

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA DISMINUIR LAS TOXINAS URÉMICAS UNIDAS A PROTEÍNAS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención está relacionada con composiciones/formulaciones para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas en la enfermedad renal crónica (CKD). En particular, la presente invención está relacionada con un composición farmacéutica / formulación farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables para disminuir las toxinas urémicas unidas a
10 proteínas. En la presente solicitud también se proporcionan diversos composiciones/formulaciones y el proceso para su preparación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En las últimas dos décadas ha surgido un interés renovado sobre el síndrome urémico.
15 El síndrome urémico se puede observar en los pacientes con enfermedad renal crónica (CKD) como una eliminación insuficiente, y la consiguiente acumulación, de productos orgánicos que normalmente se metabolizan o excretan a través del riñón.

El síndrome urémico es consecuencia de la disminución progresiva de la función renal que genera la acumulación de residuos orgánicos. Dichos residuos se suelen denominar
20 “toxinas urémicas” o “solutos de retención urémica”. Generalmente, las toxinas urémicas unidas a proteínas son producto del metabolismo de los aminoácidos en el intestino.

En la CKD, el flujo de la urea y otras toxinas retenidas altera el microbioma intestinal: ocurre una disminución de las bacterias beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta, que constituyen un nutriente esencial para el epitelio colónico, junto con el aumento de
25 las bacterias que producen toxinas urémicas, tales como sulfato de indoxilo (IS), sulfato de p-cresilo (PCS) y N-óxido de trimetilamina (TMAO).

La enfermedad cardiovascular (CVD) tiene una alta prevalencia en los pacientes con CKD. La mortalidad cardiovascular representa aproximadamente la mitad de todas las muertes en los pacientes con CKD. Las toxinas urémicas unidas a proteínas asociadas con la
30 progresión de la CKD constituyen factores independientes de riesgo cardiovascular tanto en los pacientes que no reciben diálisis como en los pacientes que sí la reciben.

Actualmente existen cinco toxinas urémicas diferentes derivadas del intestino que se han relacionado con la CVD y la mortalidad en la CKD, así como otra toxicidad de órgano

específico: sulfato de indoxilo (IS), ácido indolacético 3 (IAA), sulfato de p-cresilo (PCS), N-óxido de trimetilamina (TMAO) y fenilacetilglutamina (PAG).

5 El PCS y el IS son las principales toxinas urémicas unidas a proteínas, sobre las cuales se ha informado que no solo disminuyen la proliferación endotelial, sino que también inhiben los mecanismos de reparación endotelial. Además, hay mayor evidencia en relación a que constituyen un indicador valioso de eventos cardiovasculares, eventos de infección y eventos de mortalidad por cualquier causa en los pacientes con hemodiálisis. Sin embargo, también existe una asociación significativa del PCS en suero con la CVD en los pacientes con
10 CKD. El PCS y el IS parecen constituir un marcador indirecto novedoso e importante en los pacientes con CKD.

Tratamiento existente y sus desventajas:

Se han hecho esfuerzos para entender los mecanismos responsables de dicha toxicidad urémica y para desarrollar procedimientos terapéuticos que puedan disminuir los efectos
15 adversos de las toxinas urémicas. Una forma alternativa de disminuir sus niveles en plasma es reducir su producción.

Se han ideado procesos de diálisis para separar los elementos en una solución mediante difusión en una membrana semipermeable (transporte de solutos por difusión) por un gradiente de concentración. La hemodiálisis permite que los pacientes con CKD que
20 tienen deterioro de la función renal puedan vivir más tiempo, y la aparición de la terapia de diálisis ha supuesto un gran avance para muchos pacientes. El tratamiento de hemodiálisis elimina residuos, toxinas y agua en exceso de la sangre de los pacientes. Sin embargo, a menos que se haga un trasplante de riñón, la terapia de diálisis, que ocasiona complicaciones crónicas tales como prurito y anemia, tiene que continuar de por vida y produce una gran
25 tensión mental y física en los pacientes. Con frecuencia se informa que la acumulación de sustancias urémicas en el cuerpo causa complicaciones en la diálisis y, por lo tanto, es un problema cómo disminuir rápidamente y en gran medida las sustancias nocivas que la diálisis no puede eliminar del cuerpo totalmente o de manera suficiente. Otra desventaja de la hemodiálisis es la necesidad de utilizar un anticoagulante durante el tratamiento, lo cual
30 puede aumentar inevitablemente el riesgo de hemorragias internas. Sobre todo, incluso con la hemodiálisis, los pacientes con CKD no pueden excretar las toxinas urémicas unidas a proteínas a través de los riñones, y estas se acumulan en el plasma. Además, las diálisis son muy costosas, inconvenientes, demandan tiempo y en ocasiones producen uno o más efectos secundarios. Con un trasplante de riñón exitoso, un paciente puede tener una vida más normal

con menores costos a largo plazo. Sin embargo, también son altos los costos asociados con la cirugía de trasplante, el periodo de recuperación y la necesidad continua de medicamentos para evitar el rechazo del trasplante. Además, los donantes apropiados suelen ser escasos.

Entre otros posibles esfuerzos, se ha reconocido que el manejo de la nutrición o de la dieta/alimentos es una de las formas prominentes para tratar la CKD. También la dieta baja en proteínas con frecuencia se considera un posible enfoque alimentario para disminuir la concentración en suero de toxinas urémicas. Sin embargo, algunos estudios indican que es aun mayor el riesgo de mala nutrición con las dietas bajas en proteínas en la población con CKD.

Además de lo mencionado anteriormente, también se han hecho intentos para eliminar las toxinas urémicas en los pacientes con CKD mediante la adsorción de dichas sustancias tóxicas en el tracto gastrointestinal con carbón activado. Sin embargo, con este método también se adsorben enzimas, vitaminas, sustancias minerales y similares. Además, el tratamiento con carbón activado significa la ingesta de un alto número de pastillas y está asociado con estreñimiento y molestias gastrointestinales.

En vista de las desventajas y efectos secundarios antes mencionados que están asociados con los tratamientos convencionales, se desea desarrollar una formulación que no solo disminuya eficazmente las toxinas urémicas unidas a proteínas, sino que también no produzca efectos secundarios en los pacientes con CKD. Adicionalmente, también se desea contar con un composición/formulación que no sea costoso y sea favorable para los pacientes de todos los grupos.

Una posible forma de eliminar la producción de dichos solutos (toxinas urémicas) es aumentar la ingesta de fibra en la dieta. El término “fibra” comprende una variedad de carbohidratos y sustancias relacionadas que son resistentes a la digestión en el intestino delgado. Los microbios del colon pueden metabolizar la fibra en ácidos grasos de cadena corta para proporcionar energía al anfitrión y para el crecimiento microbiano. El aumento de la fibra en el colon puede hacer que los microbios utilicen los aminoácidos para el crecimiento, en lugar de convertirlos en solutos urémicos. Además, la fibra puede alterar la población de microbios en el colon de modo tal que se reduzca la producción de solutos no deseados. La fibra también puede disminuir el tiempo de tránsito en el colon disponible para el metabolismo microbiano.

Una fibra dietética como la inulina puede cumplir una función especial en la enfermedad renal, dado que podría disminuir potencialmente la producción de microbios en el colon de solutos urémicos derivados de proteínas, sin necesidad de una restricción en las

proteínas. Se presume que la fibra puede afectar la producción de solutos nitrogenados al proporcionar energía a los microbios del colon. La inulina también es un tipo de oligosacárido denominado Fructano. Los Fructanos son una cadena de moléculas de fructosa (azúcar) entrelazadas entre sí. La inulina es fermentada por las bacterias que normalizan el colon y se considera un prebiótico. La inulina y la oligofructosa tienen valores calóricos menores que los carbohidratos usuales, debido a que las enzimas intestinales humanas no las pueden digerir. Por ende, la inulina y la oligofructosa pasan a través de la boca, el estómago y el intestino delgado sin ser metabolizadas. Algunos estudios indican que casi toda la inulina o la oligofructosa ingerida ingresa al colon donde es fermentada totalmente por la microflora colónica y, en consecuencia, se produce una mayor utilización de los aminoácidos tirosina y triptófano que genera la disminución de la producción de p-Cresol e Indoles.

