

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 729**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61K 31/20** (2006.01)

**A61K 31/23** (2006.01)

**A61K 36/8962** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61K 36/9066** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2010 E 10724102 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2564840**

54 Título: **Composiciones para el alivio sintomático del dolor de estómago o reflujo gastroesofágico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.03.2015**

73 Titular/es:

**GAGO DE SANTOS, ÁNGEL MANUEL (100.0%)**  
**C/ Gavilanes 1 B1, P1, Ático**  
**28035 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**GAGO DE SANTOS, ÁNGEL MANUEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 530 729 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

Composiciones para el alivio sintomático del dolor de estómago o reflujo gastroesofágico

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a unas nuevas composiciones útiles para aliviar los síntomas de lo que comúnmente se denomina acidez de estómago, ardor de estómago o, más técnicamente, reflujo esofágico (término muy genérico que agrupa gran cantidad de síntomas).

10

**Antecedentes de la invención**

El término comúnmente conocido como ardor o acidez de estómago crónico suele ser la manifestación más común de una condición clínica denominada reflujo esofágico o, en sus siglas inglesas, GERD o GORD (Gastro Esophageal Reflux Disease o Gastro-Oesophageal Reflux Disease). El GERD se caracteriza, entre otros, por una serie de síntomas como ardor de estómago, indigestión crónica (dispepsia), pirosis, hinchazón y dolor abdominal, dolor epigástrico, náuseas, regurgitación, sensación de saciedad prematura, tos ácida, vómitos e indigestión por gases.

15

El GERD es una enfermedad que consiste principalmente en el reflujo anormal de los contenidos gástricos hacia el esófago a través del esfínter esofágico inferior (EEI). El EEI es la parte final del esófago en su unión con el estómago. Funcionalmente es el encargado de mantener la presión esofágica a ese nivel, mayor que la presión intragástrica, impidiendo el paso de contenido gástrico en sentido inverso. El EEI es proclive a relajarse de forma intermitente. Cuando esto ocurre, se pierde la barrera física que separa ambos órganos, y el fluido estomacal puede volver a pasar al esófago. Se cree que el reflujo se debe a un mayor número de relajaciones del EEI permitiendo que el contenido gástrico vuelva al esófago de forma reiterada. El contenido gástrico es de pH ácido por lo cual produce la sensación de *ardor epigástrico* (en la boca del estómago) y si llega a la garganta o boca, tiene un sabor ácido y amargo, síntoma que se denomina pirosis. El ardor y la pirosis son síntomas comunes, pero no necesariamente significan la existencia de una GERD. Sólo cuando estos síntomas son reiterativos puede ser considerado el GERD. Cualquier persona puede presentarlo.

20

25

30

El término "enfermedad por reflujo gastroesofágico" o "GERD" se usa en este documento como la manifestación de alguno de los síntomas arriba mencionados, de acuerdo con la definición de Van Heerwarden, M. A., Smout A. J. P. M., 2000; *Diagnosis of reflux disease*. Baillière's Clin. Gastroenterol.14, pp.759-774. Esto incluye todas las formas y manifestaciones de GERD, incluyendo GERD erosivo o no erosivo, ardor de estómago y todos los demás síntomas asociados con el término general GERD. El GERD, en todas sus manifestaciones y derivaciones, es la enfermedad más prevalente en el sistema digestivo superior en la actualidad, siendo altamente prevalente en el mundo occidental. En EEUU se estima que al menos 30 millones de pacientes al año sufren alguna de las formas de GERD arriba mencionadas, con un aumento anual muy significativo. Un 7 % de los americanos sufren de ardor de estómago cada día, y un 14% al menos una vez por semana. Otras estimaciones sugieren que alrededor del 20% de la población de EEUU sufre estos síntomas. La mayor incidencia se da en adultos de más de 40 años.<sup>1</sup>

35

40

Existen en la actualidad en la literatura algunas composiciones para el tratamiento del GERD, tales como las descritas en los siguientes documentos:

45

El documento US2009208588 (A1) describe el uso de un suplemento dietético compuesto de azúcares esenciales y miel como alternativas naturales a los medicamentos para el tratamiento del GERD, en especial los inhibidores de protones.

50

La publicación internacional WO2009113594 (A1) describe el uso de mezclas de ácido glutámico y arginina, o sus derivados, en la profilaxis y alivio de desórdenes gastrointestinales. Estas mezclas parecen ser especialmente efectivas en desórdenes del tracto digestivo superior, y en particular dispepsia, pesadez de estómago, ardor de estómago y reflujo gastroesofágico o GERD.

50

55

El documento KR20090048393 (A) describe el uso de un grupo específico de polisacáridos para reducir los síntomas del ardor de estómago y reflujo gastroesofágico. De entre estos polisacáridos, se mencionan, entre otros, los galactomananos y glucomanos, con una alta capacidad de hidratación, alta viscosidad y gran estabilidad a pH bajo.

