3. El producto de la reivindicación 1, en el que la cápsula comprende una abertura singular, preferentemente en el extremo distal de la cápsula, sellada con un tapón de hidrogel, opcionalmente fabricado de polimetacrilatos, hidropropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), poli(óxido de etileno), glicéridos poliglicolados saturados, monooleatos de glicerilo, pectina, poli(acrilato de sodio), polímeros de acrilato, copolímeros con abundancia de grupos hidrófilos, agarosa, metilcelulosa, hialuronano y otros polímeros naturales, y preferentemente en el que el tapón de hidrogel se hincha, se erosiona, se congela, se funde, se erosiona enzimáticamente o una combinación de los mismos.
4. El producto de una de las reivindicaciones 1-3, en el que la liberación del material absorbente de líquidos insoluble en agua desde la cápsula depende del pH, preferentemente a un pH de 1 a 3, o preferentemente a un pH de 5 a 8.
5. El producto de una de las reivindicaciones 1 o 4, en el que la cápsula es una cápsula de dos piezas.
6. El producto de la reivindicación 1, en el que la cápsula está construida de
 - un polisacárido natural de origen vegetal, preferentemente hipromelosa, celulosa, alginato o un carbohidrato biodegradable, o
 - caucho, caucho de silicona, material gelatinoso, o una combinación de los mismos.
7. El producto de la reivindicación 1, en el que el material absorbente de líquidos es una fibra hidrófila, un polvo, un gel o un grano; o en el que el material absorbente de líquidos es un polisacárido reticulado insoluble, preferentemente desprovisto de nitrógeno en un pH que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 8; o en el que el material absorbente de líquidos es no iónico y además comprende un alto contenido de grupos hidroxilo.
8. El producto de una de las reivindicaciones 1-7, en el que el material absorbente de líquidos es dextrano, preferentemente un dextrano modificado, en el que el dextrano modificado está preferentemente reticulado con epíclorhidrina; almidones modificados; dextrina; celulosa; poliglucosa; o un producto obtenido por despolimerización parcial; o una combinación de los mismos.
9. El producto de la reivindicación 1, en el que el material absorbente de líquidos es un copolímero en forma de un grano de gel que comprende una red tridimensional de sustancias dextrano, preferentemente un copolímero que comprende residuos de glucosa unidos α -1,6-glucosídicamente, que tiene preferentemente la fórmula general $-R-O-X_n-O-R$, en la que R es una sustancia de dextrano, X es un radical alifático con carbono, n es 3-10; y preferentemente en el que los residuos de glucosa unidos α -1,6-glucosídicamente están enlazados por medio de puentes de éter.
10. El producto de la reivindicación 1, en el que el material absorbente de líquidos comprende una recuperación de agua en el intervalo de 1 a 100 gramos/gramo seco de producto seco, preferentemente de 1 a 85 gramos/gramos secos de producto seco y opcionalmente en el que el material absorbente de líquidos presenta un tamaño de partícula que varía de 50 a 200 de malla.
11. Un procedimiento para preparar un producto médico consumible por vía oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo dicho procedimiento el encapsulado de un polímero absorbente de líquidos que comprende:
 - a. llenar una cápsula construida de material sustancialmente desprovisto de nitrógeno, en el que sustancialmente desprovisto de nitrógeno significa que comprende menos del 4% de nitrógeno, con un material absorbente de líquidos; y
 - b. sellar o encerrar la cápsula, encapsulando así la cápsula el material absorbente de líquidos.
12. Una cápsula construida de material sustancialmente desprovisto de nitrógeno, en el que sustancialmente desprovisto de nitrógeno significa que comprende menos del 4% de nitrógeno, en el que la cápsula contiene un material absorbente de líquidos insoluble en agua para su uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionado de entre insuficiencia renal, obesidad, estreñimiento, hipercalemia, uremia, hiperamonemia, diabetes no insulínica o combinaciones de los mismos.

