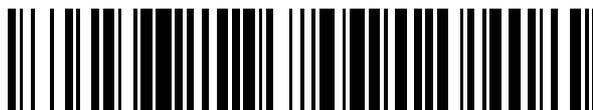


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 811**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01980581 .1**

96 Fecha de presentación: **30.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1339394**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

54 Título: **PREPARACIÓN FARMACÉUTICA PARA UNIRSE A ACETALDEHÍDO EN LA SALIVA, EL ESTÓMAGO Y EL INTESTINO GRUESO.**

30 Prioridad:
30.10.2000 FI 20002392

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
**BIOHIT OYJ
LAIPPATIE 1
00880 HELSINKI, FI**

72 Inventor/es:
**SALASPURO, Mikko y
MARVOLA, Martti**

74 Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 370 811 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

Preparación farmacéutica para unirse a acetaldehído en la saliva, el estómago y el intestino grueso

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la unión local del acetaldehído en la saliva, el estómago, y el intestino grueso. En particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, según el preámbulo de la reivindicación 1, para la utilización en la disminución del riesgo de desarrollar cáncer de boca, la faringe, el esófago, el estómago, o el intestino grueso.

10 Se ha encontrado que el acetaldehído provoca cáncer en animales (Feron y otros, (1982) Eur J Cancer Clin Oncol 18:13-31). También se ha encontrado que el acetaldehído es un carcinógeno local cuando se encuentra en la saliva humana y el tracto alimentario. Esto está apoyado por el hecho de que los consumidores empedernidos de alcohol asiáticos, que presentan una modificación familiar de baja actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2), presentan tanto un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de boca, faringe y tracto alimentario, como un mayor contenido de acetaldehído de la saliva después de consumir alcohol (Väkeväinen y otros, (2000) Alcohol Clin Exp Res 24:873-877).

En el organismo, el acetaldehído se forma a partir de alcohol como consecuencia del metabolismo hepático y, según investigaciones recientes, de forma local en el trato alimentario a través de una alcohol deshidrogenasa microbiana (Salaspuro y otros, (1996) Ann Med 28:195-200).

Después de un consumo moderado de etanol, por ejemplo, se ha encontrado un contenido elevado de acetaldehído de origen microbiano en saliva humana; en otras palabras, el acetaldehído se forma en la saliva como producto intermedio del metabolismo microbiano (Homann y otros, Carcinogenesis (Carcinogénesis) (1997) 18:1739-1743; Carcinogenesis (2000) 21:663-668).

El acetaldehído también se forma en el estómago como consecuencia del metabolismo microbiano en una situación en la que no hay ácido en el estómago o el ácido se ha eliminado mediante medicación (Väkeväinen y otros, (2000) Alimentary Pharmacology Therapeutics (Productos Terapéuticos de Farmacología Alimentaria), en prensa). También se ha observado que el acetaldehído se forma en el intestino grueso, ya que sus bacterias que representan la flora normal son capaces de convertir el etanol en acetaldehído (Jokelainen y otros, (1996) Gut (Intestinos) 39: 100-104); Alcoholism: chemical and Experimental Research (1996) 20: 1206-1210).

La cantidad promedio de saliva excretada por un humano es de 1,5 litros al día. Las áreas de influencia del acetaldehído contenido por la saliva incluyen la boca, la faringe, el esófago, y el estómago.

El contenido más elevado de acetaldehído en el organismo en relación con el consumo de alcohol tiene lugar en el contenido del intestino grueso y en la saliva.

40 El etanol endógeno, es decir, el etanol que se forma en los intestinos en condiciones libres de oxígeno como consecuencia de los microbios también se puede encontrar en los intestinos. Cuando este etanol entra en contacto con el oxígeno, por ejemplo, cerca de la membrana mucosa, se forma acetaldehído.

El acetaldehído también se forma en la boca, la faringe y las vías respiratorias superiores como consecuencia del fumar y la exposición a la contaminación del aire. Se ha demostrado que fumar de manera crónica incrementa la producción de acetaldehído de la saliva originada en los microbios.

Las composiciones farmacéuticas que contienen las sustancias eficaces según la presente descripción son conocidas anteriormente, el supuesto efecto de las cuales se basa en la reacción de las sustancias eficaces con el acetaldehído en el interior de la sangre y/o las células. En base a las publicaciones del estado de la técnica anterior es dudoso si las preparaciones en cuestión son incluso capaces de disminuir el contenido de acetaldehído en la sangre que se origina a partir del alcohol. Los preparados conocidos también tienen una composición tal que no serían capaces de unirse, a largo plazo, al acetaldehído que se genera de forma local en el organismo y que aparece de forma local en contenidos elevados (véase las publicaciones de patentes de Estados Unidos 5 202 354, 4 496 548, 4 528 295, 5 922 346).

El acetaldehído, que se forma en el organismo durante el consumo de alcohol y posteriormente, también provoca síntomas fisiológicos denominados resaca. Previamente, se han realizado esfuerzos por disminuir los síntomas causados por el acetaldehído mediante la ingestión de preparados que contienen ácido ascórbico, tiamina, cisteína o ácido cisteico, y flavonoides o complejos de flavonoides en forma de comprimidos administrados oralmente en relación con el consumo anterior o posterior de alcohol. Se cree que el método en cuestión disminuye en gran parte el contenido de acetaldehído en sangre ya que cuando se ingiere, las sustancias eficaces se dirigen al estómago y desde allí a la circulación sanguínea. Los comprimidos utilizados en el método contenían únicamente pequeñas cantidades de sustancias eficaces y, por lo tanto, no presentaban efectos sobre el acetaldehído en la saliva o el estómago (Matsuoka, patente de Estados Unidos No 5.202.354 y Moldowan y otros, patente de Estados Unidos No 4.496.548).