Las betaínas son aminoácidos completamente N-metilados. Las betaínas son productos naturales que tienen una función importante en el metabolismo de las plantas y de los animales. La betaína, conocida también como glicina betaína o trimetilglicina, es un derivado de la glicina donde tres grupos de metilo se unen al átomo de nitrógeno de la molécula de glicina. La betaína tiene una estructura bipolar y contiene varios grupos de metilo químicamente reactivos y, por ende, puede donar en reacciones catalizadas por enzimas. La betaína participa en el metabolismo de la homocisteína. La concentración alta de homocisteína en la sangre está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La homocisteína total en plasma (tHcy) aumenta a medida que la función renal disminuye, y más del 80% de las personas con insuficiencia renal terminal tienen hiperhomocisteinemia. Entre otros usos, la betaína se utiliza como aditivo de los piensos y para mejorar las cosechas de plantas en condiciones de estrés, así como en la industria cosmética, farmacéutica y alimentaria.

Técnicas anteriores relacionadas:

CN1504229 describe un polvo que expelle toxinas de inmunidad para tratar la uremia, en el cual el polvo comprende raíz de astrágalo, raíz de angélica china, rizoma de atractylodes blanco, raíz de salvia roja, rosa corinto y rheum officinale.

WO2005056040 está relacionada con el tratamiento *in vivo* de las toxinas urémicas en la enfermedad o disfunción renal con el uso de enzimas que tratan toxinas urémicas. La composición que se describe en la misma puede comprender uno, dos o más enzimas que tratan las toxinas urémicas, tales como ureasa, uricasa o creatininasa.

EP2754446 describe un composición de probióticos para disminuir las toxinas urémicas. La composición de probióticos que se describe en la misma comprende: por lo menos un *Lactobacillus plantarum* BCRC 12251, *Lactobacillus paracasei* BCRC 12188, *Streptococcus thermophilus* BCRC 13869 y *Enterococcus faecalis*. El mencionado

5 composición se puede utilizar para eliminar toxinas urémicas de la sangre, como las toxinas urémicas unidas a proteínas.

CN104740611 describe un composición de un medicamento tradicional chino para tratar la uremia que comprende hormona polipeptídica de cerebro en polvo liofilizado, planta euphorbia humifusa, fructus psoraleae y artemisia capillaries. El mencionado composición no

10 es tóxico, no tiene efectos secundarios y es eficaz para mejorar la uremia.

US20160051600 describe el uso de una mezcla gelatinosa de probióticos y prebióticos con acción simbiótica sinérgica para el tratamiento de la enfermedad renal crónica, que disminuye la concentración de toxinas urémicas y mejora la función renal del paciente con el aumento de urea, creatinina, ácido úrico, p-cresoles o indoles en la sangre. La

15 referencia describe la mezcla gelatinosa de probióticos y prebióticos que contiene agua, azúcar de caña, glucosa en estado líquido, elemento de proteína, goma xantana, fibra prebiótica de origen vegetal, vitaminas, extracto de semillas de cítricos, ácido cítrico, ácido málico, bifidobacterias, lactobacilos, colorante que es una mezcla de pigmento en polvo fino con agua y fragancia.

A partir de la descripción previa y las técnicas anteriores identificadas, queda claro que aunque existen opciones para disminuir el nivel de toxinas urémicas, entre ellas las toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD, muchas de dichas opciones de tratamiento están asociadas con efectos secundarios desagradables o nocivos. Por lo tanto, aun existe la necesidad de contar con composiciones / formulaciones que disminuyan las toxinas urémicas

20 unidas a proteínas en los pacientes con CKD sin causar efectos secundarios en los seres humanos o en los animales, junto con una buena tolerabilidad con una dosis eficaz y un buen perfil de seguridad.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha observado en la presente invención que la disminución de las toxinas urémicas unidas a proteínas en los pacientes con CKD (humanos o animales) sin efectos secundarios, con una buena tolerabilidad con una dosis eficaz y un buen perfil de seguridad se logra mediante la administración de un composición / formulación estable que comprende la combinación sinérgica de inulina con betaína.

En consecuencia, la presente solicitud proporciona composiciones / formulaciones para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas.

En un aspecto preferido, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticos / formulaciones farmacéuticas para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas en la enfermedad renal crónica (CKD).

La combinación de inulina y betaína de la presente invención puede proporcionar un composición farmacéutica seguro / formulación farmacéutica segura(o) con efecto mejorado y/o sinérgico en comparación con inulina o betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables individuales para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticos / formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación sinérgica de inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Un aspecto de la presente invención es proporcionar un composición/formulación para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD, en el cual el mencionado composición/formulación comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un composición/formulación que comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas como sulfato de p-cresilo (PCS) y sulfato de indoxilo (IS) en la CKD.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un composición farmacéutica / formulación farmacéutica que comprende una combinación de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables en una proporción sinérgica optimizada y/o seleccionada con criterio.

También constituye un aspecto de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica apropiada que comprenda una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una posología apropiada para la composición/formulación que comprende la combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD.

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticos / formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En un aspecto, la composición/formulación de la presente invención adicionalmente comprende almidón resistente, ácido graso Omega 3, ácido(s) graso(s) de cadena corta (SCFA) o una combinación de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende inulina o sus sales farmacéuticamente aceptables, betaína o sus sales farmacéuticamente
10 aceptables e ingredientes activos adicionales seleccionados del almidón resistente, ácido graso Omega 3, ácido(s) graso(s) de cadena corta (SCFA) o una combinación de los mismos.

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticos / formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con ingredientes activos
15 adicionales seleccionados del almidón resistente, ácido graso Omega 3, ácido(s) graso(s) de cadena corta (SCFA) junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto preferido adicional, la presente invención proporciona cualquier forma farmacéutica apropiada para la composición/formulación de la presente invención. Preferentemente, la composición/formulación de la presente invención está formulado en una
20 forma farmacéutica oral.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1: Efecto de la composición/formulación de prueba en el nivel de Sulfato de Indoxilo (IS) en comparación con el control de la enfermedad renal crónica inducida por
25 nefrectomía de 5/6 en ratas.

FIG. 2: Efecto de la composición/formulación de prueba en el nivel de Sulfato de P-Cresilo (PCS) en comparación con el control de la enfermedad renal crónica inducida por nefrectomía de 5/6 en ratas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Si bien la invención es susceptible a diversas modificaciones y formas alternativas, las materializaciones físicas de las mismas se describen en detalle en la sección de ejemplos más adelante. Sin embargo, se debe entender que no se intenta limitar la invención a las formas

particulares descritas sino que, por el contrario la invención cubrirá todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que estén comprendidas en el alcance de la invención.

Se debe entender además que toda la terminología utilizada en la presente memoria tiene como fin describir únicamente las materializaciones físicas particulares y no está
5 prevista para ser limitante en alguna forma o alcance.

A menos que se defina lo contrario, todas las expresiones técnicas y científicas que se utilizan en la presente memoria tienen el mismo significado que aquellas entendidas por el experto en la técnica a la cual pertenecen las materializaciones físicas de la invención.

Al describir y reivindicar las materializaciones físicas de la presente invención, se
10 utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones establecidas más adelante que son conocidas en el estado de la técnica.

Las formas singulares “un”, “uno”, “una”, “el” y “la” incluye la referencia al plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

A menos que se especifique lo contrario, se debe entender que todos los porcentajes y
15 las cantidades que se expresan en la presente memoria y en cualquier otro lugar de la especificación se refieren a porcentajes por peso. Las cantidades presentadas se basan en el peso activo del material.

El término ‘composición’ incluye composiciones farmacéuticos, composiciones nutraceuticos, composiciones de suplementos dietéticos, composiciones medicinales,
20 composiciones de suplementos nutricionales, alimentos para fines médicos especiales y cualquier otra composición apropiada.

El término ‘formulación’ incluye formulaciones farmacéuticas, formulaciones nutraceuticas, formulaciones de suplementos dietéticos, formulaciones medicinales, formulaciones de suplementos nutricionales, alimentos para fines médicos especiales y
25 cualquier otra formulación apropiada. Los términos composición y formulación se utilizan de manera intercambiable, a menos que el contexto exija lo contrario.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” de la forma como se utiliza en la presente memoria representa aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, apropiadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin
30 producir indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están en función de la proporción beneficio/riesgo razonable. En particular el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicos, de los compuestxos, así como solvatos, cocristales polimorfos, derivados y similares de las sales.

La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica / formulación farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas, como sulfato de p-cresilo (PCS) y sulfato de indoxilo (IS), en la enfermedad renal crónica (CKD). Al respecto, los inventores llevaron a cabo una investigación exhaustiva junto con estudios preclínicos y observaron que la combinación de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables brinda un efecto sinérgico en la disminución de las toxinas urémicas unidas a proteínas, como PCS e IS, en la CKD.

