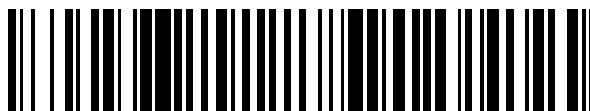


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 111**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/70** (2006.01)

**A61K 33/06** (2006.01)

**A61K 33/08** (2006.01)

**A61K 31/683** (2006.01)

**A61K 31/685** (2006.01)

**A61K 31/688** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2009 E 09736868 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 2344166**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de irritación gastrointestinal**

30 Prioridad:

**17.09.2008 EP 08425607**

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

**05.04.2013**

73 Titular/es:

**GIULIANI S.P.A. (100.0%)  
Via P. Palagi 2  
20129 Milano**

72 Inventor/es:

**BELLINIA, SALVATORE;  
MARTELLI, LAURA y  
MARTELLI, MARIO**

74 Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

**ES 2 400 111 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

Composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de irritación gastrointestinal

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un principio activo para el tratamiento de trastornos relacionados con irritación gastrointestinal tales como úlceras gástricas, úlceras duodenales, gastritis aguda, gastritis crónica sintomática, gastropatía relacionada con antiinflamatorios, esofagitis por reflujo, tal como principalmente sucralfato.
- 10 **[0002]** El sucralfato, que es un complejo de sulfato de sacarosa con hidróxido de aluminio, es decir, hexadeca- $\mu$ -hidroxitetraacosahidroxil[ $\mu_8$ -[1,3,4,6-tetra-O-sulfo- $\beta$ -D-fructofuranosil- $\alpha$ -D-glucopiranosido, tetraquis(hidrogenosulfato)8-]]hexadecaaluminio, es un principio activo conocido usado para el tratamiento de patologías relacionadas con irritación gastrointestinal, que incluyen aquellas que implican lesiones de la mucosa gástrica y úlceras que pueden producir hemorragias. Se indica particularmente en el caso de úlceras gástricas, úlceras duodenales, gastritis aguda, gastritis crónica sintomática, gastropatía relacionada con AINE (antiinflamatorios no esteroideos), esofagitis por reflujo.
- 15 **[0003]** Los irritantes fisiológicos propicios para estas patologías incluyen ácido gástrico, ácidos biliares, sus sales y pepsina. El sucralfato puede contrarrestar irritantes intestinales tales como ácidos biliares y sales [Tanghøj H y col. Gastroenterology. 1985; 88: 1699], diversos pepsinógenos [Samloff IM Am. J. Med. 1985; 79 (2c): 15-18] y los efectos de acidez gástrica, haciendo que el epitelio sea resistente al ácido [Orlando RC. Gastroenterology. 1987; 93: 352-61]. Estos efectos se consiguen mejor si el sucralfato se consume en una forma farmacéutica que permita la máxima dispersión del principio activo en todo el sistema gástrico dentro del tiempo más corto. El sucralfato es consumido por vía oral, siendo la forma farmacéutica preparada para la apropiada dispersión en una formulación líquida que pasa dentro de la cavidad bucal: por tanto, es esencial que la preparación tenga buena palatabilidad. Sin embargo, cuando el sucralfato se dispersa en cualquier vehículo presenta una sensación desagradable en la cavidad bucal similar a un polvo seco que se adhiere a la lengua en el caso de un polvo sólido dispersado, o una sensación astringente, especialmente en el caso de geles húmedos.
- 20 **[0004]** Este defecto produce una grave falta de cumplimiento por los individuos tratados, tal como para comprometer el consumo regular y de ahí la eficacia de la terapia.
- 25 **[0005]** Según la presente invención se ha encontrado sorprendentemente que el sucralfato, en cualquier formulación farmacéutica considerada adecuada para su uso oral, adquiere una mejora de la palatabilidad considerable, es decir, sin el efecto de lengua seca o astringente, cuando se formula en presencia de fosfolípidos.
- 30 **[0006]** Según la presente invención también se ha encontrado sorprendentemente que el sucralfato, cuando se formula de este modo con fosfolípidos para uso oral, puede realizar su actividad farmacológica de una manera potenciada según un patrón sinérgico. Esto permite, entre otras cosas, que se produzca el mismo efecto terapéutico usando una menor dosis del principio activo de sucralfato que en la técnica conocida.
- 35 **[0007]** Se sabe que los fosfolípidos son protectores de la mucosa esofágica, especialmente en reflujo de ácido biliar [Gabor E. y col. World J. Gastroenterol. 2006; 12(2): 271-279], y para potenciar la actividad terapéutica de AINE (antiinflamatorios no esteroideos) y reducir sus efectos como irritantes gástricos (documentos PCT/US97/16994 o WO 98/13073), pero su uso no está asociado al sucralfato.
- 40 **[0008]** Por tanto, su palatabilidad y efecto anti-astringencia sobre el sucralfato, además de la actividad farmacológica sinérgicamente potenciada, en comparación con el sucralfato solo, es nuevo y no es predecible de la técnica anterior.
- 45 **[0009]** Lo anterior puede aplicarse a otros principios activos, análogos a sucralfato, para tratar trastornos de irritación gastrointestinal tales como  $Al(OH)_3$ ,  $Mg(OH)_2$ ,  $MgO$ , magaldrato, como tales o en una mezcla.
- 50 **[0010]** La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende sucralfato como principio activo para el tratamiento de trastornos de irritación gastrointestinal tales como úlceras gástricas, úlceras duodenales, gastritis aguda, gastritis crónica sintomática, gastropatía relacionada con antiinflamatorios, esofagitis por reflujo, caracterizada por comprender uno o más fosfolípidos.
- 55 **[0011]** La presente invención también se refiere al uso de fosfolípidos en combinación con sucralfato para mejorar su palatabilidad y para contrarrestar su efecto de secado de la lengua y astringente, cuando se administra por vía oral.
- 60 **[0012]** La presente invención también se refiere al uso de fosfolípidos en combinación con sucralfato para la preparación de una composición que va a administrarse por vía oral para el tratamiento de trastornos de irritación gastrointestinal y para mejorar sinérgicamente su efecto antiulceroso.
- 65