- 5 Se ha sugerido que se utilicen los preparados que contienen aminoácidos, tales como L-cisteína, metionina, taurina o arginina, ácido ascórbico y las vitaminas A y E, que se chupan o mascan en la boca para disminuir el efecto de los compuestos con radicales libres dañinos que se forman en relación con la utilización de productos del tabaco o la exposición a los mismos. Se cree que los aminoácidos afectan a varios tejidos después de ser absorbidos (Hersch, patente de Estados Unidos No 5.922.346, Hersch, solicitud de patente internacional No PCT/US98/12617). Sin embargo, el número de sustancias capaces de unirse al acetaldehído y contenidas por estos preparados es muy bajo, el efecto es a muy corto plazo; por tanto, no estamos hablando de un efecto local a largo plazo.
- 10 La protección contra la capacidad letal del acetaldehído y la toxicidad en ratas de bases libres de L-cisteína y el ácido L-metilglutimidin-4-carboxílico en combinación con la tiamina es discutida por Herbert Sprince y otros in Agents and Actions (Agentes y Acciones), vol. 4/2 (1974), 125 - 129.
- 15 Hasta ahora, no se ha presentado ningún método ni preparado que disminuya de forma local el contenido de acetaldehído en la saliva, la boca, la faringe, el estómago o el intestino grueso. Los métodos y preparados según la técnica anterior contienen sustancias que se unen al acetaldehído, sólo en pequeñas cantidades, o su impacto es a muy corto plazo, mediante los cuales el contenido de acetaldehído recupera rápidamente su nivel previo después de que el efecto de las sustancias haya finalizado.
- 20 El objetivo de la presente invención es dar a conocer un preparado para la utilización en la disminución o eliminación del contenido de acetaldehído de la saliva, y consecuentemente, el de la faringe, el esófago, el estómago, y por separado el del intestino grueso y el estómago del área de la boca y el tracto intestinal y de las vías respiratorias superiores. Las composiciones, según la descripción, son muy útiles en la unión local del acetaldehído incrementado que aparece en relación con el consumo de bebidas alcohólicas o el fumar. En principio, el acetaldehído puede originarse a partir de cualquier origen, tal como un alimento que contiene acetaldehído; el acetaldehído se puede haber formado a partir del etanol contenido por el alimento o se puede haber formado a partir de un etanol endógeno que aparece en el organismo. El objetivo de la presente invención es disminuir el riesgo de contraer los cánceres de boca, de faringe, de esófago, de estómago o de intestino grueso, que son causados por el acetaldehído en dichas áreas.
- 25 30 La presente invención se basa en la sorprendente observación de que la cantidad dañina de acetaldehído que aparece de forma local en la saliva, el estómago o el intestino grueso se puede unir de forma local, rápidamente y en grandes concentraciones en una forma químicamente segura mediante la utilización de los preparados según la presente invención. A medida que las sustancias que se unen al mismo se liberan en cantidades suficientemente elevadas a lo largo del periodo de efecto del acetaldehído, el contenido local de acetaldehído permanece bajo. De este modo, aumenta el riesgo local de contraer cáncer causado por el acetaldehído.
- 35 40 La composición farmacéutica, tal como se describe en la presente invención, comprende una o más sustancias que se unen al acetaldehído, tal como se unen a un portador farmacéuticamente aceptable. Las sustancias contenidas por la composición se seleccionan de manera que las sustancias que son capaces de unirse al acetaldehído se liberan durante un periodo largo de tiempo.
- 45 50 Para ser más preciso, la composición farmacéutica para la utilización según la presente invención se caracteriza por lo que se afirma en la parte caracterizadora de la reivindicación 1.
- 55 60 El acetaldehído contenido en la saliva, el estómago o el intestino grueso se une de forma local en una forma segura mediante la utilización de una composición farmacéutica que libera una o más sustancias que se unen a acetaldehído.
- 65 70 La presente invención proporciona ventajas considerables. Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que se unen a acetaldehído se pueden utilizar para disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de boca, de faringe, de esófago, de estómago y de intestino grueso. En particular, las composiciones según la presente descripción se pueden utilizar para consumidores en grandes cantidades de alcohol y, especialmente, para aquellos que presentan una modificación familiar de actividad baja de la enzima aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2). La utilización de las composiciones según la presente descripción también es beneficiosa para aquellos que consumen cantidades moderadas de alcohol o los que consumen alimentos que contienen pequeñas cantidades de alcohol o acetaldehído. Además, la utilización de las composiciones según la presente descripción también beneficia a los fumadores.
- 80 85 A continuación, la presente invención se examina de forma más detallada con la ayuda de una descripción detallada y ejemplos. El dibujo que se acompaña muestra los resultados de la medición del contenido de acetaldehído en la saliva de los grupos de análisis en función del tiempo, según el ejemplo 1.
- 90 95 La figura 1 muestra el contenido de acetaldehído en función del tiempo en la saliva de personas en un grupo de control y el de los participantes en el grupo de análisis que utilizaron el preparado de unión a acetaldehído según la presente invención.

La figura 2 muestra el contenido de acetaldehído ($\mu\text{mol/l}$) del contenido de un intestino humano en función del tiempo en una muestra de control y en tres muestras, a las que se añadió un preparado que contenía 100, 300, y 500 mg de una sustancia que se une a acetaldehído.

5 "La sustancia que se une a acetaldehído" se refiere a un compuesto que comprende uno o más grupos sulfhidrilo, amino o hidroxilo libres.

10 La cisteína y sus derivados son especialmente adecuados para el objetivo según la presente invención. Los aminoácidos más adecuados para la utilización según la presente invención son las L-cisteínas y D-cisteínas.

15 "La unión del acetaldehído" se refiere a una reacción química entre el acetaldehído y el compuesto que presenta un grupo sulfhidrilo y/o amino libre, en la que el acetaldehído conjuntamente con la "sustancia que se une a acetaldehído" forma una molécula más grande, y se puede formar agua en la reacción. Por ejemplo, cuando reacciona con cisteína, el propio acetaldehído se une tanto al grupo sulfhidrilo como al grupo amino y forma ácido 2-metil-L-tiazolidin-4-carboxílico y agua. El acetaldehído se puede unir al grupo amino de casi cualquier proteína, mediante lo cual se forma una base de Schiff o un anillo 2-metilimidazol.

20 Según la presente invención, los compuestos obtenidos a partir de acetaldehído mediante la unión química son seguros para el organismo.

Los compuestos adecuados para la unión de acetaldehído en el organismo también incluyen los compuestos según la fórmula (I):



25 en la que

30 R^1 es hidrógeno o un grupo acilo con 1-4 átomos de carbono,
 R^2 es un grupo sulfhidrilo o sulfona,
 n es 1 ó 2.

Las sustancias según la siguiente fórmula son capaces de unirse a acetaldehído:



en la que R deriva de una proteína (por ejemplo, hemoglobina, albúmina o tubulina).

40 En una reacción del compuesto según la fórmula (II) con acetaldehído, se forma una base de Schiff según la fórmula (III),



45 en la que R deriva de una proteína (por ejemplo, hemoglobina, albúmina o tubulina).

Entre los aminoácidos u otros compuestos que se unen de manera adecuada a acetaldehído y comprenden un grupo sulfhidrilo (SH) y/o amino (NH_2) se incluyen:

- 50 L-cisteína,
D-cisteína,
Ácido cisteico,
Cisteína glicina,
Treo o eritro- β -fenil-DL-cisteína,
55 β -tetrametilen-DL-cisteína,
D-penicilamina,
D,L-homocisteína,
N-acetilcisteína,
L-cisteinil-L-valina,
60 β - β -tetrametilen-DL-cisteína,

Cisteinil-glicina,
 Tre-(5)-β-fenil-DL-cisteína,
 Eritro-beta-fenil-DL-cisteína.