En algunos estudios de la técnica anterior se observa el efecto de la inulina en la disminución de las concentraciones en plasma de IS y PCS en la CKD. Sin embargo, aun no se conoce la función de la betaína en la disminución de las toxinas urémicas unidas a proteínas, como IS y PCS, en la CKD. Además, aun no se han informado los efectos de la composición/formulación de la presente invención que comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables, que drásticamente/significativamente mejora la disminución de las toxinas urémicas unidas a proteínas.

La combinación sinérgica de la presente invención puede proporcionar una composición farmacéutica segura / formulación farmacéutica segura que comprende inulina con betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con efectos mejorados y/o sinérgicos para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD en comparación con inulina o betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables individuales.

Dentro del alcance de la presente invención, actualmente se observado que la combinación / formulación sinérgica de inulina con betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen efectos sorprendentes y particularmente ventajosos. Este hecho las hace particularmente apropiadas para disminuir las toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD.

La inulina se puede obtener en su forma apropiada. De modo más particular, la inulina se puede seleccionar a partir de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, polimorfos o derivados. En particular, la presente invención emplea éster de propionato de inulina (IPE), inulina enriquecida con oligofructosa, sulfato de inulina o inulina.

En una materialización física, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la cual la cantidad de inulina o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la composición/formulación de la presente invención es por lo

menos 90 % por peso de la composición. En otra materialización física, la cantidad de inulina o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención es menor o igual a 99 % por peso de la composición. En aun otra materialización física, la cantidad de inulina o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma que se puede usar en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 90 y 99 % por peso de la composición / formulación. En otra materialización física, la cantidad de inulina o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma oscila entre 90 y 95 % por peso de la composición. En otra materialización física, la cantidad de inulina o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma oscila entre 95 y 99 % por peso de la composición.

En otra materialización física, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende inulina o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la cual la cantidad de inulina o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la composición / formulación de la presente invención es por lo menos 1 g por dosis unitaria. En otra materialización física, la composición / formulación de la presente invención comprende menos o igual a 20 g de inulina o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma por dosis unitaria. En aun otra materialización física, la cantidad de inulina o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma que se puede utilizar en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 1 g y 20 g por dosis unitaria. En una materialización física preferida, la cantidad de inulina o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma oscila entre 5 g y 20 g por dosis unitaria. En una materialización física preferida, la ingesta de inulina o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma es aproximadamente 1 g a 20 g al día.

La composición de la presente invención también incluye betaína en combinación sinérgica con inulina, en el cual la betaína puede participar en el metabolismo de la homocisteína. La betaína se puede obtener en su forma apropiada. En particular, la betaína se puede seleccionar a partir de sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, polimorfos o derivados. De forma más particular, la betaína puede estar en forma higroscópica o no higroscópica. De manera específica, la betaína puede estar en forma de monohidrato, forma anhidra, glicina betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, como clorhidrato de betaína.

En una materialización física, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende betaína o sales farmacéuticamente

aceptables de la misma, en la cual la cantidad de betaína en la composición / formulación de la presente invención es por lo menos 0.5 % por peso de la composición. En otra materialización física, la cantidad de betaína o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la composición / formulación de la presente invención es menor o igual a 10 % por peso de la composición. En otra materialización física, la composición / formulación de la presente invención comprende betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una cantidad seleccionada con criterio que oscila entre 0.5 y 10 % por peso de la composición. En otra materialización física, la cantidad de betaína o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma oscila entre 0.5 y 5 % por peso de la composición. En otra materialización física, la cantidad de betaína o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma oscila entre 5 y 10 % por peso de la composición.

En otra materialización física, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en la cual la cantidad de betaína o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la composición / formulación de la presente invención es por lo menos 1 mg por dosis unitaria. En otra materialización física, la composición / formulación de la presente invención comprende menos o igual a 1000 mg de betaína o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma por dosis unitaria. En aun otra materialización física, la cantidad de betaína o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma que se pueden utilizar en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 1 y 1000 mg por dosis unitaria. En una materialización física preferida, la cantidad de betaína o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma oscila entre 1 mg y 1000 mg por dosis unitaria. En una materialización física preferida, la ingesta de betaína o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma es aproximadamente 1 mg a 1000 mg al día.

En aun otra materialización física, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende una combinación sinérgica de inulina o de sales farmacéuticamente aceptables de la misma que oscila entre 90 y 99% por peso de la composición y betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma que oscila entre 0.5 y 10% por peso de la composición.

La composición / formulación de la presente invención utiliza betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma de forma combinada con inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para proporcionar un efecto sinérgico y mejora el efecto de la inulina o de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la

disminución de las toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD. En otra materialización física, la composición / formulación de la presente invención utiliza inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en forma combinada con betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una proporción optimizada con criterio (p/p) de 1:0.006 a 1:0.111 para disminuir de manera sinérgica los niveles de toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD.

En una materialización física preferida, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con excipientes farmacéuticamente aceptables.

En aun otra materialización física, la composición / formulación de la presente invención adicionalmente comprende otros ingredientes activos, tales como almidón resistente, ácido graso Omega 3, ácido(s) graso(s) de cadena corta (SCFA), o cualquier combinación de los mismos.

En aun otra materialización física, la composición / formulación de la presente invención comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con ingredientes activos adicionales y excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ingredientes activos adicionales, tales como almidón resistente, ácido graso Omega 3, ácido(s) graso(s) de cadena corta (SCFA) o cualquier combinación de los mismos pueden aumentar adicionalmente el efecto de la combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una materialización física preferida, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con almidón resistente. En otra materialización física preferida, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con almidón resistente y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una materialización física, la cantidad de almidón resistente que se puede utilizar en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0.8 y 9 % por peso de la composición / formulación.

En otra materialización física, la cantidad de almidón resistente que se puede utilizar en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila

entre 0.5 g y 20 g por dosis unitaria. En una materialización física preferida, la cantidad de ingesta de almidón resistente es de 0.5 g a 20 g al día.

En una materialización física preferida, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con ácido graso Omega 3. En otra materialización física preferida, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con ácido graso Omega 3 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una materialización física, el ácido graso Omega 3 puede ser ácido alfa-linolénico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) o una combinación de los mismos. En una materialización física preferida, la cantidad de ácido graso Omega 3 que se puede usar en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0.89 y 9 % por peso de la composición/formulación.

En una materialización física preferida, la cantidad de ácido graso Omega 3 que se puede usar en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 100 mg y 3 g por dosis unitaria. En una materialización física preferida, la cantidad de ingesta de ácido graso Omega 3 es de 100 mg a 3 g al día.

En una materialización física preferida, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con SCFA o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En otra materialización física preferida, la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención comprende una combinación sinérgica de inulina y betaína o sus sales farmacéuticamente aceptables con SCFA y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una materialización física, los SCFA son ácidos orgánicos monocarboxílicos C1-C5 lineales o ramificados, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido isovalérico. Las sales farmacéuticamente aceptables de los SCFA incluyen, sin sentido limitativo, propionato de sodio, butirato de sodio, etc. En otra materialización física, los SCFA se pueden usar en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención entre 0.8 y 8.2% por peso de la composición / formulación.

En la materialización física preferida, la cantidad de SCFA que se puede usar en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre

150 mg y 3 g por dosis unitaria. En una materialización física preferida, la cantidad de ingesta de SCFA es aproximadamente 150 mg a 3 g al día.

En aun otra materialización física, los composiciones farmacéuticos / formulaciones farmacéuticas de la presente invención se preparan / proporcionan en cualquier forma de administración apropiada, tales como las formas farmacéuticas sólidas y líquidas. La forma farmacéutica sólida incluye la forma farmacéutica oral, tales como polvo, comprimido, cápsula, cápsula dura llenada con líquido o sólido, cápsula blanda, píldora, sachet, gránulo, etc. La forma farmacéutica líquida incluye la forma farmacéutica oral, tales como solución, suspensión, emulsión, jarabe, etc.