- 5 13. Una cápsula construida de material sustancialmente desprovisto de nitrógeno, en el que sustancialmente desprovisto de nitrógeno significa que comprende menos del 4% de nitrógeno, en el que la cápsula contiene un material absorbente de líquidos insoluble en agua para su uso según la reivindicación 12 para inducir una sensación de saciedad, reducir la frecuencia de diálisis, eliminar la acumulación en exceso de toxinas séricas o reducir triglicéridos.

Fig. 1.

EFFECTO DE SEPHADEX SOBRE EL PESO FECAL DIARIO

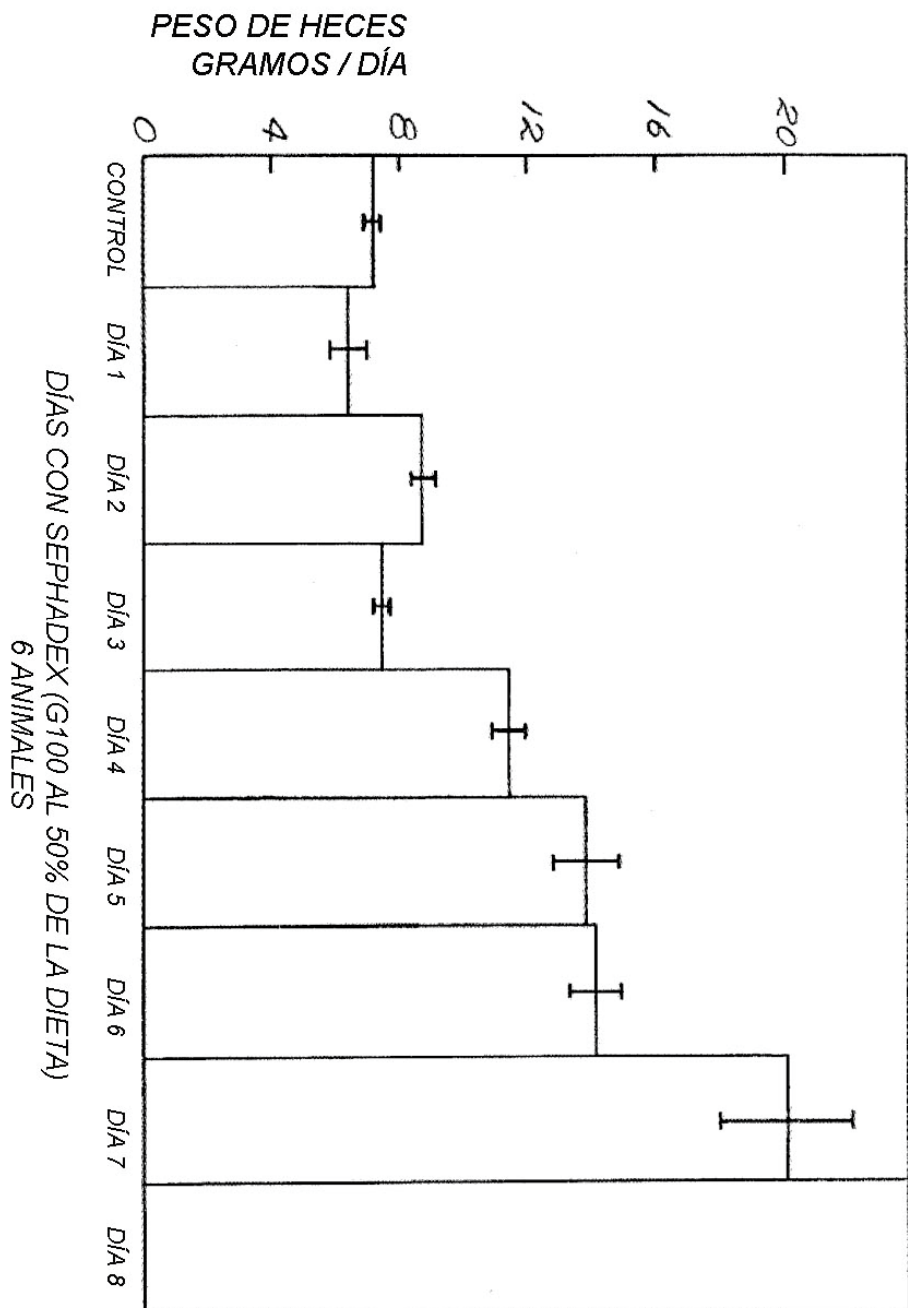


Fig. 2.