5 Sin embargo, solo aquellos compuestos que se unen a acetaldehído que no causan daño a la salud son adecuados para los preparados según la presente descripción.

10 "La unión a largo plazo del acetaldehído" significa mantener el contenido de acetaldehído durante, como mínimo, 30 minutos, preferentemente durante 60 minutos, y de la forma más preferente durante 120 minutos por debajo de un límite que se considera dañino, o preferentemente en un nivel inferior que en el caso en el que no se utiliza composición farmacéutica.

15 "Un contenido dañino/carcinogénico de acetaldehído" en la boca, esófago, estómago e intestino grueso humanos es de 20-800 μmol/l en saliva o en el contenido del intestino.

20 Mantener el contenido de acetaldehído esencialmente por debajo de cuando no se utiliza la composición farmacéutica significa mantener el contenido de acetaldehído en un nivel que es, como mínimo, el 20%, preferentemente más del 40%, y de la forma más preferente, por encima del 60% inferior de cuando no se utiliza la composición farmacéutica.

25 Dicho contenido dañino o carcinogénico del acetaldehído en la boca, esófago, estómago o intestino grueso humanos se puede obtener en relación con el consumo de bebidas alcohólicas, particularmente bebidas alcohólicas fuertes o alimentos que contienen alcohol, como consecuencia del fumar o cuando se consumen preparados que contienen acetaldehído.

30 "Bebidas alcohólicas" son bebidas que contienen etanol, variando el contenido de etanol entre el 0,7% en volumen y el 84% en volumen.

35 "Alimentos alcohólicos" se refieren a alimentos que contienen, como mínimo, el 0,7% de etanol. Dichos alimentos pueden ser, por ejemplo, zumos fermentados o conservas, o alimentos conservados con pequeñas cantidades de alcohol, pastas, gelatinas y mousse condimentado con licor o los preparados correspondientes que contienen alcohol.

40 La utilización de los preparados según la presente descripción puede ser beneficiosa incluso cuando se consumen bebidas o alimentos alcohólicos ligeros que contienen pequeñas cantidades de alcohol. Algunos alimentos pueden contener ya acetaldehído. Los alimentos que contienen acetaldehído, que contienen alcohol que se genera en relación con la fermentación, tal como cerveza, sidra, vino, cerveza casera y otras bebidas alcohólicas, así como muchos zumos. En cuanto a las bebidas alcohólicas, el jerez contiene una cantidad especialmente grande acetaldehído.

45 "En relación con el consumo de alcohol" en la presente invención se refiere al periodo de tiempo que empieza desde el inicio de la ingesta de alcohol y finaliza cuando ya no hay más alcohol en la sangre.

"En relación con el fumar" en la presente invención se refiere al periodo de tiempo que empieza cuando se empieza a fumar y finaliza cuando se deja de fumar.

Preparado farmacéutico que afecta a la boca

50 "Un preparado de acción local prolongada que se coloca en la boca" se refiere a todos los preparados que se colocan entre la mejilla o el labio y la encía, o preparados que se chupan o mascan en la boca, y en el que se prolonga la liberación de la sustancia que pretende tener el efecto local en la boca, la faringe, el esófago o el estómago.

55 "Una liberación prolongada de la sustancia eficaz" significa que la liberación de la sustancia tarda 30 minutos como mínimo, preferentemente 120 minutos como mínimo, de la forma más preferente más de cuatro horas. Mediante la utilización de las composiciones según la presente invención, se pueden conseguir tiempos de liberación de la sustancia eficaz, como máximo, de 4-8 horas.

60 Los compuestos que se utilizan en el preparado que se une a acetaldehído pueden ser compuestos que comprenden uno o más grupos sulfhidrilo y/o amino libres.

65 Además de la denominada sustancia o sustancias eficaces que se unen a acetaldehído, se añade, como mínimo, una sustancia que regula la velocidad de liberación de la sustancia eficaz a la composición farmacéutica de acción local prolongada, que se coloca en la boca y puede estar en forma de comprimido. Es preferente que la composición también asegure que el preparado se adhiera a la membrana mucosa de la boca. Para este objetivo, se utilizan mayoritariamente dos polímeros, tales como derivados de celulosa, quitosanos, alginatos, polietilenglicoles,

5 carbómeros o policarbófilos, preferentemente derivados de HPMC y carbómeros, y los más preferentemente una mezcla de un Methocel K4M de calidad HPMC y un Carbocol 971 de calidad carbómero, que se utilizan, en general, como aditivos farmacéuticos, que se sabe que son seguros y que en las condiciones fisiológicas de la boca forman un gel. Con ayuda de las sustancias utilizadas, se puede regular de manera ventajosa la velocidad de liberación de la sustancia eficaz y asegurar la adherencia del preparado a la membrana mucosa de la boca. Al variar el peso molecular y la cantidad de polímeros y, cuando se utilizan mezclas de varios polímeros, se pueden regular sus relaciones mutuas, la velocidad de liberación de la sustancia eficaz y la adhesión del preparado a la membrana mucosa.

10 La cantidad total de polímeros en el preparado es del 10-50%, preferentemente el 15-40%, y de la forma más preferente el 20-30%.

15 Una dosis unitaria de la composición farmacéutica puede comprender 50-500 mg de sustancia que se une a acetaldehído; preferentemente la cantidad de sustancia que se une a acetaldehído es de 50-300 mg, y de la forma más preferente 100-200 mg.

En las condiciones orales, se liberan preferentemente 15-25 mg del compuesto en una hora.

20 Los preparados según la presente descripción se pueden colocar 1 ó 2 a la vez en la boca y se pueden sustituir por nuevos a intervalos de 4 a 10 horas, preferentemente a intervalos de 6 a 8 horas.

La composición del comprimido de acción prolongada que se coloca en la boca puede ser, por ejemplo, la siguiente:

Sustancias que se unen a acetaldehído	100-200 mg
Macromoléculas no ionizadas	20-50 mg
Polímeros ionizantes	6-10 mg
Lubricantes	1-3 mg

25 Entre las macromoléculas no ionizadas se incluyen, por ejemplo, metilcelulosa (MC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y polietilenglicol (PEG). Entre los polímeros ionizantes se incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), ácido alginico, alginato sódico, quitosano, policarbófilo (Noveon™), y carbómero (Carbopol™).

30 **Preparado farmacéutico que afecta al estómago**

35 "Un preparado de acción prolongada que tiene un efecto local en el estómago" se refiere a todos los comprimidos o cápsulas monolíticos o con múltiples partículas, o gránulos como tales, que, cuando se humedecen bajo la influencia de los jugos gástricos se adhieren a la membrana mucosa del estómago o forman un gel que flota en el contenido del estómago, como consecuencia de lo cual, se prolonga su tiempo de residencia en el estómago y, de este modo, permite una liberación prolongada en el estómago y un efecto local del fármaco en el mismo. El preparado de acción prolongada que actúa de forma local en el estómago puede ser un preparado líquido ingerido de forma oral (mezcla), la estructura física del cual es un gel.

