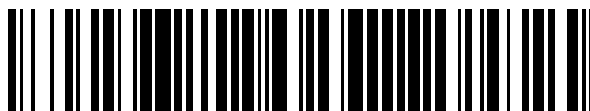


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 427**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 31/734** (2006.01)

**A61K 36/66** (2006.01)

**A61K 36/185** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04425213 .8**

96 Fecha de presentación: **25.03.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1468677**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

54 Título: **Un jarabe antirreflujo**

30 Prioridad:

**03.04.2003 IT RM20030154**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**10.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**10.12.2012**

73 Titular/es:

**D.M.G. ITALIA SRL (100.0%)  
VIA LAURENTINA KM 26,700  
00040 POMEZIA RM, IT**

72 Inventor/es:

**MERCURI, LUIGI**

74 Agente/Representante:

**MORGADES MANONELLES, Juan Antonio**

ES 2 392 427 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

Un jarabe antirreflujo

5 La presente invención se refiere al campo farmacéutico, y más exactamente se refiere a un dispositivo médico de acción mecánica que está preparado para el tratamiento del reflujo gástrico y está en la forma de un jarabe, conteniendo dicho jarabe aceites de silicona, alginatos de magnesio, carboxipolimetileno, compuestos de reepitelización y compuestos sedantes. Dicha composición médica es capaz de reducir los síntomas y los problemas  
10 cuya causa principal es el reflujo gástrico, como, por ejemplo: tos, pirosis (sensación de quemazón en el epigastrio con extensión ascendente hacia el esófago y la faringe), esofagitis, disfonías, flogosis rinofaríngeas, desepitelización y regurgitaciones; por otra parte, ejerce una acción coadyuvante en los procesos de reepitelización.

15 Un objeto de la presente invención es suministrar una composición en la forma de un jarabe que es capaz de reducir el reflujo gástrico, de limitar los daños causados por dicho reflujo de manera que se reduzca también su incidencia y de limitar el uso de compuestos farmacológicos con efectos secundarios no deseados.

20 La enfermedad por reflujo gastroesofágico (conocida como ERGE, por Enfermedad por Reflujo GastroEsofágico) es una patología que, por ejemplo, en Italia afecta a un tercio de la población total, de manera que está atrayendo crecientemente el interés de la comunidad científica.

25 La patogenia de la ERGE debe adscribirse a cambios en los mecanismos de defensa esofágicos junto con un aumento de la actividad de factores agresivos. Los mecanismos de defensa esofágicos consisten en la barrera antirreflujo, que controla los eventos y el volumen del material del reflujo, en el espacio luminal, lo que acorta el tiempo durante el cual el material del reflujo se mantiene en el interior del esófago, y en los factores de resistencia  
30 epitelial que son capaces de limitar el daño durante el contacto del ácido con la membrana mucosa. La función de barrera antirreflujo se deriva de un equilibrio anatómico-fisiológico óptimo. El reflujo patológico puede ser así un aspecto secundario de condiciones de reducción de la eficiencia en el mecanismo de contención suministrado por el esfínter esofágico inferior, del aumento de la presión intragástrica, de problemas en la movilidad gastroesofágica así como de otros factores de carácter neurohormonal o farmacológico. La presencia de hernia de hiato originada por deslizamiento puede aumentar el número de episodios así como la cantidad de material del reflujo.

35 El espacio se crea a través de peristaltismo primario y secundario, gracias al cual se hace posible el paso de saliva al esófago, con el efecto de bloqueo consiguiente, y la acción de limpieza procinética que lleva el material del reflujo de nuevo hacia el estómago.

40 Los daños por reflujo esofágico están limitados también por factores de resistencia, como, por ejemplo, la capa de mucosidad, la excreción de saliva y glandular acuosa y alcalina, así como por el epitelio con sus uniones intercelulares.

45 Independientemente del mecanismo patológico responsable existen condiciones que pueden favorecer la aparición de un reflujo gastroesofágico. Entre dichas condiciones se encuentran las siguientes: el hábito de tomar comidas abundantes, de tumbarse inmediatamente después de haber comido, de llevar ropas demasiado ajustadas en la cintura, de comer ciertos alimentos o de tomar bebidas alcohólicas y bebidas gaseosas, de fumar, y la condición de tener sobrepeso (que provoca un aumento de la presión abdominal). Por otra parte, algunas clases de fármacos, como los antagonistas del calcio, compuestos de teofilina, beta-2-agonistas y fármacos antiparkinsonianos muestran acciones de favorecimiento.

50 Los síntomas típicos de reflujo gastroesofágico son pirosis (sensación de quemazón en el epigastrio con extensión ascendente hacia el esófago y la faringe) y la regurgitación ácida que se siente como un líquido de sabor ácido y amargo. La ERGE puede producirse también con manifestaciones atípicas que pueden clasificarse en síntomas esofágicos y extraesofágicos.