El término “excipiente” o “excipiente apropiado” que se usa en la presente memoria se refiere un componente farmacológicamente inactivo. Los excipientes que son útiles para preparar la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención son por lo general seguros y no son tóxicos. La referencia a un excipiente incluye uno y más de uno de dicho excipiente. Los excipientes coprocesados también están cubiertos en el alcance de la presente invención. En aun otra materialización física, la composición / formulación de la presente invención contiene transportadores / vehículos / diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para elaborar la composición / formulación o forma farmacéutica que se desee. Los “transportadores / vehículos / diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables” que se usan en la presente memoria están proyectados para referirse a, sin sentido limitativo, todos los adyuvantes, transportadores, endulzantes, saborizantes (potenciadores del sabor), diluyentes, preservantes, tintes / colorantes, surfactantes, humectantes, dispersantes, agentes de suspensión, ligandos, estabilizadores, agente isotónico, disolvente, emulsificador, encapsulante, polímeros, agente recubridor, cera, sistemas de suministro de polímeros encapsulados. Los excipientes también pueden incluir antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, modificador del pH, disolventes, recubrimientos, auxiliares de compresión, desintegrantes, emolientes, materiales de relleno, formadores de película, fragancias, fluidificantes (potenciadores de la fluidez), lubricantes, preservantes, sorbentes, antiapelmazantes, aditivos alimentarios o agua de hidratación.

En una materialización física preferida, los excipientes farmacéuticamente aceptables son saborizantes y endulzantes.

Los endulzantes mencionados en la presente memoria incluyen, sin sentido limitativo, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, sacarosa, xilitol, acesulfamo de potasio, alitamo, aspartamo, azúcar comprimible, azúcar de repostería, dextrosa, eritritol, fructosa, glicerina, glicina, isomaltosa, glucosa líquida, maltosa, neohesperidina dihidrocalcona, neotamo,

sacarina, sacarina sódica, ciclamato de sodio, sucralosa, tagatosa, taumatina, trehalosa o similares. La cantidad de endulzante en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención se utiliza en la proporción de aproximadamente 0.01 a 1% por peso de la composición / formulación.

5 El saborizante que se utilice puede ser un saborizante natural o sintético oralmente aceptable, esencias naturales, esencias extraíbles, aceites esenciales o una mezcla de los mismos, no limitado a ácido adípico, lactato de n-butilo, azúcar de repostería, benzoato de denatonio, sebacato de dibutilo, acetato de etilo, lactato de etilo, maltol de etilo, vainillina de etilo, etilcelulosa, ácido fumárico, leucina, ácido málico, maltol, mentol, metionina, 10 glutamato monosódico, ácido fosfórico, ácido propiónico, acetato de sodio, lactato de sodio, propionato de sodio, ácido tartárico, timol, citrato de trietilo, vainillina, vainilla, piña, mezcla de frutas, plátano, naranja, geraniol, esencia de geranio, aceite esencial de eucalipto, aceite de almendras, sabores de frutas, miel o similares. La cantidad de saborizante en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención se usa en una proporción de 15 0.01 a 3 % por peso de la composición / formulación.

El diluyente se selecciona a partir de celulosa microcristalina, lactosa (anhidra / monohidrato / secada por aspersión), celulosa en polvo, celulosa microcristalina silicificada, alginato de amonio, carbonato de calcio, lactato de calcio, fosfato cálcico dibásico (anhidra / deshidratado dibásico / tribásico), silicato de calcio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, 20 azúcar comprimible, azúcar de repostería, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrina, dextrosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerilo, isomalta, caolín, lactitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, maltosa, manitol, triglicéridos de cadena media, polidextrosa, polimetacrilatos, simeticona, alginato de sodio, cloruro de sodio, sorbitol, maíz esterilizable, sacarosa, esferas 25 de azúcar, sulfobutiléter β -ciclodextrina, talco, tragacanto, trehalosa, xilitol o similares. La cantidad de diluyente en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 10 % por peso de la composición / formulación.

El aglutinante se selecciona a partir de hipromelosa, acacia, agar, ácido algínico, carbonato de calcio, lactato de calcio, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, carragenina, 30 ftalato acetato de celulosa, ceratonia, quitosano, copovidona, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, aceite de semilla de algodón, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, behenato de glicerilo, goma guar, aceite vegetal hidrogenado tipo I, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, lactosa, glucosa líquida, hipromelosa de baja sustitución, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, maltosa,

metilcelulosa, celulosa microcristalina, pectina, poloxámero, policarbófilo, polidextrosa, óxido de polietileno, polimetacrilatos, povidona, alginato de sodio, ácido esteárico, sacarosa, aceite de girasol, tricaprilina, succinato de polietilenglicol de vitamina E, zein o similares. La cantidad de aglutinante en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 10 % por peso de la composición / formulación.

El desintegrante se selecciona a partir de croscarmelosa sódica, crospovidona, carboximetilcelulosa (sodio / calcio), almidón glicolato de sodio, ácido algínico, alginato de calcio, celulosa en polvo, quitosano, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, docusato de sodio, glicina, goma guar, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, povidona, alginato de sodio, almidón pregelatinizado o similares. La cantidad de desintegrante en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 10 % por peso de la composición/formulación.

El lubricante se selecciona a partir de estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de castor hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado tipo I, aceite mineral ligero, laurilsulfato de magnesio, triglicéridos de cadena media, aceite mineral, ácido mirístico, ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, benzoato de sodio, cloruro de sodio, laurilsulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, benzoato de potasio o similares. La cantidad de lubricante en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 5 % por peso de la composición / formulación.

El deslizante se selecciona a partir de dióxido de silicio coloidal, talco, fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio o similares. La cantidad de deslizante en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 5 % por peso de la composición / formulación.

La capa de revestimiento para la composición / formulación de la presente invención se selecciona a partir de revestimiento de película, revestimiento de sellado o revestimiento entérico. La cantidad total de revestimiento en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 10 % por peso de la composición/formulación.

El revestimiento de sellado se selecciona a partir de Instamoistshield (hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, etilcelulosa), gelatina,

copovidona, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, vainillina, hidroxipropilcelulosa, goma guar, ácido maléico, hipromelosa, polimetacrilatos, metilcelulosa o similares. La cantidad de revestimiento de sellado en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 3.0 % por peso de la composición/formulación.

5 El revestimiento entérico se selecciona a partir de Instacoat EN HPMC P (hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo), copolímero de metacrilato, goma laca, alginato de sodio, acetil tributilo citrato, carbómeros, ftalato acetato de celulosa, goma guar, succinato de acetato de hipromelosa, ftalato de hipromelosa, polimetacrilatos, ftalato de acetato de polivinilo, cloruro de potasio, glicerina, 10 Sureteric, citrato de tributilo, citrato de trietilo, trioleína, cera blanca, zein, ftalato acetato de celulosa con etilcelulosa, quitosano, hidroxipropilcelulosa o similares. La cantidad de revestimiento entérico en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 10.0 % por peso de la composición / formulación.

El revestimiento de película se selecciona a partir de Instacoat Universal 15 (hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio), goma guar, hipromelosa, povidona, hidroxipropilcelulosa, acetato de celulosa, polidextrosa, etilcelulosa, metilcelulosa, gelatina, glicerina, maltodextrina o similares. La cantidad de revestimiento de película en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 3.0 % por peso de la composición / formulación.

20 El disolvente se selecciona a partir de agua, alcohol, alcohol isopropílico, propilenglicol, aceite de almendras, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, butilenglicol, dióxido de carbono, aceite de castor, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, éter dimetílico, albúmina, ftalato de dimetilo, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, acetato de etilo, lactato de etilo, oleato de etilo, glicerina, 25 glicofurol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral ligero, triglicéridos de cadena media, lactato de metilo, aceite mineral, monoetanolamina, octildodecanol, aceite de oliva, aceite de maní, polietilenglicol, aceite de castor polioxil 35, carbonato de propileno, pirrolidona, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soya, aceite de girasol, triacetina, tricaprilina, trietanolamina, citrato de trietilo, trioleína, disolventes miscibles en 30 agua o similares. La cantidad de disolvente en la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención se usa en cantidad suficiente.

El solubilizante se selecciona a partir de polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, cera emulsionante aniónica, glicerol, cera emulsionante no aniónica, monooleato de glicerilo, fosfolípidos, éteres alquílicos de polioxietileno, derivados de aceite de castor polioxietileno,

ésteres de ácido graso de polioxietilen-sorbitán, estearatos de polioxietileno, polioxilgliceridos, ésteres de sorbitano, citrato de trietilo, succinato de polietilenglicol de vitamina E, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dietanolamina, etilenglicol palmitoestearato, monoestearato de glicerina, hipromelosa, succinato de acetato de hipromelosa, lecitina, éteres alquílicos de polietileno, óxido de aluminio, poli(éter metil vinílico / anhídrido maléico), carbonato de calcio, crospovidona, cyclodextrinas, fructosa, hidroxipropil betadex, alcohol oléico, povidona, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, cloruro de cetilpiridinio, meglumina, poloxámero, pirrolidona, bicarbonato de sodio, ácido esteárico, sulfobutiléter β -ciclodextrina, tricaprilina, trioleína, docusato de sodio, glicina, alcohol, monooleato de glicerilo autoemulsionable, cloruro de bencetonio catiónico, cetrimida, goma xantana, ácido láurico, alcohol miristilo, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico o similares. La cantidad de solubilizante en la composición farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 5 % por peso de la composición.