40 Una propiedad especial requerida de la composición farmacéutica que tiene un efecto local en el estómago es que permanezca en el estómago tanto como sea posible. Técnicamente, esto se puede conseguir de dos maneras: fabricando un preparado que se adhiera a la membrana mucosa del estómago o fabricando un preparado que flote en el contenido del estómago. El preparado se puede hacer fijable a la membrana mucosa del estómago mediante la utilización como aditivos de polímeros catiónicos, tales como quitosano de varios grados. Los preparados que flotan en el estómago se administran utilizando polímeros (por ejemplo, ácido alginico) que forman un gel y mediante la adición al preparado de hidrogenocarbonato de sodio, que bajo la influencia del ácido gástrico libera dióxido de carbono, que, a su vez, forma burbujas gaseosas en el gel. También se puede preparar un gel líquido que flota en el estómago a partir de alginato sódico, hidróxido de aluminio, hidrogenocarbonato de sodio, y agua, a los que se puede añadir el compuesto que se une a acetaldehído. También se puede obtener un preparado líquido correspondiente mediante la adición de una sustancia que se une a acetaldehído a una dispersión acuosa de quitosano. Otro preparado que permanece en el estómago durante mucho tiempo es un preparado que se conoce como HBS™ (sistema hidrodinámicamente equilibrado). El preparado puede permanecer en el estómago durante mucho tiempo cuando un comprimido relativamente grande está fabricado del mismo (con un diámetro, como mínimo, de 7-10 mm) y está recubierto con una película, que no se descompone en el tracto alimentario, y que, sin embargo, libera una sustancia eficaz (Oros™) a través, por ejemplo, de un agujero que se ha realizado para la misma. Sin embargo, un prerrequisito es que dicho preparado se consuma después de comer.

60 Una dosis individual de la composición farmacéutica que tiene un efecto local en el estómago comprende 50-500 mg de sustancia que se une a acetaldehído; preferentemente la cantidad sustancia de unión a acetaldehído es de 50-300 mg, y de la forma más preferente, 100-200 mg.

Cuando sea necesario, la dosis se renueva a intervalos de 4 a 10 horas, preferentemente a intervalos de 6 a 8

horas.

La cantidad de compuesto liberado en las condiciones del estómago es, preferentemente, 40-80 mg en una hora.

5 El preparado, según la presente descripción, que se libera en el estómago, tiene, como mínimo, un polímero, a veces dos, que tienen la función de mantener el fármaco tanto como sea posible, durante, como mínimo dos horas, en el estómago de manera que se une el preparado a la membrana mucosa del estómago o forma un gel que flota en el contenido del estómago. Otra función de los polímeros es prolongar la liberación de la sustancia eficaz.

10 El preparado que se une de forma local al acetaldehído en el estómago puede ser un comprimido que forma un gel en el estómago o una cápsula que comprende una mezcla de polvo o gránulos que forma un gel. Además de las sustancias que se unen a acetaldehído, el preparado comprende polímeros que forman un gel en el estómago, tales como quitosanos, alginatos, carboximetilcelulosa sódica de diferentes grados, carbómeros o hidróxido de aluminio. Para avanzar la flotación en el estómago, el preparado también puede comprender hidrogenocarbonato de sodio.

15 La cantidad de polímeros en el preparado es del 10-50%, preferentemente el 15-40%, y de la forma más preferente, el 20-30%.

20 La cantidad de hidrogenocarbonato de sodio puede ser del 10-30%, preferentemente el 20% de la cantidad de polímeros.

25 El preparado que se une de forma local al acetaldehído en el estómago puede ser un preparado en comprimidos o gránulos, en el que la sustancia que se une a acetaldehído se mezcla con las sustancias de relleno necesarias y, después de esto, se forman gránulos utilizando polímeros entéricos como aglutinantes. El aglutinante utilizado puede ser cualquier polímero entérico conocido, preferentemente, un polímero con un pH en solución de 6-7, y de la forma más preferente, el polímero es cualquiera de los derivados de metacrilato, que son conocidos por los nombres comerciales de Eudragit L y Eudragit S. La cantidad de polímero entérico en el preparado es, preferentemente, del 2-5%, de la forma más preferente el 3-4%.

30 El preparado que se une de forma local al acetaldehído en el estómago puede ser un preparado líquido, es decir, una mezcla que comprende también, además de la sustancia que se une a acetaldehído, alginato sódico, hidróxido de aluminio, hidrogenocarbonato de sodio, y agua. La cantidad de agua en el preparado completo es del 70-90%, de la forma más preferente aproximadamente del 75-85%. La cantidad de alginato sódico en el preparado es, preferentemente, del 2-10%, de la forma más preferente, aproximadamente, del 5% y la cantidad de hidróxido de aluminio es, preferentemente, del 5-15%, de la forma más preferente, aproximadamente, del 10%

35 La composición relativa del preparado que comprende gránulos puede ser, por ejemplo, la siguiente:

Sustancias que se unen a acetaldehído	60	partes
Quitosano	10-40	partes
Hidrogenofosfato de calcio	0-30	partes

40 La composición relativa del preparado líquido puede ser, por ejemplo, la siguiente:

Sustancias que se unen a acetaldehído	10	partes
Alginato sódico	2-10	partes
Hidróxido de aluminio	5-15	partes
Hidrogenocarbonato de sodio	1-2	partes
Agua	70-80	partes

Preparado farmacéutico que afecta al intestino grueso

45 "Un preparado de acción prolongada que tiene un efecto local en el intestino grueso" se refiere a todos los comprimidos o cápsulas monolíticos o con múltiples partículas, o gránulos como tales, que no liberarán la dosis de forma prolongada hasta que el preparado alcance el final del intestino delgado o todo el paso al intestino grueso.

50 El preparado, según la presente descripción, que libera sustancias que se unen a acetaldehído en el intestino grueso de forma prolongada, transporta la sustancia que se une a acetaldehído hasta la última parte del intestino delgado o al intestino grueso antes de que se deje liberar la sustancia en cuestión, sea cual sea el mecanismo de liberación.