**[0013]** Dichos fosfolípidos se eligen preferentemente de los siguientes: fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, dipalmitoilfosfatidilcolina, lisofosfolípidos, fosfolípidos de ión bipolar, esfingomielinas o mezclas de los mismos.

5 **[0014]** Fosfolípidos adicionales adecuados para la invención son dilinoleoilfosfatidilcolina (DLL-PC), fosfolípidos derivados de huevos (PC de huevos) o de la leche.

10 **[0015]** En la composición de la invención se prefieren altas concentraciones de fosfolípidos polares, es decir, fosfolípidos sustancialmente insolubles en acetona (véanse, por ejemplo, Lecithin-Properties and Applications, página 9. Lucas Meyer (GmbH y Co) Ausschläger Elbdeich 62 D-2000 Hamburgo 26; Form and function of phospholipids Ed. G. B. Ansell, R. M. C. Dawson y J. M. Hawthorne, Elsevier-Amsterdam-London-New York 1973, página 45).

15 **[0016]** Una composición según la invención contiene preferentemente sucralfato y fosfolípidos en una relación de peso de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:20.

**[0017]** Una composición según la invención contiene más preferentemente sucralfato y fosfolípidos en una relación de peso de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2.

20 **[0018]** Una composición según la invención contiene incluso más preferentemente sucralfato y fosfolípidos en una relación de peso de 1:1.

25 **[0019]** En una realización de la invención, dichos fosfolípidos están en mezcla con ácidos grasos, preferentemente insaturados y poliinsaturados. Preferentemente, los ácidos grasos mono- y poliinsaturados están presentes en una cantidad superior al 10% de los ácidos grasos totales.

**[0020]** En particular se proporciona una combinación de sucralfato con fosfolípidos polares, caracterizada por un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados de, por ejemplo, entre el 62 y el 80%.