55 Entre los primeros se encuentran la fagodinia (deglución dolorosa) y la disfagia (dificultad para deglutir). Entre los síntomas extraesofágicos atípicos se encuentran dolor torácico de tipo anginoso, laringitis crónica, tos crónica, neumonía recurrente, ronquera y lesiones dentales.

60 Cuando se establece un plan terapéutico para el tratamiento de la ERGE es adecuado tener presente que en aproximadamente el 50% de los casos dicha enfermedad se cronifica, de manera que es necesario individualizar un objetivo a corto plazo con el fin de resolver la fase aguda de la dolencia, y un objetivo a largo plazo para el tratamiento apropiado de la fase de mantenimiento (Ruggeri, D., 2002, Doctor, 15:10-15). En lo que se refiere al enfoque farmacológico, se emplean varios compuestos activos en el tratamiento del reflujo esofágico. Los fármacos empleados habitualmente varían entre los antiácidos y los compuestos antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, que se usan en el tratamiento de úlceras, y los de máxima especificidad como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los denominados compuestos procinéticos, que aceleran el efecto del vaciado estomacal por estimulación de la  
65 musculatura gástrica.

## ES 2 392 427 T3

El documento WO00/67.799 da a conocer composiciones que tienen propiedades mejoradas que comprenden un alginato, goma de xantano y/o una goma de carragenano, simeticona y bicarbonato de sodio con el fin de tratar el reflujo esofágico.

5 Un objeto de la presente invención es individualizar una composición contra el reflujo esofágico del tipo de acción mecánica, sin ningún efecto secundario no deseado.

Esto se ha conseguido proporcionando una composición en la forma de un jarabe cuyos componentes actúan a través de cinco mecanismos básicos:

10 - reducción de la tensión superficial de las burbujas de aire que se forman en el interior del estómago con el fin de limitar el número de burbujas y su acción propulsora;

15 - formación de una barrera en el nivel del esfínter cardiaco con el fin de evitar el reflujo y reducir la emisión de vapores ácidos;

- neutralización de los jugos y vapores gástricos;

20 - creación de una barrera protectora para el epitelio e inducción de procesos reparadores epiteliales;

- reducción de la tos.

25 Así se ha identificado una composición en la forma de un jarabe que contiene como componentes activos alginato de magnesio, dimeticona y/o simeticona, carboxipolimetileno (carbómero), dexpanthenol, óxido de cinc y compuestos capaces de reducir ligeramente el estímulo de la tos, como por ejemplo *Althaea officinalis*, *Papaver rhoeas* (amapola silvestre) y miel. Más en particular:

30 - el alginato de magnesio en contacto con el ácido en el estómago precipita en la forma de un gel de ácido algínico. Al mismo tiempo la reacción entre el bicarbonato y el ácido clorhídrico libera anhídrido carbónico que, al penetrar en la estructura reticular del gel, hace que este flote. De este modo se forma una masa flotante en la comida masticada que impide que retroceda hasta el nivel del esfínter cardiaco y bloquea así la regurgitación. Por otra parte también ejerce una acción de tamponamiento que neutraliza el reflujo ácido;

35 - la dimeticona (dimetilpolioxilano) y/o la simeticona (una mezcla de dimetilpolioxilanos) son compuestos de silicona que son inertes e hidrorrepelentes, en forma líquida, y son capaces de reducir la tensión superficial de las burbujas de aire que se forman durante los procesos digestivos, de manera que hacen que dichas burbujas experimenten coalescencia y, así, reducen la regurgitación y el reflujo;

40 - el carboxipolimetileno (carbómero) es un agente de aumento de la viscosidad que permite que el jarabe forme una barrera protectora para el epitelio facilitando así sus procesos regeneradores y/o reparadores que son inducidos por compuestos de reepitelización (dexpanthenol y óxido de cinc);

- el dexpanthenol en sí puede aumentar el peristaltismo gástrico, promoviendo así el vaciado del estómago;

45 - *Althaea officinalis*, *Papaver rhoeas* (amapola silvestre) y la miel, debido a sus propiedades emolientes, descongestivas y expectorantes, son capaces de reducir el estímulo de la tos.