EFFECTO DE SEPHADEX SOBRE EL CONTENIDO DE AGUA FECAL

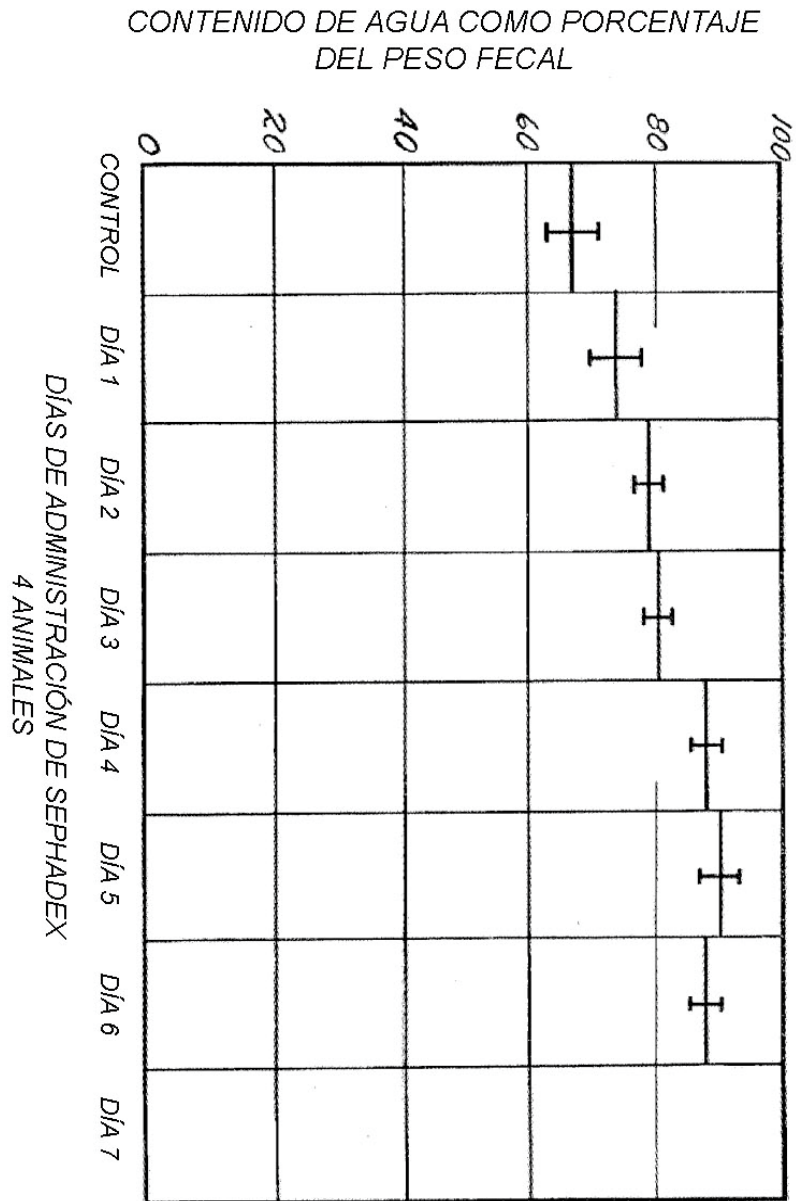
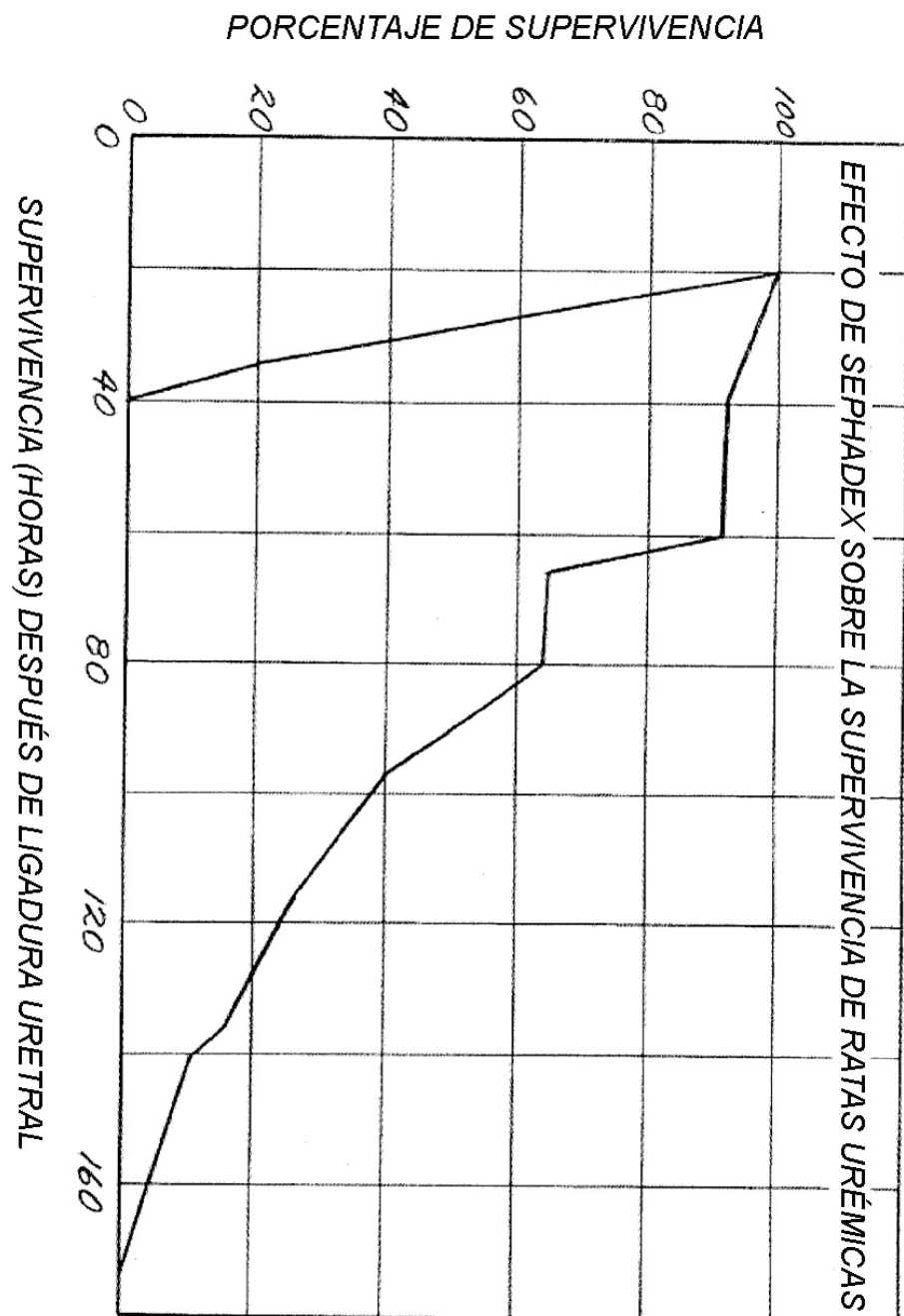


Fig. 3.