30 **[0021]** Una composición de la invención también puede comprender fosfolípidos sintéticos u otros lípidos tales como triglicéridos.

35 **[0022]** Fosfolípidos adecuados para una composición de la invención también son mezclas presentes en productos comerciales tales como EPICURON 130™, que tiene un grado de insolubilidad en acetona superior al 97% y que, por tanto, es polar, que comprende del 30 al 35% en peso de fosfatidilcolina, del 15 al 20% en peso de fosfatidiletanolamina y del 8 al 13% en peso de fosfatidilinositol.

40 **[0023]** Otro producto comercial adecuado que comprende una mezcla de fosfolípidos con 60-68% de ácidos grasos poliinsaturados es, por ejemplo, Essentiale Forte N™.

45 **[0024]** Una composición de la invención también puede comprender sustancias adicionales con actividad antiácido tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, MgO, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, magaldratos, simeticona, sales de ácido algínico que permiten la formación de espumas gelatinosas, quitinas hidrolizadas o no hidrolizadas, polímeros de sacáridos tales como glucomanos o PEG, cimetidina y bloqueantes de H<sub>2</sub> similares, misoprostol e inhibidores de la bomba de protones (IBP). Principios activos que aumentan el tono del esfínter esofágico y aceleran el vaciamiento gástrico también puede añadirse a la composición de la invención, siendo éstas condiciones que pueden reducir el contacto entre la mucosa esofágica y los irritantes gástricos.

50 **[0025]** La composición para uso oral de la invención se prepara en una forma farmacéutica adecuada tal como un polvo sólido, o un gel o en forma líquida.

55 **[0026]** Finalmente, la composición de la invención puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables tales como disolventes, dispersantes, antioxidantes, vehículos, recubrimientos.

**[0027]** Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar de ningún modo su alcance.

Ejemplos de formulaciones

60 Ejemplo 1

**[0028]**

Sucralfato	2 g
EPICURON 130	2 g

## ES 2 400 111 T3

Sorbitol 70%	2 g
Benzoato de sodio	0,02 g
Metilparabeno	0,0206 g
Propilparabeno	0,0024 g
Aspartamo	0,02 g
Aroma	0,015 g
Agua	c.s.p. hasta 10 ml

### Ejemplo 2

Suspensión líquida (para 1 dosis) que contiene:

5

#### **[0029]**

Sucralfato	1,0 g
Magaldrato	0,5 g
EPICURON 130	2,0 g
Aroma de manzana	0,015 g
Aspartamo	0,02 g
Agua	15 ml

**[0030]** Esta composición puede dispersarse en zumos de frutas u otras bebidas.

10

### Ejemplo 3

Suspensión líquida (para 1 dosis) que contiene:

15

#### **[0031]**

Sucralfato	1,0 g
EPICURON 130	2,0 g
Aroma de manzana	0,015 g
Aspartamo	0,02 g
Mg(OH) <sub>2</sub>	0,3 g
Agua	15 ml

**[0032]** Esta composición puede dispersarse en zumos de frutas u otras bebidas.

20

### Ejemplo 4

Suspensión líquida (para 1 dosis) que contiene:

25

#### **[0033]**

Sucralfato	0,5 g
EPICURON 130	0,8 g
Ca(CO) <sub>3</sub>	0,2 g
Alginato de K	1,0 g
Carbonato de Mg básico	0,3 g
Agua	0,25 g
Agente de suspensión PEG 4000	0,3 g
Aromas y edulcorantes	c.s.p.

**[0034]** Esta composición puede dispersarse en zumos de frutas u otras bebidas.

Ejemplo 5

5 Suspensión líquida (para 1 dosis) que contiene:

**[0035]**

MgO	0,3 g
EPICURON 130	1,0 g
Aroma de manzana	0,015 g
Aspartamo	0,02 g
Agua	15 ml

10 **[0036]** Esta composición puede dispersarse en zumos de frutas u otras bebidas.