50 En consecuencia, un objeto de la esta invención es un dispositivo médico que ejerce una acción mecánica esofágica antirreflujo, teniendo dicho dispositivo la siguiente composición en peso/volumen (g/l) por litro de jarabe:

Dimeticona y/o simeticona	3,3 - 9,9 g
Alginato de magnesio	22,5 - 67,5 g
Carboxipolimetileno (carbómero)	0,1 - 0,3 g
Dexpanthenol	0,5 - 1,5 g
Óxido de cinc	0,37 - 1,12 g
<i>Althaea officinalis</i>	12,5 - 37,5 g
<i>Papaver rhoeas</i> (amapola silvestre)	12,5 - 37,5 g
Miel	35 - 105 g

55 A dicha composición se le añaden también como agentes excipientes y conservantes: bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, metil-p-oxibenzoato de sodio, propil-p-oxibenzoato de sodio, eritrosina (E127), aromas y fructosa. Según una forma de realización preferida dicho dispositivo médico que ejerce una acción mecánica esofágica antirreflujo tiene la siguiente composición en peso/volumen (g/l) por litro de jarabe:

## ES 2 392 427 T3

Dimeticona y/o simeticona	6,6 g
Alginato de magnesio	45 g
Carboxipolimetileno (carbómero)	0,2 g
Dexpantenol	1 g
Óxido de cinc	0,75 g
Althaea officinalis (extracto líquido)	25 g
Papaver rhoeas (extracto líquido)	25 g
Miel	70 g
Bicarbonato de sodio	0,25 g
Hidróxido de sodio	0,66 g
Metil-p-oxibenzoato de sodio	1 g
Propil-p-oxibenzoato de sodio	0,5 g
Eritrosina (E127)	0,05 g
Aroma de granada	2,2 g
Aroma de viña fresa	0,22 g
Fructosa	300 g
Agua desionizada	c.s.p. 1 litro

Más particularmente dicho jarabe se prepara de acuerdo con las siguientes indicaciones:

5 La miel, el dexpantenol y la fructosa se disuelven a 30°C en un volumen de agua desionizada de 2/3 del volumen total; cuando la solubilización se ha completado, se añaden los otros componentes secuencialmente y se mantiene la solución en agitación mecánica continua de manera que se asegure la dispersión total de los componentes, de acuerdo con el orden siguiente:

- 10
- el carbómero
  - hidróxido de sodio
  - metil-p-oxibenzoato de sodio
  - propil-p-oxibenzoato de sodio
  - alginato de magnesio
- 15
- extracto líquido de Althaea officinalis
  - extracto líquido de Papaver rhoeas
  - óxido de cinc
  - dimeticona y/o simeticona
  - bicarbonato de sodio
  - eritrosina
- 20
- aromas

25 Cuando se alcanza una perfecta homogeneidad del producto, se verifica el volumen total para comprobar un valor de un litro, y en el caso de que sea inferior a un litro se añade más agua desionizada para ajustarlo al volumen. Por último, se verifica el valor del pH del producto, que debe estar en el intervalo de 8,3 a 8,4, y se ajusta su valor si fuera necesario añadiendo una solución al 10% de hidróxido de sodio, y se verifica también que el peso específico de la solución es de 1.145.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante se ha incluido únicamente para comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aun cuando la compilación de las referencias se ha elaborado con el mayor esmero, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- WO 00/67.799-A [0011]

10 **Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción**

- RUGGERI, D. *Doctor*, 2002, vol. 15, 10-15 [0010]

REIVINDICACIONES

1. Una composición antirreflujo esofágico en la forma de un jarabe que comprende medios para formar una barrera física en el nivel del esfínter cardiaco, **caracterizada porque** dicha composición comprende en peso/volumen (g/l) por litro de jarabe:

Dimeticona y/o simeticona	3,3 - 9,9 g
Alginato de magnesio	22,5 - 67,5 g
Carboxipolimetileno (carbómero)	0,1 - 0,3 g
Dexpantenol	0,5 - 1,5 g
Óxido de cinc	0,37 - 1,12 g
Althaea officinalis	12,5 - 37,5 g
Papaver rhoeas (amapola silvestre)	12,5 - 37,5 g
Miel	35 - 105 g

2. Una composición antirreflujo esofágico en la forma de jarabe según la reivindicación 1 **caracterizada porque** dicha composición comprende en peso/volumen (g/l) por litro de jarabe:

10

Dimeticona y/o simeticona	6,6 g
Alginato de magnesio	45 g
Carboxipolimetileno (carbómero)	0,2 g
Dexpantenol	1 g
Óxido de cinc	0,75 g
Althaea officinalis (extracto líquido)	25 g
Papaver rhoeas (extracto líquido)	25 g
Miel	70 g
Bicarbonato de sodio	0,25 g
Hidróxido de sodio	0,66 g
Metil-p-oxibenzoato de sodio	1 g
Propil-p-oxibenzoato de sodio	0,5 g
Eritrosina (E127)	0,05 g
Aroma de granada	2,2 g
Aroma de viña fresa	0,22 g
Fructosa	300 g
Agua desionizada	c.s.p. 1 litro