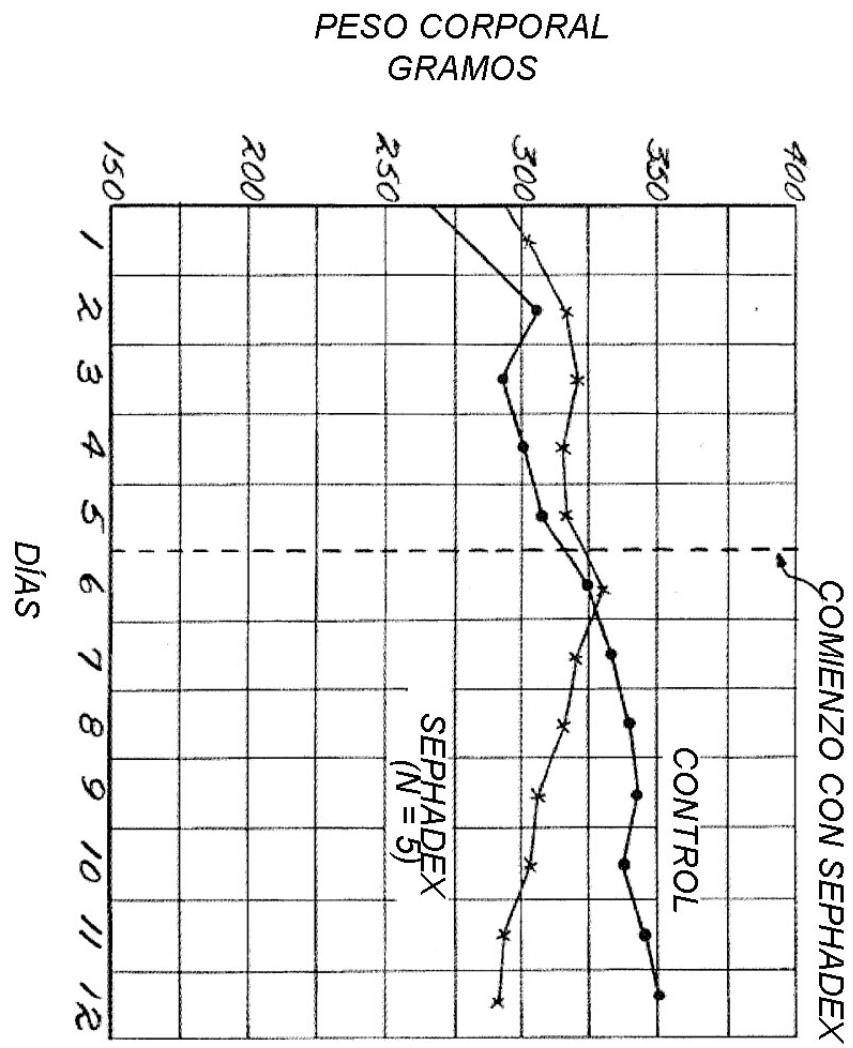


Fig. 4.

Fig. 5.