El antioxidante se selecciona a partir de galato de propilo, lecitina, vitamina E, tocoferol, sesamina, sesamol, sesamolina, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido fumárico, ácido málico, metabisulfito de sodio, butilhidroxianisol (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) o similares. La cantidad de antioxidante en la composición farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 1 % por peso de la composición.

El preservante se selecciona a partir de diazolidinil urea, yodopropinil butilcarbamato, vitamina E (alfa-tocoferol) y sus derivados, entre ellos acetato de vitamina E (acetato de alfa-tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico), hidroxitolueno butilado (BHT), butilhidroxianisol (BHA), ésteres de ácido p-hidroxibenzoico, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o similares. La cantidad de preservante en la composición farmacéutica de la presente invención oscila entre 0 y 1 % por peso de la composición.

En otra característica, los excipientes están presentes en cantidad suficiente para elaborar la composición / formulación o forma farmacéutica que sea apropiado(a).

Los componentes activos que están presentes en la composición / formulación se pueden usar en el estado físico más apropiado para la producción de una forma de administración apropiada. La composición de la presente invención está proyectado de preferencia para la administración por vía oral y la forma preferida es la forma sólida o líquida. A fin de producir dichas fórmulas sólidas, en particular el polvo o los gránulos en presentación en sachet, o para relleno de cápsulas o comprimidos, los ingredientes en estado líquido natural pueden ser apropiados para preparar las formas farmacéuticas sólidas. Por

ejemplo, dado que el ácido butírico es un líquido, se podría usar una sal sólida del ácido, tal como, por ejemplo, butirato de calcio, butirato de sodio, propionato de sodio o beta hidroxibutirato, o el ácido mismo podría usar como soporte un sustrato sólido de material inerte mediante la técnica conocida de secado por atomización o mediante adsorción. Como

5 sustratos sólidos, es posible usar los excipientes que normalmente se usan para la preparación de polvos o gránulos tales como, por ejemplo, pectina, azúcares monosacáridos y polisacáridos, alginatos, celulosa microcristalina, goma arábica, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, derivados de alquilo o derivados de hidroxialquilo de celulosa con viscosidad baja, media y alta, sales minerales monopróticas y polipróticas, ciclodextrina,

10 alquilciclodextrina, hidroxialquilciclodextrina, pirrolidonas o derivados, sales y/o ésteres orgánicos monocarboxílicos, sales y/o ésteres orgánicos policarboxílicos, sustratos inorgánicos tales como sílice coloidal, talco y resinas orgánicas e inorgánicas de intercambio iónico. A fin de producir un polvo a partir de un líquido, la atomización se realiza mediante el secado de una suspensión de ácido butírico líquido y sustrato sólido con la técnica de secado

15 por atomización, o el ácido butírico se adsorbe en uno de los sustratos antes mencionados.

A continuación se describen algunos de los composiciones de ejemplo de la presente invención:

Composición / Formulación 1 – combinación / mezcla sinérgica

N.º de serie	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
1.	Inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	90 a 99
2.	Betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	0.5 a 10

20

Composición / Formulación 2 – combinación / mezcla sinérgica

N.º de serie	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
1.	Inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	90 a 99
2.	Betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	0.5 a 10
3	Almidón resistente	0.8 a 9

Composición / Formulación 3 – combinación / mezcla sinérgica

N.º de serie	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
1.	Inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	90 a 99
2.	Betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	0.5 a 10
3	Ácido graso Omega 3	0.89 a 9

Composición / Formulación 4 – combinación / mezcla sinérgica

N.º de serie	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
1.	Inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	90 a 99
2.	Betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	0.5 a 10
3	Ácido graso de cadena corta (SCFA) o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	0.8 a 8.2

Composición / Formulación 5 – combinación / mezcla sinérgica

N.º de serie	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
1.	Inulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	90 a 99
2.	Betaína o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	0.5 a 10
3	Almidón resistente	0.8 a 9
4	Ácido graso Omega 3	0.89 a 9
5	Ácido graso de cadena corta (SCFA) o sales farmacéuticamente aceptables de la misma	0.8 a 8.2

5

Proceso general para la preparación de las formulaciones de la presente invención

La presente invención también proporciona un proceso para preparar la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención. Una vez que se haya preparado la composición de la presente invención en la presente solicitud, un experto en la técnica puede adaptar posteriormente el proceso que se proporciona más adelante, con modificaciones apropiadas, para la preparación de los composiciones farmacéuticos / formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

PROCESO GENERAL DE PREPARACIÓN:

15

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN: - (FORMA FARMACÉUTICA EN POLVO)

1. Pesar con exactitud todos los ingredientes en envases separados.
2. Tamizar previamente los ingredientes pesados por separado a través de un tamiz #40.
3. Mezclar todos los materiales tamizados utilizando una licuadora durante alrededor de 30 min aproximadamente a 20 RPM y guardar la mezcla en un envase con revestimiento de polietileno doble, sellar las bolsas de polietileno apropiadamente y mantener una bolsa de sílice entre las bolsas de polietileno para protegerlas de la humedad.
4. Llenar la mezcla obtenida en la etapa 3 en sachet u otro material de empaque apropiado.
5. Se mantiene la temperatura de NMT 25°C y la condición de humedad de 40% HR en todas las etapas de fabricación.

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN: - (FORMA FARMACÉUTICA EN CÁPSULA)

1. Pesar con exactitud todos los ingredientes en envases separados.
2. Pasar los ingredientes previamente pesados por separado a través de un tamiz #30.
3. Mezclar el contenido de la etapa 2 en una licuadora a baja velocidad.
4. Pasar el lubricante previamente pesado a través del tamiz # 40. Transferir a la licuadora y hacerla funcionar.
5. Llenar y sellar la mezcla obtenida en la etapa 4 con cubiertas de cápsula de HPMC.
6. Transferir las cápsulas llenadas a la tolva de pulido y la máquina de inspección visual para eliminar los residuos del polvo que se peguen a las cubiertas de cápsula.
7. Se mantiene la temperatura de NMT 25°C y la condición de humedad de 40% HR en todas las etapas de la fabricación.

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN: - (FORMA FARMACÉUTICA EN COMPRIMIDO)

1. Pesar individualmente los ingredientes y tamizar a través de un tamiz apropiado.
2. Mezclar los ingredientes previamente pesados.
3. Preparar una masa añadiendo una solución aglutinante a los ingredientes mezclados y tamizar la masa para obtener gránulos.
4. Secar los gránulos obtenidos en la etapa 3 hasta que el nivel de secado (LOD) disminuya a 1.3 a 1.7 %p/p para obtener gránulos semisecos.
5. Tamizar los gránulos semisecos obtenidos en la etapa 4 a través de un tamiz apropiado.

6. Añadir lubricantes o fluidificantes a los gránulos semisecos obtenidos en la etapa 5 y comprimir los gránulos para formar comprimidos.

7. El proceso además comprende preparar la solución de revestimiento de sellado y de revestimiento entérico para los comprimidos gastrorresistentes y la solución de revestimiento de película para los comprimidos recubiertos.

8. Se mantiene la temperatura de NMT 25°C y la condición de humedad de 40% HR en todas las etapas de la fabricación.

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN: - (FORMA FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN)

1. Pesar con exactitud todos los ingredientes en envases separados.

2. Tamizar previamente los ingredientes pesados por separado a través de un tamiz #40.

3. Añadir todos los ingredientes tamizados a la mezcladora junto con el disolvente.

4. Mezclar bien y continuar agitando hasta obtener una solución transparente.

5. Se mantiene la temperatura de NMT 25°C y la condición de humedad de 40% HR en todas las etapas de la fabricación.

EJEMPLOS:

Se entiende que los ejemplos anteriores son meramente ilustrativos de la presente invención. Se pueden hacer algunas modificaciones de los artículos y/o métodos empleados y aun lograr los objetivos de la invención. Dichas modificaciones se contemplan en el alcance de la invención reivindicada. Se dan los siguientes ejemplos para ilustrar las composiciones farmacéuticas / formulaciones farmacéuticas de la presente invención. Los ejemplos también proporcionan y/o demuestran la eficacia o el efecto sinérgico de la composición farmacéutica / formulación farmacéutica de la presente invención. Dichos ejemplos no están proyectados para incluir todos los aspectos de la materia en cuestión que se describe en la presente memoria, sino más bien para ilustrar los métodos representativos, las composiciones y los resultados. Dichos ejemplos no están previstos para excluir equivalentes ni variaciones de la presente invención, que son evidentes para los expertos en la técnica.