55

60

La publicación internacional WO2008091170 (A1) describe una matriz que contiene una preparación oral de butirato de sodio protegido en una matriz de triglicéridos y extracto de *Yucca Schidigeri*, para el tratamiento y profilaxis de enfermedades inflamatorias del intestino grueso y el cáncer colorrectal.

60

Sin embargo, ninguna de estas composiciones ha demostrado la efectividad en el alivio de los síntomas del GERD, acompañada de la ausencia de efectos secundarios, demostrada por las composiciones de la invención.

65

En consecuencia, aún existe la necesidad de composiciones alternativas para el alivio de los síntomas del GERD que reduzcan o minimicen sus efectos secundarios.

65

La solución a este problema se basa en que los inventores de la presente invención han identificado que es posible mitigar los síntomas del GERD a través de una combinación de agentes con propiedades antiinflamatorias, tróficas, antimicrobianas, humorales y reguladoras de la expresión genética, que:

- 5 a) permitan reducir la inflamación por daño químico-enzimático y por tanto reduzcan el dolor y la irritación;
- b) actúen como agentes tróficos promoviendo una mejor y mayor regeneración epitelial del tejido dañado, y así evitando el daño químico indicado en el punto a);
- c) sean reguladores de la expresión genética, reduciendo las probabilidades de replicaciones aberrantes que deriven en la formación de tejido anaplásico,
- 10 d) mejoren la digestión en general, y en particular una mejor digestión enzimática del alimento, al inducir una mayor producción de enzimas digestivas, tanto a nivel pancreático como a nivel del epitelio del intestino delgado, evitando los posibles problemas causados por una digestión ineficaz del alimento, o una mala absorción de estos, y
- e) promuevan una flora endógena beneficiosa, ya sea de forma directa, al servir como factores tróficos para el desarrollo de cepas bacterianas que la comunidad científica considera que son beneficiosas para el huésped, o de forma indirecta,
- 15 por su conocida acción antimicrobiana, antilevúrica y antimicótica.

De manera general, las combinaciones aquí descritas comprenden agentes de los siguientes dos grupos:

20 a) ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y media (MCFA), en especial el ácido butírico, iso-butírico, caproico, caprílico y cáprico, en cualquier combinación, así como sus derivados, particularmente sus ésteres. Uno de los SCFA particularmente preferido es el butirato de sodio ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}^-\text{Na}^+$ ), y en especial el butirato de sodio tamponado. A lo largo de la presente memoria descriptiva, por "ácido graso de cadena corta" se entenderá un ácido graso con 1 a 4 átomos de carbono, es decir un ácido graso C1-C4. También, por "ácido graso de cadena media", se entenderá un ácido graso con 5 a 10 átomos de carbono, es decir, un ácido graso C5-C10.

25 b) Extractos de aliáceas, y en especial el ajo, todos ellos ricos en compuestos organosulfurados (OGC), o de la raíz de cúrcuma rica en curcumina, ya que se han descrito ampliamente sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y antitumorales. En especial el ajo en polvo, que preferiblemente no estará desodorizado para que mantenga el máximo contenido de compuestos organosulfurados (OGC).

30 Ambos grupos de compuestos son conocidos por separado, y están autorizados en la alimentación humana y animal. En concreto el ácido butírico, su sal sódica, butirato de sodio, y su triéster de glicerol son compuestos GRAS (*Generally Regarded As Safe*) según la FDA americana. El ajo, la cúrcuma, y en general la aliáceas, obviamente, también. Sin embargo, hasta el conocimiento del inventor, nunca se han descrito hasta ahora combinaciones de compuestos de ambos grupos, y mucho menos combinaciones que muestren los efectos beneficiosos que muestran las composiciones de la invención.

En consecuencia, un primer aspecto de la invención se dirige a composiciones que comprenden:

- 40 - al menos un ácido graso C1-C10 o cualquiera de sus derivados, y
- un extracto vegetal de la familia de las aliáceas

en línea del alcance de la reivindicación 1 adjunta.

Todas las composiciones se indican en base seca, salvo que se indique lo contrario.

45 El ácido graso de C1-C10 se encuentra, en las composiciones de la invención, en una concentración preferible del 25 al 95%, más preferible del 35 al 80%, y lo más preferible del 50 al 60%, sobre el peso de la composición inicial. Este ácido graso puede estar en forma de ácido o en forma de cualquiera de sus derivados, particularmente sus sales o ésteres.

50 El extracto vegetal de la familia de las aliáceas se encuentra, en las composiciones de la invención, en una concentración preferible del 5 al 30%, más preferible del 5 al 25%, y lo más preferible del 5 al 15%

Las composiciones de la invención se presentan de forma general en forma de cápsulas, píldoras, sobres, pastillas o pastillas recubiertas. El producto de la invención se administra de forma preferente por vía oral.