Ejemplo 6

15 Suspensión líquida (para una dosis) que contiene:

**[0037]**

Magaldrato	0,4 g
EPICURON 130	1,0 g
Aroma de manzana	0,015 g
Aspartamo	0,02 g
Agua	15 ml

20 **[0038]** Esta composición puede dispersarse en zumos de frutas u otras bebidas.

Ejemplo 7

Suspensión líquida (para una dosis) que contiene:

25 **[0039]**

Al(OH) <sub>3</sub>	0,3 g
EPICURON 130	1,0 g
Aroma de manzana	0,015 g
Aspartamo	0,02 g
Agua	15 ml

**[0040]** Los siguientes ejemplos ilustran el uso experimental *in vivo* de las composiciones de la invención sin limitar de ningún modo su alcance.

30 **[0041]** El producto comercial EPICURON 130™ citado en el presente documento comprende del 30 al 35% en peso de fosfatidilcolina, del 15 al 20% en peso de fosfatidiletanolamina y del 8 al 13% en peso de fosfatidilinositol. La actividad de composiciones de sucralfato + EPICURON 130 se probó en modelos de úlceras inducidas por etanol, AINE (ácido acetilsalicílico o aspirina) o *Helicobacter pylori* (HP), tanto como un tratamiento preventivo como un  
35 tratamiento para la lesión gástrica real. Además, la actividad de las composiciones de sucralfato + EPICURON 130 se probó en regurgitación gastroesofágica.

Ejemplo 8: Lesiones inducidas por un AINE (ácido acetilsalicílico)

40 **[0042]** Se dejó que ratas que pesaban 205-215 g ayunaran durante la noche. Al día siguiente se administró una dosis de sucralfato (300 mg/kg suspendidos en solución salina) y una dosis de la composición de la invención que comprende sucralfato y EPICURON 130 en una relación de peso mutua de 1:1 (300 mg/kg suspendidos en solución salina) por sonda nasogástrica una hora antes de la inducción de úlcera por administración de ácido acetilsalicílico

(150 mg/kg). El efecto citoprotector se evaluó 4 horas después de la administración del ácido acetilsalicílico. Mientras que el sucralfato previno al 50% la formación de úlcera gástrica (en relación con un control, tratado con solución salina), el sucralfato + EPICURON 130 fue 1,8-1,9 veces más activo, previniendo la formación de úlcera hasta el 90-95%. La evaluación del porcentaje de reparación de úlceras se llevó a cabo con el procedimiento descrito por Pozzoli C. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2007, 374, 283-291.

Ejemplo 9

**[0043]** Se realizó un segundo experimento según Hardin CK [Am. Surg. 1987; 53(7):373-6] por el cual se administró aspirina (150 mg/kg) seguida, después de 5 minutos, de sucralfato (300 mg/kg suspendidos en solución salina) y sucralfato + EPICURON 130 en una relación 1:1 (300 mg/kg suspendidos en solución salina). Después de 4 horas se evaluó la lesión gástrica residual por el mismo procedimiento anteriormente mencionado. En este caso, la reparación de úlcera gástrica efectuada por el sucralfato fue igual al 30-35%, mientras que el sucralfato + EPICURON 130 condujo a la reparación de aproximadamente el 75-85% de la propia úlcera.

**[0044]** Se mostró que el sucralfato y el sucralfato + EPICURON 130 eran menos eficaces en reparar la úlcera que en prevenir su formación, confirmando los resultados de Hardin CK [Am. Surg. 1987; 53(7):373-6], aunque el sucralfato + EPICURON 130 fue 2,5-2,8 más eficaz que el sucralfato solo.

Ejemplo 10: Lesiones inducidas por etanol

**[0045]** La secuencia de operación fue idéntica a la anteriormente mencionada y las cantidades de principios activos usadas también fueron idénticas.

**[0046]** En este experimento se administraron sucralfato y sucralfato + EPICURON 130 por sonda nasogástrica 15 minutos antes de la administración de etanol absoluto (1 ml/rata). La evaluación de la protección efectuada por el sucralfato y el sucralfato + EPICURON 130 se realizó 1 hora después de la administración del etanol. Los resultados mostraron que el sucralfato previno al 50% la formación de úlcera mientras que el sucralfato (300 mg/kg) + EPICURON 130 en una relación 1: 1 (300 mg/kg) fue 1,6-1,7 veces más activo, previniendo la formación de úlcera hasta el 80-85%.