Ejemplo 1

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	88.52

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
2	Betaína	11.46
3	Agente saborizante (naranja)	0.01
4	Agente edulcorante (xilitol)	0.01
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 2

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	90.00
2	Betaína	10.00
	Peso final del polvo	100

5

Ejemplo 3

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	95.97
2	Betaína	2.88
3	Agente saborizante (vainilla)	0.96
4	Agente edulcorante (sucralosa)	0.19
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 4

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	98.99
2	Betaína	0.99
3	Agente saborizante (mezcla de frutas)	0.01
4	Agente edulcorante (sucrosa)	0.01
	Peso final del polvo	100

10 Ejemplo 5

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	99.67
2	Betaína	0.11
3	Agente saborizante (plátano)	0.11
4	Agente edulcorante	0.11

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
	(aspartamo)	
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 6

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	90.01
2	Betaína	0.90
3	Almidón resistente	9.00
4	Agente saborizante (mezcla de frutas)	0.09
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 7

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Éster de propionato de inulina	94.07
2	Clorhidrato de betaína	0.94
3	Almidón resistente	4.70
4	Agente saborizante (vainilla)	0.09
5	Agente edulcorante (aspartamo)	0.19
	Peso final del polvo	100

5

Ejemplo 8

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	90.01
2	Betaína	0.90
3	Ácido graso Omega-3	9.00
4	Agente saborizante (naranja)	0.09
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 9

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Éster de propionato de inulina	97.86
2	Betaína anhidra	0.93
3	Ácido graso Omega-3	0.93
4	Agente saborizante (mezcla de frutas)	0.09

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
5	Agente edulcorante (manitol)	0.19
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 10

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	90.66
2	Betaína	0.91
3	SCFA (butirato de sodio)	8.16
4	Agente saborizante (plátano)	0.09
5	Agente edulcorante (sorbitol)	0.18
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 11

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	98.89
2	Betaína	0.56
3	Agente saborizante (mezcla de frutas)	0.22
4	Agente edulcorante (sucrosa)	0.33
	Peso final del polvo	100

5

Ejemplo 12

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina enriquecida con oligofructosa	95.45
2	Clorhidrato de betaína	4.09
3	Agente saborizante (naranja)	0.18
4	Agente edulcorante (sucralosa)	0.27
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 13

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	95.15
2	Betaína	1.90
3	Ácido graso Omega-3	1.90
4	Almidón resistente	0.95
5	Agente saborizante (plátano)	0.10

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 14

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	94.34
2	Betaína	1.80
3	Ácido graso Omega-3	2.70
4	SCFA (Propionato de sodio)	0.90
5	Agente saborizante (vainilla)	0.09
6	Agente edulcorante (sucralosa)	0.18
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 15

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Sulfato de inulina	93.75
2	Glicina betaína	5.09
3	Ácido graso Omega-3	0.89
4	Agente saborizante (mezcla de frutas)	0.09
5	Agente edulcorante (aspartamo)	0.18
	Peso final del polvo	100

5

Ejemplo 16

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	93.94
2	Betaína	1.71
3	SCFA (butirato sódico)	1.71
4	Almidón resistente	2.56
5	Agente saborizante (naranja)	0.09
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 17

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	96.40
2	Betaína	2.51
3	Almidón resistente	0.84
4	Agente saborizante (plátano)	0.08

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
5	Agente edulcorante (sorbitol)	0.17
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 18

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina enriquecida con oligofructosa	91.44
2	Glicina betaína	7.48
3	SCFA (butirato de sodio)	0.83
4	Agente saborizante (mezcla de frutas)	0.08
5	Agente edulcorante (xilitol)	0.17
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 19

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	94.00
2	Betaína	1.00
3	Almidón resistente	5.00
	Peso final del polvo	100

5

Ejemplo 20

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	91.96
2	Betaína	2.68
3	Ácido graso Omega-3	5.36
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 21

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina	92.00
2	betaína	3.20
3	SCFA (butirato de sodio)	4.80
	Peso final del polvo	100

10 **Ejemplo 22**

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Éster de propionato de inulina	92.88
2	Glicina betaína	2.06
3	SCFA (propionato de sodio)	5.06
	Peso final del polvo	100

Ejemplo 23

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Éster de propionato de inulina	94.74
2	Clorhidrato de betaína	1.58
3	MCC pH 101	1.05
4	Croscarmelosa sódica	1.05
5	Estearato de magnesio	0.53
6	Talco	0.42
7	Estearato de zinc	0.32
8	Dióxido de silicio coloidal	0.32
	Peso final de la cápsula	100.00

5 Ejemplo 24

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
Ingredientes intragranulares		
1	Sulfato de inulina	90.36
2	Betaína anhidra	2.26
3	MCC pH 101	1.66
4	Croscarmelosa sódica	1.51
Solución aglutinante		
5	Hipromelosa	1.51
6	Polisorbato 80	1.51
7	IPA	QS
8	Agua	QS
Ingredientes extragranulares		
9	Estearato de magnesio	0.45
10	Talco	0.15
11	Estearato de zinc	0.30
12	Dióxido de silicio coloidal	0.30
	Peso final de la cápsula	100.00

Ejemplo 25

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
Ingredientes intragranulares		
1	Éster de propionato de inulina	94.74
2	Glicina betaína	0.74
4	Monohidrato de lactosa	1.05
5	Glicolato sódico de almidón	1.05
	Solución aglutinante	
6	PVP K-30	0.53
7	Polisorbato 80	1.05
9	IPA	QS
10	Agua	QS
Ingredientes extragranulares		
11	Glicolato sódico de almidón	0.53
12	Estearato de magnesio	0.16
13	Dióxido de silicio coloidal	0.16
	Peso final de la tableta	100

Ejemplo 26

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
Mezcla en seco		
1	Inulina enriquecida con oligofructosa	92.78
2	Clorhidrato de betaína	1.03
3	MCC pH 102	1.24
4	Crospovidona	0.62
5	Croscarmelosa sódica	0.41
6	Estearato de magnesio	0.52
7	Dióxido de silicio coloidal	0.31
Ingredientes para recubrimiento por sellado		
8	InstaMoistshield	0.62
9	Alcohol isopropílico	QS
10	Dicloruro de metileno	QS
Ingredientes para recubrimiento entérico		
11	Instacoat EN HPMC P	2.47
12	Alcohol isopropílico	QS
13	Dicloruro de metileno	QS
	Peso final de tableta con recubrimiento entérico	100.00

Ejemplo 27

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Sulfato de inulina	93.46

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
2	Betaína anhidra	1.87
3	Agente saborizante (vainilla)	0.37
4	Agente edulcorante (sucralosa)	0.09
5	Glicerol	3.74
6	Preservante (metilparabeno)	0.37
7	Antioxidante (lecitina)	0.09
8	Agua	Qs
	Peso final de la solución	100

Ejemplo 28

N.º de serie	Ingredientes	%p/p
1	Inulina enriquecida con oligofructosa	95.24
2	Glicina betaína	2.86
3	Agente saborizante (mezcla de frutas)	0.19
4	Agente edulcorante (aspartamo)	0.05
5	Glicerol	1.43
6	Preservante (etilparabeno)	0.19
7	Antioxidante (ácido fumárico)	0.05
8	Agua	Qs
	Peso final de la solución	100

Ejemplo 29: Datos de estabilidad del Ejemplo 2

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C / 60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C / 60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	101.50%	97.90%	98.10%	98.20%	97.60%
2.2	Betaína	90% - 110%	102.00%	99.80%	100.20%	98.50%	97.20%

5 Ejemplo 30: Datos de estabilidad del Ejemplo 3

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C / 60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C / 60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	99.60%	98.90%	98.60%	98.60%	97.90%
2.2	Betaína	90% - 110%	102.40%	100.20%	99.70%	99.30%	98.70%

Ejemplo 31: Datos de estabilidad del Ejemplo 4

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C / 60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C / 60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	98.70%	99.10%	98.00%	97.60%	97.90%
2.2	Betaína	90% - 110%	99.40%	97.90%	99.70%	97.20%	98.20%

Ejemplo 32: Datos de estabilidad del Ejemplo 6

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C / 60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C / 60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	99.80%	98.30%	97.40%	97.20%	98.20%
2.2	Betaína	90% - 110%	97.50%	98.50%	97.40%	98.10%	97.50%