55 La composición farmacéutica que se une a acetaldehído en el intestino grueso se administra por vía oral. Existen numerosas técnicas disponibles para dirigir la liberación de un fármaco dosificado por vía oral al intestino grueso. Las soluciones más funcionales se basan en la utilización de polímeros entéricos. Se puede fabricar un recubrimiento en película, que no se disuelve en el medio ácido del estómago, pero sí se disuelve a un valor de pH de 7 como máximo, tanto en el comprimido como en los gránulos. Al fabricar el preparado, también es posible utilizar polisacáridos que se degradan bajo el efecto de microbios del intestino grueso, o polímeros generados por enlaces

azo. También se puede utilizar la forma de preparación conocida bajo el nombre comercial de Oros™ cuando su abertura se cubre en primer lugar con un polímero entérico, el pH de la solución del cual es ~7.

5 Entre los polímeros entéricos útiles se incluyen, por ejemplo, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS) de diferentes grados comercializado bajo el nombre comercial de Aqoat™, en particular Aqoat AS-HF™, un grado de acetato ftalato de celulosa (CAP) comercializado bajo el nombre comercial de Aquateric™, y copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, el grado comercializado en particular bajo el nombre comercial de Eudragit-S™.

10 El preparado, según la presente descripción, tiene, como mínimo, un ingrediente que se ajusta para que la liberación de la sustancia eficaz no tenga lugar hasta el final del intestino delgado o en el intestino grueso. Este componente puede ser un polímero que se disuelve dependiendo del pH (=polímero entérico) o un polímero que se degrada bajo el efecto de las enzimas secretadas por las bacterias del intestino grueso. El polímero que controla el lugar de liberación puede formar una película alrededor de todo el preparado. También puede formar una película alrededor de las partículas (gránulos) contenidas por el preparado con múltiples partes. El polímero que se degrada bajo el efecto de las enzimas secretadas por las bacterias del intestino grueso también puede ser una sustancia de relleno en un preparado monolítico, o una sustancia de relleno en los gránulos o en un preparado con múltiples unidades preparado a partir de estos gránulos.

20 El preparado, según la presente descripción, es un comprimido entérico, el recubrimiento en película del cual no se disuelve hasta el final del intestino delgado o el inicio del intestino grueso. El pH de disolución del polímero que forma la película es 6,0-7,5, preferentemente 6,5-7,0. La cantidad de polímero entérico que forma la película es del 5-20%, preferentemente, el 10-15% de toda la masa del comprimido. La sustancia de relleno del comprimido puede comprender aditivos farmacéuticos que no se hinchan, tales como hidrogenofosfato de calcio.

25 El preparado, según la presente descripción, también puede ser gránulos que comprenden una sustancia que se une a acetaldehído y están recubiertos con una película entérica, siendo el pH de la disolución del polímero que forma la película de 6,0-7,5, preferentemente, 6,5-7,0. La cantidad de polímero entérico que forma la película de la masa total del gránulo es del 5-30%, preferentemente del 15-25%. El gránulo puede comprender el 20-40%, preferentemente, aproximadamente el 30% de sustancia de relleno muy poco soluble en agua, tal como hidrogenofosfato de calcio.

30 El aglutinante del gránulo recubierto con película entérica, según la presente invención, puede ser un polímero entérico, el pH de disolución del cual es 6,0-7,5, preferentemente, 6,5-7,0. La cantidad de aglutinante en el gránulo es del 2-5%, preferentemente el 3-4%.

35 El preparado, según la presente descripción, también puede ser un comprimido que comprende los gránulos con recubrimiento entérico descritos anteriormente, sobre los que se ha fabricado una película entérica. El comprimido fabricado para dicho preparado no comprende únicamente gránulos entéricos, sino también una sustancia de relleno adecuada para la compresión directa, tal como celulosa microcristalina, la cantidad de la cual en el comprimido es del 30-70%, preferentemente del 40-60%.

40 La dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende, preferentemente, 50-500 mg de sustancia que se une a acetaldehído; preferentemente, la cantidad de sustancia que se une a acetaldehído es de 50-300 mg, y de la forma más preferente, 100-200 mg.

La cantidad de compuesto que se libera en las condiciones del intestino grueso es, preferentemente, de 50-100 mg en una hora.

50 Cuando es necesario, la dosis se puede repetir en intervalos de 4 a 10 horas, preferentemente, a intervalos de 6 a 8 horas.

La composición del comprimido entérico, que comprende gránulos entéricos y se une a acetaldehído en la forma deseada, puede ser, por ejemplo, la siguiente:

55

Gránulos entéricos:	Sustancia que se une a acetaldehído	100 mg
	Sustancia de relleno, por ejemplo, hidrogenofosfato de calcio	30-50 mg
	Polímeros entéricos	40-60 mg
Comprimido entérico:	Gránulos entéricos	170-210 mg
	Celulosa microcristalina	170-210 mg
	Lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio y talco)	5-10 mg
	Polímeros entéricos	30-50 mg

Administración de composiciones que se unen a acetaldehído

El contenido de acetaldehído formado en la saliva como consecuencia del consumo de bebidas alcohólicas, el fumar

o por alguna otra razón, puede disminuir, de manera que, por ejemplo, en relación con el consumo de bebidas alcohólicas o el fumar, se coloca un preparado en la boca, por ejemplo, bajo el labio superior, que a una velocidad adecuada libera cisteína o un agente que se une a acetaldehído similar. En este caso, el contenido de acetaldehído en la saliva disminuye por encima del 20%, preferentemente por encima del 40%, de la forma más preferente, por encima del 60%, habitualmente entre el 60 y el 80% en comparación con un placebo. Por ejemplo, 100 mg de cisteína en el preparado son suficientes para tener el efecto deseado durante 4-5 horas. Cuando sea necesario, se coloca un nuevo preparado en la boca después de que se haya disuelto el anterior. Esto se repite siempre y cuando haya alcohol en la sangre.

De forma similar, el contenido de acetaldehído incrementado de forma local en el estómago como consecuencia del consumo de bebidas alcohólicas, se puede disminuir en más del 20%, preferentemente, por encima del 40%, de la forma más preferente, por encima del 60%, habitualmente del 60-80% en comparación con un placebo mediante el consumo, en relación con las bebidas alcohólicas, de una composición farmacéutica que libera un compuesto que se une a acetaldehído a una velocidad adecuada en el estómago.

Los preparados que se unen a acetaldehído y afectan a la boca, el estómago, y el intestino grueso se pueden utilizar de forma simultánea.

El contenido de acetaldehído formado a partir del etanol consumido o endógeno en el intestino grueso se puede disminuir por encima del 20%, preferentemente, por encima del 40%, de la forma más preferente, del 60-80% en comparación con un placebo mediante el consumo de un preparado que en el intestino grueso libera compuestos que se unen a acetaldehído a una velocidad adecuada.

A continuación, la presente invención se examina con la ayuda de ejemplos.