EFFECTO DE SEPHADEX SOBRE EL PESO CORPORAL

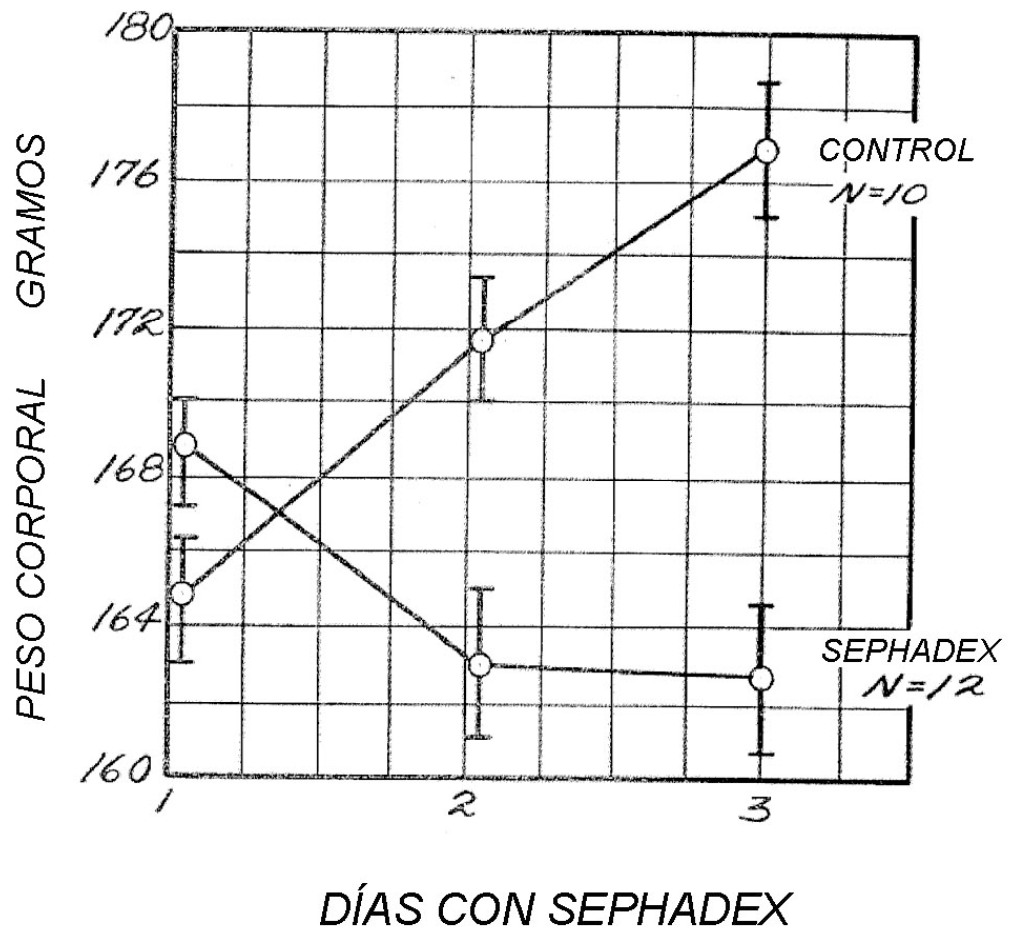


Fig. 6A.

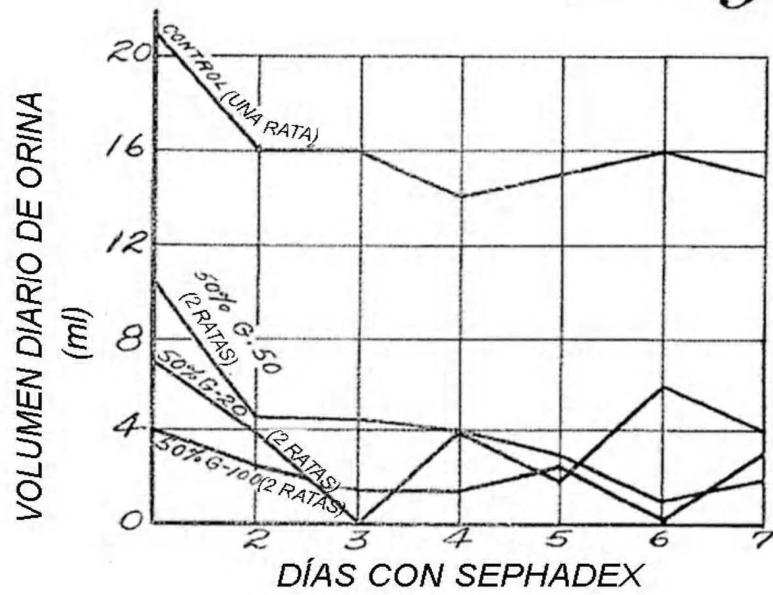


Fig. 6B.