5

Ejemplo 33: Datos de estabilidad del Ejemplo 8

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C / 60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C / 60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	98.30%	97.60%	98.20%	97.20%	96.20%
2.2	Betaína	90% - 110%	99.10%	98.90%	97.40%	98.10%	97.30%
2.3	Ácido graso Omega-3	90% - 110%	97.30%	96.80%	97.40%	96.80%	96.70%

Ejemplo 34: Datos de estabilidad del Ejemplo 10

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C / 60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C / 60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	97.90%	97.20%	98.10%	97.30%	96.40%
2.2	Betaína	90% - 110%	97.20%	98.10%	98.20%	97.50%	96.80%
2.3	SCFA (butirato de	90% - 110%	95.40%	94.20%	95.40%	94.10%	94.50%

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C /60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C /60% HR
	Prueba	Especificaciones					
	sodio)						

Ejemplo 35: Datos de estabilidad del Ejemplo 11

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C /60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C /60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	98.30%	97.60%	98.20%	97.20%	96.20%
2.2	Betaína	90% - 110%	97.50%	98.50%	97.40%	98.10%	97.50%

Ejemplo 36: Datos de estabilidad del Ejemplo 13

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C /60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C /60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	96.90%	95.60%	96.40%	95.20%	96.30%
2.2	Betaína	90% - 110%	98.10%	97.80%	97.30%	96.90%	96.50%
2.3	Ácido graso Omega-3	90% - 110%	96.40%	95.70%	96.10%	95.10%	94.70%

5

Ejemplo 37: Datos de estabilidad del Ejemplo 14

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C /60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C /60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	95.60%	94.50%	94.70%	93.70%	94.30%
2.2	Betaína	90% - 110%	98.40%	97.50%	96.50%	96.40%	96.30%
2.3	Ácido graso Omega-3	90% - 110%	95.70%	94.60%	93.70%	94.60%	94.80%
2.4	SCFA (propionato sódico)	90% - 110%	94.20%	94.60%	94.10%	92.90%	93.10%

Ejemplo 38: Datos de estabilidad del Ejemplo 16

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C /60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C /60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	95.60%	95.10%	96.00%	94.60%	94.70%
2.2	Betaína	90% - 110%	97.30%	96.30%	97.30%	96.40%	96.40%
2.3	SCFA (butirato sódico)	90% - 110%	95.80%	94.60%	94.10%	92.90%	92.70%

Ejemplo 39: Datos de estabilidad del Ejemplo 17

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C /60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C /60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	97.60%	97.10%	97.50%	97.30%	97.70%
2.2	Betaína	90% - 110%	97.30%	96.30%	97.30%	96.40%	96.20%

Ejemplo 40: Datos de estabilidad del Ejemplo 19

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C /60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C /60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	99.60%	98.90%	98.60%	98.60%	97.90%
2.2	Betaína	90% - 110%	97.30%	96.30%	97.30%	96.40%	96.40%

5

Ejemplo 41: Datos de estabilidad del Ejemplo 20

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C /60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C /60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	98.60%	98.10%	97.10%	97.60%	96.70%
2.2	Betaína	90% - 110%	98.30%	98.30%	97.80%	97.40%	97.40%
2.3	Ácido graso Omega-3	90% - 110%	96.80%	96.50%	96.10%	95.90%	95.70%

Ejemplo 42: Datos de estabilidad del Ejemplo 21

N.º de serie	Duración del estudio		Inicial	3 M 40 °C / 75% HR	3 M 25 °C /60% HR	6 M 40 °C / 75% HR	6 M 25 °C /60% HR
	Prueba	Especificaciones					
1	Descripción	Polvo suelto blanco	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Valoración						
2.1	Inulina	90% - 110%	97.60%	97.10%	98.10%	97.90%	97.70%
2.2	Betaína	90% - 110%	97.50%	97.30%	98.10%	97.90%	97.20%
2.3	SCFA (butirato sódico)	90% - 110%	95.80%	94.60%	94.10%	94.50%	94.40%

Ejemplo 43: Estudio realizado en animales

5 Se ha estudiado en animales el efecto de las composiciones de la presente invención y otras composiciones de prueba y de referencia. Para este estudio, se realizó una selección para ver el efecto de la combinación sinérgica o la composición / formulación que comprende inulina y otros ingredientes activos frente a la enfermedad renal crónica (CKD) inducida por nefrectomía de 5/6 en ratas. Se llevaron a cabo los siguientes ensayos:

10 Ochenta y cuatro (84) ratas hembras (ratas Wistar (*Rattus norvegicus*)) divididas en 14 grupos (6 por grupo) se mantuvieron en un animalario en un ambiente de luz/oscuridad con base en un ciclo de 12 horas con la temperatura y la humedad relativa en el intervalo de 19 a 25 ± 2°C y 30-70%, respectivamente. Con el fin de mantener las condiciones apropiadas, se registraron la temperatura y la humedad relativa tres veces al día. Todos los

15 animales fueron aclimatados durante un periodo mínimo de cinco días. Los animales se mantuvieron en la configuración de la prueba durante un mínimo de 30 minutos una vez durante el periodo de aclimatación para disminuir el estrés. Se pesaron los animales el día de la recepción y se observaron diariamente para detectar anomalías, en caso de existir alguna. También se mantuvieron registros detallados de la aclimatación. Se colocaron 3 ratas en cada

20 jaula de polipropileno limpia y esterilizada. Durante el experimento completo, los animales recibieron pienso estándar certificado para ratas en forma de gránulos y agua potable tratada con ósmosis inversa *ad libitum*.

Con el fin de evaluar la actividad contra la enfermedad renal crónica, se seleccionaron ochenta y cuatro (84) ratas y se dividieron en catorce (14) grupos. Para el análisis

25 comparativo, los grupos se dividieron como grupo de control normal (Grupo 1 (G1)), grupo de control simulado (Grupo 2 (G2)), grupo de control de enfermedad (Grupo 3 (G3)), grupos

de tratamiento con componentes individuales (Grupo 4 (G4), Grupo 5 (G5) y Grupo 6 (G6) de inulina, betaína y almidón resistente, respectivamente), grupo de composición de prueba (Grupo 7 (G7) a Grupo 11 (G11) (combinación de inulina con betaína en diferente nivel de dosis), grupo de composición de prueba Grupo 12 (G12) al Grupo 13 (G13) (combinación de inulina, betaína y almidón resistente) y grupo de estándar de referencia (Grupo 14 (G14)) (carbón activado). En la Tabla 1 se brindan los detalles de los diversos grupos y tratamientos realizados en el ensayo en el cual los grupos G4 a G14 son grupos de tratamiento. El experimento se realizó durante 3 meses en dos etapas.

10

Tabla 1

N.º de serie	Grupo	Nombre del grupo	N.º de animales (ratas hembras)	Dosis (g / kg, p.o.)
1	G1	Control normal	6	Control normal
2	G2	Control simulado	6	Control simulado
3	G3	Control de la enfermedad	6	Control de la enfermedad
4	G4	Inulina	6	Inulina (1.03 g/kg)
5	G5	Betaína	6	Betaína (0.03 g/kg)
6	G6	Almidón resistente	6	Almidón resistente (0.10 g/kg)
7	G7	Combinación de inulina (inulina + betaína) (Ej. 1)	6	Inulina (0.88 g/kg) + Betaína (0.11 g/kg)
8	G8	Combinación de inulina (inulina + betaína) (Ej. 2)	6	Inulina (0.93 g/kg) + Betaína (0.10 g/kg)
9	G9	Combinación de inulina (inulina + betaína) (Ej. 3)	6	Inulina (1.03 g/kg) + Betaína (0.03 g/kg)
10	G10	Combinación de inulina (inulina + betaína) (Ej. 4)	6	Inulina (1.03 g/kg) + Betaína (0.01 g/kg)
11	G11	Combinación de inulina (inulina + betaína) (Ej. 5)	6	Inulina (0.93 g/kg) + Betaína (0.001 g/kg)
12	G12	Combinación de inulina (inulina + betaína + almidón resistente) (Ej. 6)	6	Inulina (1.03 g/kg) + Betaína (0.01 g/kg) + Almidón resistente (0.10 g/kg)
13	G13	Combinación de inulina inulina + betaína + almidón resistente (Ej. 7)	6	Inulina (1.03 g/kg) + Betaína (0.01 g/kg) + Almidón resistente (0.05 g/kg)
14	G14	Estándar de referencia	6	Carbón activado (0.62 g/kg)

Protocolo de tratamiento:

Los animales en consideración se examinaron durante un período del estudio de 13 semanas y se realizó un procedimiento quirúrgico de dos etapas para la ligadura y la extirpación del riñón.