Ejemplo 1

Inmediatamente antes de consumir una bebida alcohólica, se unió a las encías bajo los labios superiores de nueve participantes en una prueba un placebo o un preparado que liberaba lentamente cisteína a una velocidad adecuada. La cantidad de cisteína en el preparado era de 100 mg. Durante 20 minutos, los participantes consumieron 0,8 g/kg de etanol en forma de una bebida que contenía el 10% en volumen de etanol. Durante los siguientes 320 minutos, se midió el contenido de acetaldehído en la saliva de las personas en la prueba a intervalos de 20 minutos. El contenido de acetaldehído de la saliva de los participantes que utilizaron el preparado que contenía cisteína fue 3-5 veces inferior que el de los participantes en el grupo de referencia durante todo el periodo de medición. Después de consumir alcohol, se puede eliminar aproximadamente el 66% del acetaldehído carcinogénico mediante la utilización de una composición farmacéutica que se une a acetaldehído. La figura 1 muestra el contenido de acetaldehído (Ach $\mu\text{mol/l}$) medido para la saliva de las personas en el grupo de control (•) y el grupo que utilizo el preparado, según la presente invención, (o), en función del tiempo (min).

Ejemplo 2

La composición farmacéutica colocada en la boca, que tiene un efecto local a largo plazo, se puede preparar y utilizar para disminuir el riesgo de cáncer causado por acetaldehído de la siguiente manera:

La composición de una cápsula colocada en la boca puede ser, por ejemplo, la siguiente:

Cisteína	100,0 mg
HPMC (Methocel K4M™)	30,0 mg
Carbómero (Carbopol 971 P NF™)	6,9 mg
Estearato de magnesio	1,4 mg

La cisteína, HPMC y carbómero se mezclan con precaución utilizando mezcladores utilizados generalmente en la industria farmacéutica. En la etapa final, también se añade estearato de magnesio a la mezcla actuando como lubricante del molde de máquina de compresión del comprimido. Los comprimidos (con un diámetro de 9 mm) se comprimen a partir de la mezcla en polvo utilizando máquinas convencionales para comprimidos.

El preparado se coloca en la boca en relación con el consumo de alcohol. Siempre y cuando haya alcohol en la sangre, se toma una nueva cápsula después de que se ha disuelto la anterior.

Ejemplo 3

El preparado farmacéutico de acción local prologada que se une a acetaldehído en el estómago se puede preparar y utilizar para disminuir el riesgo de cáncer causado por acetaldehído de la siguiente manera:

La composición relativa del preparado que se une de forma local a acetaldehído en el estómago puede ser, por ejemplo, la siguiente:

ES 2 370 811 T3

Cisteína	60	partes
Quitosano	10 - 40	partes
Hidrogenofosfato de calcio	0 - 30	partes

5 La mezcla en polvo se mezcla mediante mezcladores convencionales (tales como una batidora) que se utilizan en la industria de los fármacos. Después de esto, se forman gránulos a partir de la mezcla en polvo utilizando ácido acético al 2,5% como líquido de granulación. El líquido de granulación se puede añadir a la misma batidora. La masa en polvo húmeda se comprime a través de una placa filtrante o una placa perforada (siendo el diámetro de apertura de 2 mm). Los gránulos formados se secan y se criban. Se recupera una fracción del cribado de 1,2-1,7 mm que se dispensa en cápsulas de gelatina dura, de manera que la dosis de cisteína es de 100 mg.

10 Los comprimidos preparados anteriormente se ingieren para disminuir el riesgo de cáncer causado de forma local por acetaldehído en ocasiones que son favorables para el incremento del contenido de acetaldehído en el estómago, tal como en relación con el consumo de bebidas alcohólicas. La dosis se administra en intervalos de 4 a 6 horas siempre y cuando haya alcohol en la sangre.

15 Ejemplo 4

La composición farmacéutica que libera de forma prolongada sustancias que se unen a acetaldehído en el intestino grueso se puede preparar y utilizar para disminuir el riesgo de cáncer causado por el acetaldehído de la siguiente manera.

20 La composición del comprimido entérico, que comprende gránulos entéricos y se une a acetaldehído de la forma deseada, puede ser, por ejemplo, la siguiente:

Gránulos entéricos:	Cisteína	100 mg
	Hidrogenofosfato de calcio	40 mg
	Eudragit-S	5 mg
	Aqoat AS-HF	40 mg
Comprimido entérico:	Gránulos entéricos	185 mg
	Celulosa microcristalina	185 mg
	Estearato de magnesio	4 mg
	Talco	4 mg
	Aqoat AS-HF	40 mg

25 Se mezclan juntos la cisteína y el hidrogenofosfato de calcio que actúan como agentes de relleno. Se disuelve el Eudragit S en etanol (una solución al 20%) y la solución se utiliza para humedecer la mezcla en polvo. La masa húmeda se comprime en gránulos. Los gránulos secados se criban y se recubre una fracción de gránulos de 1,2-1,7 mm con Aqoat AS-HF. La composición de la solución de recubrimiento es la siguiente: 10% de Aqoat AS-HF, 3,5% de trietilcitrate, 3% de estearato de magnesio, y 83,5% de agua. Los gránulos recubiertos se mezclan con celulosa microcristalina (por ejemplo, Emcocel LP 200™) y, finalmente, se añaden los lubricantes a la mezcla: estearato de magnesio y talco. A continuación, la mezcla se comprime en comprimidos y, finalmente, se fabrica una película entérica sobre el comprimido de la misma manera que en los gránulos. En todas las etapas de la operación, se pueden utilizar mezcladores, granuladores, equipo de cribado, equipo de recubrimiento en película y máquinas de compresión de comprimidos, que se utilizan, en general, en la industria farmacéutica.

35 La composición preparada anteriormente se ingiere por vía oral en relación con el consumo de bebidas alcohólicas y la dosis se repite a intervalos de 4 a 6 horas siempre y cuando haya alcohol en la sangre.

40 Ejemplo 5

En la prueba, se inactivó el acetaldehído *in vitro* en el contenido del intestino utilizando el comprimido según la presente invención, el cual liberó lentamente cisteína. El preparado era un comprimido recubierto a compresión, siendo el material de recubrimiento del mismo un polisacárido, pectina, el cual se degrada bajo la influencia de microbios del intestino grueso. La composición del preparado utilizado en la prueba fue la siguiente:

45

L-cisteína	100 mg
Pectina	190 mg
Celulosa microcristalina	50 mg -
Hidroxipropil metilcelulosa	100 mg
50 Polivinil pirrolidona	42 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	2 mg

En la prueba participaron dos voluntarios y el contenido de sus intestinos se recogió con ayuda del medicamento de evacuación intestinal Colonsteril. El contenido de los intestinos obtenido (el excremento) se diluyó con agua destilada en una proporción de 1:1 para convertir el excremento en una forma que fuera más fácil de procesar y más soluble.