**[0047]** Un ejemplo de una prueba clínica se facilita en lo sucesivo.

Ejemplo 11: Actividad de sucralfato + EPICURON 130 en una relación 1:1 en úlceras inducidas por *Helicobacter pylori* (evaluación cualitativa)

**[0048]** Los resultados obtenidos con ratas (véase anteriormente) se usaron para evaluar los efectos de la preparación de sucralfato + EPICURON 130 en una relación 1:1 en úlceras inducidas por *Helicobacter pylori* (HP) en seres humanos.

**[0049]** Cinco voluntarios, que fueron portadores de la infección por HP, se sometieron a gastroscopia (después de dar su consentimiento informado) con el fin de evaluar la afección de la irritación gastrointestinal antes de someterse a todas las otras terapias de erradicación. Después de 1 semana, habiendo consumido 2 g de la preparación de sucralfato + EPICURON 130 en una relación 1:1 dos veces al día (por la mañana y por la noche antes de acostarse), la gastroscopia se repitió y se comparó con la previa.

**[0050]** Los resultados mostraron una mejora evidente en la afección de la mucosa gástrica en los 5 casos evaluados. La evaluación cualitativa subjetiva de bienestar por los voluntarios individuales después de consumir sucralfato + EPICURON 130 en una relación 1:1 también fue positiva, confirmándose así los resultados de la gastroscopia.

Ejemplo 12

**[0051]** La composición del Ejemplo 1 anterior se probó en reflujo gastroesofágico.

**[0052]** Cinco voluntarios que presentaron síntomas de enfermedad de reflujo gastroesofágico y que habían usado otras preparaciones similares probaron la composición del Ejemplo 1 anterior y evaluaron el grado al que se aliviaron la rojez de la garganta y la irritación.

**[0053]** También se juzgaron la palatabilidad de la preparación y el grado de bienestar.

**[0054]** Los resultados mostraron:

- 1) desaparición casi completa o completa de la rojez de la garganta,
- 2) la palatabilidad fue, textualmente: "mejor que la de otras preparaciones previamente probadas",
- 3) alivio casi completo de la irritación gastrointestinal (ardor de estómago, sensación de pesadez posprandial)

en la plazo de 10 minutos desde el consumo de la preparación.

Comparación de la palatabilidad entre sucralfato y sucralfato + EPICURON 130 (1:1)

5 **[0055]** Se preguntó a siete voluntarios que seleccionaran el producto más sabroso comparando gel de sucralfato (Gastrogel™) y una composición de la invención que comprendía sucralfato + EPICURON 130 (1:1)

**[0056]** Los resultados se resumen en la Tabla A:

10

Tabla A

	voluntario	edad	Composición seleccionada
1	G.M.	30	sucralfato + EPICURON 130 (1:1)
2	S.B.	39	sucralfato + EPICURON 130 (1:1)
3	L.S.	60	sucralfato + EPICURON 130 (1:1)
4	L.M.	33	sucralfato + EPICURON 130 (1:1)
5	L.G.	71	sucralfato + EPICURON 130 (1:1)
6	M.S.	64	sucralfato + EPICURON 130 (1:1)
7	F.T.	72	sucralfato + EPICURON 130 (1:1)

**[0057]** Por tanto, todos los voluntarios prefirieron el producto de sucralfato + EPICURON 130 (1:1) de la invención.

15 **[0058]** Como una integración a los Ejemplos 8 a 10 precedentes, los siguientes otros Ejemplos 13 a 15 se refieren a la misma comparación de actividades determinadas como se informa anteriormente, pero adicionalmente informan la actividad determinada después de la administración de EPICURON 130 solo.