Etapá uno: se hizo una incisión ventral de línea media en el abdomen para exponer el riñón izquierdo del animal, y se liberó el órgano del tejido circundante. Se colocó una pieza de sutura y se hizo la ligadura alrededor de cada polo del riñón en su posición de un tercio. Se extirpó el tercio del riñón de cada polo fuera de las ligaduras y se cerró la incisión abdominal.

Etapá dos: Este procedimiento se realizó 7 días después de la etapa uno. Los animales se colocaron en decúbito ventral y se hizo una incisión paralela a la línea media. Se ingresó a la cavidad abdominal y se liberó el riñón derecho del tejido circundante. El riñón se sacó con cuidado por la incisión, y se liberó y reemplazó la glándula suprarrenal en la cavidad abdominal. Se hizo la ligadura o la cauterización de los vasos sanguíneos renales y el uréter. Luego se extirpó el riñón con corte transversal de los vasos y el uréter distal a la ligadura o la sección cauterizada. La incisión de la piel se cerró con grapas de sutura.

Tratamiento: Todos los grupos de tratamiento fueron tratados diariamente durante 13 semanas después de la etapa dos de la cirugía. Se obtuvo muestras de sangre y se hizo análisis de bioquímica después de culminar el tratamiento de todos los grupos tratados al final del tratamiento de la semana 13.

En la Tabla 2 se presenta el resumen de los resultados obtenidos por el efecto de la administración del ‘Composición / Formulación de prueba’ frente a la enfermedad renal crónica inducida por nefrectomía de 5/6 en ratas.

Tabla 2

Grupo	Nombre del grupo	IS		PCS	
		Medio (mg/L)	% de disminución	Medio (mg/L)	% de disminución
G1	Control normal	3.26	0	0.15	0
G2	Control simulado	3.16	0	0.22	0
G3	Control de la enfermedad	7.33	0	1.13	0
G4	Inulina	5.55	24.29	0.84	25.66
G5	Betaína	7.01	4.37	1.09	3.54
G6	RS	6.5	11.33	1.01	10.62
G7	I+B (Ex 1)	4.31	41.20	0.65	42.48
G8	I+B (Ex 2)	3.83	47.75	0.55	51.33
G9	I+B (Ex 3)	3.72	49.25	0.51	54.87
G10	I+B (Ex 4)	3.78	48.43	0.52	53.98

Grupo	Nombre del grupo	IS		PCS	
		Medio (mg/L)	% de disminución	Medio (mg/L)	% de disminución
G11	I+B (Ex 5)	4.21	42.57	0.63	44.25
G12	I+B+RS (Ex 6)	3.69	49.66	0.50	55.75
G13	I+B+RS (Ex 7)	3.67	49.93	0.49	56.64
G14	Carbón activado	3.86	47.34	0.56	50.44

* Todos los valores anteriores son valores medios

Interpretación e inferencia:

Dado que existen muchas razones detrás de las enfermedades renales, tal como se discutió anteriormente en la especificación, existen parámetros bioquímicos importantes tales como Sulfato de Indoxilo (IS) y Sulfato de P-Cresilo (PCS) para diagnosticar la CKD donde el nivel de dichos parámetros aumenta de manera significativa.

En el estudio anterior, se estudió la disminución porcentual del nivel de IS y PCS en la sangre para los diversas composiciones de prueba. Para el grupo de control normal (G1) y el grupo de control simulado (G2) no se observó diferencia significativa en el nivel de IS y PCS en sangre. En comparación con G1 y G2, en el grupo del control de enfermedad (G3) se observó un aumento significativo del nivel de IS y PCS en la sangre. Este hecho finalmente confirma que el modelo de enfermedad se indujo exitosamente con la condición de CKD en todos los animales.

Análisis de biomarcadores importantes

Como se evidencia a partir de los datos que se resumen en la Tabla 2, se puede hacer la siguiente observación:

La inulina (G4), cuando se administró sola, mostró una disminución significativa del nivel de IS y PCS en la sangre, es decir, 24.29% y 25.66% respectivamente. Pero la betaína (G5), cuando se administró sola, no mostró ningún efecto significativo. La disminución del nivel de IS y PCS en la sangre fue de solo 4.37% y 3.54%, respectivamente, para betaína, lo cual indica que la betaína sola no tiene ninguna función en la disminución del nivel de IS y PCS en la sangre. También para el almidón resistente (G6), cuando se administró solo, no hubo ninguna disminución clínicamente significativa en el nivel de IS y PCS en la sangre. La disminución del nivel de IS y PCS en la sangre con almidón resistente fue 11.33% y 10.62%, respectivamente. La administración individual de inulina, betaína y almidón resistente muestra que solo se puede considerar que la inulina tiene algún efecto significativo en la disminución de los niveles de IS y PCS en la sangre.

En comparación con lo anterior, cuando inulina y betaína se administraron juntas o combinadas, (G7 a G11), mostraron una disminución significativa en los niveles de IS y PCS en la sangre, que oscila entre 41.20% y 49.25%, y 42.48% y 54.87%, respectivamente. Este hecho muestra que, si bien betaína sola no tiene ninguna función en el control de los niveles de IS y PCS, mejora sinérgicamente el efecto de la inulina, es decir, la combinación de inulina y betaína proporcionó un efecto sinérgico en la disminución de los niveles de IS y PCS en la sangre. Se puede observar adicionalmente que, cuando se administró la combinación de inulina y betaína en una cantidad seleccionada con criterio que oscila entre 90 y 99% por peso de la composición para inulina, y entre 0.5 y 10% por peso de la composición para betaína, hubo un efecto sinérgico significativo que se observó para G8, G9 y G10.

También se puede observar que, cuando se añadió almidón resistente a la combinación de inulina y betaína (G12 y G13), hubo una disminución adicional de los niveles de IS y PCS en la sangre, lo que muestra que incluso el almidón resistente ayudó también en el efecto sinérgico de la composición de la presente invención. El efecto obtenido por la combinación de inulina y betaína es comparable y/o mejor que el grupo del estándar de referencia (G14), especialmente la combinación de inulina y betaína cuando se combinaron en cantidades seleccionadas con criterio mostraron un mayor efecto en comparación con el estándar de referencia, carbón activado. De manera similar la combinación de inulina, betaína y almidón resistente mostraron un mayor efecto en comparación con el estándar de referencia, carbón activado.

Con base en el resultado obtenido anteriormente, se puede concluir que la composición / formulación de prueba de la presente invención, es decir, la combinación de inulina y betaína o la combinación de inulina, betaína y almidón resistente tiene una actividad sinérgica mayor que los componentes individuales, y también el tratamiento fue efectivo para controlar las funciones renales mediante la disminución de las toxinas urémicas unidas a proteínas, tales como Sulfato de Indoxilo (IS) y Sulfato de P-Cresilo (PCS).

Respecto a la mortalidad: No se observó mortalidad en ninguno de los grupos de tratamiento (G4-G14) durante el periodo de tratamiento de 13 semanas.

Conclusión

De acuerdo con el estudio experimental llevado a cabo en animales, se puede concluir que la composición / formulación de prueba de la presente invención, es decir, la

combinación de inulina y betaína y la combinación de inulina, betaína con ingrediente(s) activo(s) adicional(es), tales como el almidón resistente, mostraron ser más eficaces en la disminución de las toxinas urémicas unidas a proteínas en la CKD y tiene un efecto sinérgico (G7-G13 especialmente G8-10 y G12-13) en comparación con los ingredientes activos individuales. De manera especial, el efecto obtenido por la combinación sinérgica de inulina y betaína o inulina, betaína e ingrediente(s) activo(s) adicional(es), tales como el almidón resistente, mostraron ser mayor en comparación con el estándar de referencia, carbón activado.

Si bien la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a algunas materializaciones físicas particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que se puedan hacer diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, eliminaciones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención. Por ejemplo, se pueden aplicar dosis eficaces distintas de las dosis particulares establecidas anteriormente en la presente memoria, como consecuencia de las variaciones en la respuesta de los mamíferos tratados para cualquiera de las indicaciones con los compuestxos de la invención indicados previamente. Las respuestas farmacológicas específicas que se observaron pueden variar según (y dependiendo de) los compuestxos activos particulares seleccionados, o si existen transportadores farmacéuticos, así como el tipo de formulación y el modo de administración empleado, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y las prácticas de la presente invención. Por lo tanto, se prevé que la invención se defina por el alcance de las reivindicaciones que siguen a continuación, y que dichas reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.