5 Después de esto, el contenido del intestino se dividió en cuatro partes (1-4) de 50 ml cada una. Se añadió etanol a las muestras, siendo de este modo su concentración final de 35 mM en cada muestra.

10 1ª muestra = control sin cisteína (contenía aditivos de comprimidos, por ejemplo, pectina)
2ª muestra = 100 mg de cisteína (es decir, un comprimido)
3ª muestra = 300 mg de cisteína (es decir, 3 comprimidos)
4ª muestra = 500 mg de cisteína (es decir, 5 comprimidos)

15 Las muestras se incubaron (es decir, se mantuvieron las condiciones en cuestión para provocar una reacción) a una temperatura de 37°C en un baño de agua (correspondiente a la temperatura del cuerpo humano), mezclando ligeramente todo el tiempo.

20 Se tomaron muestras de 500 µl de las muestras de excremento en intervalos, aproximadamente de 1 hora, para analizar las concentraciones de acetaldehído y etanol mediante cromatografía de gases. Estas muestras se tomaron durante un periodo de 600 minutos en total.

25 La figura 2 muestra el contenido de acetaldehído del intestino (µmol/l) en función del tiempo en una muestra de control, a la que no se había añadido preparado según la presente invención, y en tres muestras a las que se había añadido preparados que contenían 100, 300, y 500 mg de sustancia eficaz. Un comprimido de 100 mg de cisteína disminuyó la cantidad de acetaldehído en las muestras en un 51% en comparación con la muestra de control y los comprimidos de 300 mg y 500 mg en un 68% y 66%, respectivamente.

30 De este modo, la respuesta del contenido de acetaldehído en las muestras en una buena indicación de cómo el preparado, según la presente invención, disminuye de manera considerable el contenido de acetaldehído generado a partir de etanol bajo el efecto de microbios en el contenido del intestino. Las condiciones se correspondían perfectamente con las condiciones *in vivo*.

35 Es especialmente sorprendente que la sustancia eficaz, que contiene un grupo SH muy reactivo, reacciona en los jugos intestinales exactamente tal como se desea, es decir, la sustancia eficaz. Por ejemplo, no se consume de manera inútil en reacciones con los otros compuestos del contenido del intestino.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica con un efecto local y una velocidad de liberación regulada para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de boca, faringe, esófago, estómago o intestino grueso, para la utilización en relación con el fumar y/o en relación con el consumo de bebidas alcohólicas o alimentos que contienen alcohol, caracterizado porque contiene
- 10 - un compuesto que se une a acetaldehído seleccionado entre cisteína, N-acetilcisteína u otro derivado de cisteína y D-penicilamina, y
- 10 - un portador farmacéuticamente aceptable que regula la velocidad de liberación del compuesto que se une a acetaldehído en la boca, el estómago o el intestino grueso.
- 15 2. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de boca, faringe, esófago, estómago o intestino grueso, según la reivindicación 1, destinada para la unión local al acetaldehído en la saliva, el estómago o el intestino grueso.
- 20 3. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de boca, faringe, esófago, estómago o intestino grueso, según la reivindicación 1 ó 2, en la que el compuesto que se une a acetaldehído se selecciona entre D-cisteína y L-cisteína.
- 25 4. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de boca, faringe, esófago, estómago o intestino grueso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 50-500 mg, preferentemente, 50-300 mg, y de la forma más preferente, 100-200 mg de compuestos que se unen a acetaldehído por dosis individual o dosis unitaria.
- 30 5. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de boca, faringe, esófago, estómago o intestino grueso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el portador se selecciona de manera que la composición libera de forma selectiva dicho compuesto o compuestos que se unen a acetaldehído únicamente en las condiciones de la boca, el estómago o el intestino grueso.
- 35 6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de boca, faringe, esófago, estómago o intestino grueso mediante la unión local al acetaldehído en la saliva, en la que el portador comprende una o más sustancias seleccionadas del grupo de derivados de celulosa, quitosanos, alginatos, polietilenglicoles, carbómeros o derivados de carbómero y policarbófilos, preferentemente del grupo de metilcelulosa, (MC), hidroxipropil celulosa (HPC), e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), más preferentemente de derivados de hidroxipropil metilcelulosa y derivados de carbómeros, y en la que el portador controla la velocidad de liberación, de manera que las sustancias que se unen a acetaldehído se liberan a la saliva durante, como mínimo, 30 minutos en las condiciones de la boca.
- 40 7. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de boca, faringe, esófago, estómago o intestino grueso, según la reivindicación 6, en la que la cantidad total de polímeros es del 10-50%, preferentemente, el 15-40%, y de la forma más preferente, el 20-30% del peso.
- 45 8. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de boca, faringe, esófago, estómago o intestino grueso, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en la que se colocan una o más composiciones farmacéuticas en la boca y se sustituyen por una nueva en intervalos de 4 a 10 horas, preferentemente, 6 a 8 horas.
- 50 9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de estómago o intestino grueso mediante la unión local al acetaldehído en el estómago, en la que el portador comprende una o más sustancias que se seleccionan del grupo de varios quitosanos, alginatos, tales como alginato sódico, hidróxido de aluminio, carboximetilcelulosa sódica e hidrogenocarbonato de sodio, y en la que el portador controla la velocidad de liberación de la sustancia eficaz, de manera que las sustancias que se unen a acetaldehído se liberan al estómago durante 0,5 a 8 horas.
- 55 10. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de estómago o intestino grueso, según la reivindicación 9, que comprende el 10-30%, preferentemente, el 20% de hidrogenocarbonato de sodio del peso de los polímeros.
- 60 11. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de estómago o intestino grueso, según la reivindicación 9 ó 10, en la que la cantidad total de polímeros es del 10-50%, preferentemente, el 15-40%, y de la forma más preferente, el 20-30% del peso.
- 65 12. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de estómago o intestino grueso, según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende gránulos que contienen, como aglutinantes, polímeros entéricos, preferentemente derivados de metacrilato, el pH de la solución de los cuales es 6-7 y la

cantidad total del peso de la composición es del 2-5%, preferentemente, el 3-4%.

5 13. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de estómago o intestino grueso, según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, que es un preparado líquido que comprende alginato sódico, hidróxido de aluminio e hidrogenocarbonato de sodio, que comprende el 70-90%, preferentemente el 75-85% de agua, preferentemente, el 2-10%, de la forma más preferente el 5% de alginato sódico.

10 14. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de estómago o intestino grueso mediante la unión local al acetaldehído en el intestino grueso, en la que el portador está en forma del recubrimiento de un comprimido recubierto, comprendiendo el recubrimiento una o más sustancias seleccionadas del grupo de polímeros entéricos, que se hidrolizan en una solución con un valor de pH de 6,0-7,5, preferentemente 6,5-7,0, y la cantidad de los cuales en toda la masa del comprimido es del 5-20%, preferentemente del 10-15%, y en la que el portador controla la velocidad de liberación de la sustancia eficaz, de manera que no se libera hasta que está en las condiciones del intestino grueso durante 0,5 – 8 horas.