20 **[0059]** Debe observarse que en los Ejemplos 8 a 10 precedentes y en los siguientes Ejemplos 13 a 15 la dosis administrada de la composición de la invención, que comprende sucralfato y EPICURON 130 en una relación de peso mutua de 1:1 correspondiente a un total de 300 mg/kg suspendidos en solución salina, incluye 150 mg/kg de sucralfato + 150 mg/kg de EPICURON 130, por tanto la mitad de la cantidad de cada componente en comparación con cuando se administra solo.

Ejemplo 13: Prevención de lesiones inducidas por AINE (ácido acetilsalicílico)

25

**[0060]** Se usaron 6 ratas que pesaban 205-215 g para cada prueba. Estas ratas se mantuvieron en condiciones de ayunas durante la noche. Al día siguiente se administró una dosis de sucralfato sola, o EPICURON 130 solo o sucralfato + EPICURON 130 (en una relación de peso 1:1), todos en una cantidad de 300 mg/kg, suspendidos en 2 ml de solución salina, por sonda nasogástrica una hora antes de la inducción de úlcera por administración de ácido acetilsalicílico (150 mg/kg - 1 ml en solución salina). El efecto citoprotector se evaluó 4 horas después de la administración del ácido acetilsalicílico mediante el procedimiento descrito por Pozzoli C. y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2007, 374, 283-291.

30

**[0061]** El control se trató con una dosis de 2 ml de solución salina.

35

**[0062]** El sucralfato previno al 50% la formación de úlceras, EPICURON 130 al 20-25% y el sucralfato + EPICURON 130 al 90-95%. Aunque la composición de la invención incluyó la mitad de la cantidad de cada componente, la actividad demostrada fue 1,3-1,4 veces mayor que la suma de las actividades de los componentes individuales.

40

Ejemplo 14: Reparación de lesiones inducidas por AINE (ácido acetilsalicílico)

**[0063]** Las condiciones experimentales fueron como antes.

45

**[0064]** Este experimento se realizó según Hardin C.K. Ann. Surg. 1987, 53(7), 373-376.

**[0065]** El ácido acetilsalicílico se administró primero por sonda nasogástrica (150 mg/kg en 1 ml de solución salina) seguido, después de 5 minutos, de administración de sucralfato solo o EPICURON 130 solo, o sucralfato + EPICURON 130 en una relación de peso 1:1 (todas las administraciones fueron en una cantidad de 300 mg/kg suspendidos en 2 ml de solución salina).

50

**[0066]** La solución salina formó el control.

**[0067]** Después de 4 horas, la lesión gástrica residual se evaluó por el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente.

5 **[0068]** En comparación con el control, la reparación de la lesión efectuada por el sucralfato fue del 30-35%, 15-20% por EPICURON 130 y 75-85% por sucralfato + EPICURON 130. Aunque la composición de la invención incluyó la mitad de la cantidad de cada componente, la actividad demostrada fue 1,5-1,7 veces mayor que la suma de las actividades de los componentes individuales.

10 **[0069]** El sucralfato, EPICURON 130 y sucralfato + EPICURON 130 demostraron ser menos activos en reparar úlceras que en su prevención, confirmándose así los resultados de Hardin (véase anteriormente).

Ejemplo 15: Prevención de úlceras inducidas por etanol

15 **[0070]** La secuencia de operación fue idéntica a la anteriormente mencionada y las cantidades de principios activos usadas para la prueba fueron las mismas.

20 **[0071]** Sucralfato, EPICURON 130 y sucralfato + EPICURON 130 (en una relación de peso 1:1) se administraron por sonda nasogástrica 15 minutos antes de la administración de etanol absoluto en una cantidad de 1 ml/rata. La evaluación de la actividad protectora empezó 1 hora después de la administración del etanol. Los resultados mostraron que la reparación de lesiones inducidas por etanol efectuada por el sucralfato fue 45-50%, 22-25% por EPICURON 130 y 80-85% por sucralfato + EPICURON 130.

25 **[0072]** Aunque la composición de la invención incluyó la mitad de la cantidad de cada compuesto, demostró una actividad 1,1-1,2 veces mayor que la suma de las actividades de los componentes individuales.