15 15. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de intestino grueso, según la reivindicación 14, en la que los aditivos farmacéuticos no hinchables, tales como hidrogenofosfato de calcio y/o celulosa microcristalina, se utilizan en el comprimido recubierto como sustancias de relleno, siendo su cantidad en el comprimido del 30-70%, preferentemente del 40-60%.

20 16. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de intestino grueso, según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, en la que los polímeros entéricos se seleccionan del grupo de acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC-AS), acetato ftalato de celulosa (CAP), copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo.

25 17. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de intestino grueso, según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, que está en forma de comprimidos o cápsulas monolíticos o con múltiples partículas, o gránulos como tales.

30 18. Composición para la utilización en la disminución del riesgo de contraer cáncer de estómago o intestino grueso, según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, que está en forma de comprimidos para unirse de forma local al acetaldehído producido por microbios a partir del etanol en la saliva, el estómago o el intestino grueso, en una forma no dañina mediante el consumo de dichas composiciones farmacéuticas en relación con el consumo de bebidas alcohólicas, para ingerirse a intervalos de 4 a 10 horas, preferentemente, a intervalos de 6 a 8 horas.

35

40

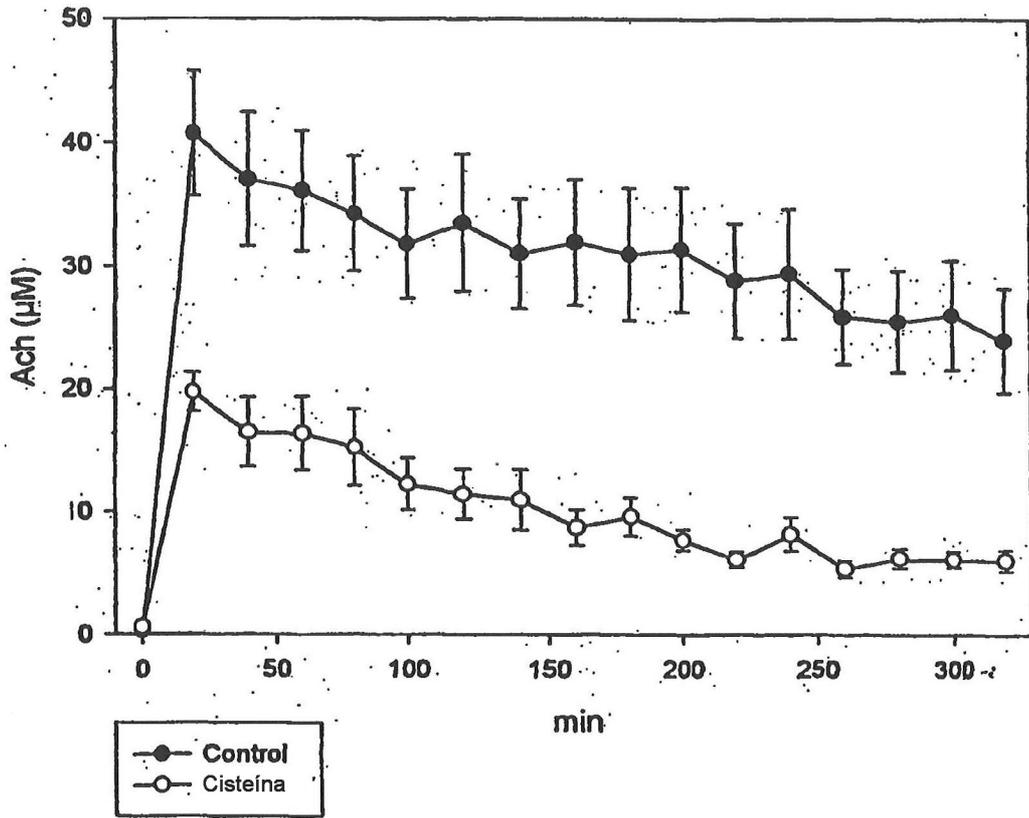


Fig. 1

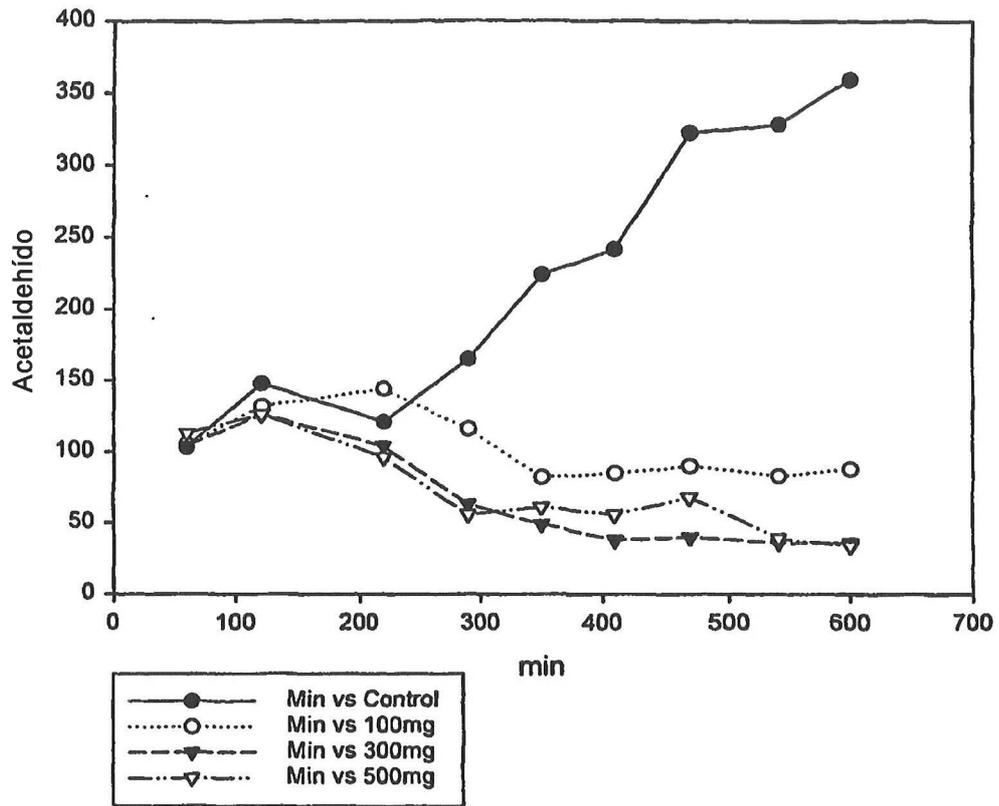


Fig. 2