**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Composición farmacéutica que comprende sucralfato como principio activo para el tratamiento de trastornos de irritación gastrointestinal tales como úlceras gástricas, úlceras duodenales, gastritis aguda, gastritis crónica sintomática, gastropatía relacionada con antiinflamatorios, esofagitis por reflujo, **caracterizada por que** comprende uno o más fosfolípidos.
- 10 **2.** Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** comprende una o más sustancias adicionales con actividad antiácido elegidas de:  $Al(OH)_3$ ,  $Mg(OH)_2$ ,  $MgO$ , magaldrato, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, simeticona, sales de ácido algínico que permiten la formación de espumas gelatinosas, quitinas hidrolizadas o no hidrolizadas, polímeros de sacáridos, glucomananos, PEG, cimetidina y bloqueantes de  $H_2$  similares, misoprostol e inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- 15 **3.** Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dichos fosfolípidos se eligen de los siguientes: fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, dipalmitoilfosfatidilcolina, lisofosfolípidos, fosfolípidos de ión bipolar, esfingomielinas o mezclas de los mismos.
- 20 **4.** Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dichos fosfolípidos son polares.
- 5.** Composición según la reivindicación 4, **caracterizada por que** dichos fosfolípidos polares tienen un grado de insolubilidad en acetona superior al 97%.
- 25 **6.** Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** dichos fosfolípidos están en mezcla con ácidos grasos.
- 7.** Composición según la reivindicación 6, **caracterizada por que** dichos fosfolípidos están en mezcla con ácidos grasos poliinsaturados.
- 30 **8.** Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** contiene sucralfato y fosfolípidos en una relación de peso de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:20.
- 9.** Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** contiene sucralfato y fosfolípidos en una relación de peso de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2.
- 35 **10.** Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por que** contiene sucralfato y fosfolípidos en una relación de peso de 1:1.
- 40 **11.** Uso de sucralfato en combinación con fosfolípidos para la preparación de una composición para ser administrada por vía oral para el tratamiento de trastornos de irritación gastrointestinal tales como úlceras gástricas, úlceras duodenales, gastritis aguda, gastritis crónica sintomática, gastropatía relacionada con antiinflamatorios, esofagitis por reflujo, para mejorar la palatabilidad.
- 45 **12.** Uso según la reivindicación 11, **caracterizado por que** se utiliza sucralfato con una o más sustancias adicionales con actividad antiácido elegidas de  $Al(OH)_3$ ,  $Mg(OH)_2$ ,  $MgO$ , magaldrato, carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, simeticona, sales de ácido algínico que permiten la formación de espumas gelatinosas, quitinas hidrolizadas o no hidrolizadas, polímeros de sacáridos, glucomananos, PEG, cimetidina y bloqueantes de  $H_2$  similares, misoprostol e inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- 50 **13.** Uso según la reivindicación 11, en el que dicha composición va a administrarse por vía oral para el tratamiento de trastornos de irritación gastrointestinal y para mejorar sinérgicamente la actividad antiulcerosa del sucralfato.
- 55 **14.** Uso según la reivindicación 11, **caracterizado por que** dichos fosfolípidos se eligen de los siguientes: fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, dipalmitoilfosfatidilcolina, lisofosfolípidos, fosfolípidos de ión bipolar, esfingomielinas o mezclas de los mismos.
- 15.** Uso según la reivindicación 11, **caracterizado por que** dichos fosfolípidos son polares.
- 60 **16.** Uso según la reivindicación 15, **caracterizado por que** dichos fosfolípidos tienen un grado de insolubilidad en acetona superior al 97%.
- 17.** Uso según la reivindicación 11, **caracterizado por** mezclar sucralfato y fosfolípidos en una relación de peso de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:20.
- 65 **18.** Uso según la reivindicación 11, **caracterizado por** mezclar sucralfato y fosfolípidos en una relación de peso de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2.

19. Uso según la reivindicación 11, **caracterizado por** mezclar sucralfato y fosfolípidos en una relación de peso de 1:1.