55 Un segundo aspecto de la invención se dirige al uso de estas composiciones como suplemento alimenticio.

60 Un tercer aspecto de la invención se dirige al uso de estas composiciones como medicamento, y en particular como medicamento para el restablecimiento de la homeóstasis digestiva afectada por desórdenes ácido-pépticos y/o estados causados por daños a la mucosa gástrica o el epitelio digestivo, y más particularmente para aliviar los síntomas del GERD.

65 El inventor ha encontrado, sorprendentemente, que las composiciones de acuerdo con la invención aquí descritas son particularmente efectivas para la mitigación del ardor de estómago como síntoma más común del GERD. La sorpresa fue aún mayor, ya que una gran cantidad de manuales clínicos y publicaciones desaconsejan el consumo de aliáceas ya que pueden ayudar a la relajación del EEI. Por otra parte, no existe publicación científica que haga una conexión entre

los ácidos grasos de cadena corta y media, con el GERD, aunque existe una gran cantidad de trabajos de investigación sobre sus efectos positivos en el tracto digestivo inferior de animales, incluyendo el hombre.

Hasta el momento no se han descrito en las publicaciones científicas el efecto que estos compuestos tienen sobre los síntomas que se han relatado en este documento. Es digno de mención que el ajo es considerado por muchos un compuesto que agrava los cuadros de dispepsia<sup>2</sup>, molestia estomacal e intestinal, siendo en muchas ocasiones desaconsejado de la dieta de pacientes crónicos afectados por GERD o sus variantes. Sin pretender quedar vinculados por la teoría, se cree que la mezcla de ambos productos, ingerida en forma de cápsula, se libera en el estómago. Tanto los compuestos organosulfurados (OGC) de las aliáceas como el propio butirato (y los SCFA) son compuestos volátiles. Durante las relajaciones del EEI, los compuestos volátiles pueden alcanzar la zona distal del esófago, mucho antes de que lo haga el reflujo ácido. Es en esta zona del esófago donde los jugos gástricos generan más daño al epitelio. El epitelio del esófago, al contrario que el del estómago, no está protegido por una capa de mucus protector, y por tanto está sujeto a una mayor agresión química y enzimática de los jugos gástricos del reflujo. Los compuestos activos de la invención, al alcanzar el epitelio juegan un papel metabólico esencial al mantener de forma dinámica la integridad de la pared celular en el tracto digestivo, coadyuvando a restaurar los mecanismos de reparación que parecen ser esenciales para la prevención y resolución de los procesos inflamatorios. Al promover una rápida regeneración epitelial, la integridad de la barrera epitelial es mucho más efectiva, reduciéndose el efecto de los jugos gástricos sobre las capas inferiores de epitelio del esófago o submucosa. De esta manera se mitiga y reduce la erosión continua del esófago, y se contiene la agresión química. Aun no siendo posible evitar las relajaciones y el reflujo, se establece una nueva dinámica de regeneración epitelial frente al daño químico.

Por otra parte, la rápida regeneración epitelial conlleva una rápida y constante mitosis celular y por tanto una replicación del ADN celular. El butirato y los organosulfurados de las aliáceas, gracias a sus propiedades moduladoras de la expresión genética (HDI's), evitan replications anómalas y aberrantes, manteniendo así un epitelio normal y sano.

Es conocido que los compuestos organosulfurados del ajo inhiben el crecimiento y replicación del *Helicobacter Pylori*. Aunque no todos los pacientes de GERD o de úlcera péptica sufren una infección por esta bacteria, su presencia agrava las lesiones histopatológicas producidas por el reflujo ácido. En los casos en que el paciente esté infectado con esta bacteria, la administración de ajo del producto mitigará sus efectos<sup>3</sup>.

### Descripción detallada de invención

El estado actual de la técnica no parece dar soluciones satisfactorias a la enfermedad, ya que se desconoce cómo evitar de forma efectiva las relajaciones inadecuadas del EEI, haciendo de esta una condición crónica, no exenta de complicaciones importantes. La producción de ácido en el estómago es un proceso natural y necesario en la digestión normal del alimento. No sólo permite crear un ambiente propicio para que las enzimas digestivas tengan la máxima actividad, sino que además cumple con la importante función de servir de barrera profiláctica evitando la entrada y multiplicación de agentes patógenos ingeridos por la boca (bacterias, hongos, levaduras y virus). Si, como apuntan los últimos estudios, los pacientes de GERD no sufren en realidad de hiper-acidez estomacal (Holloway & Dent, 1990, Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535), sino que sus niveles de producción son normales, es razonable proponer una nueva terapia de mantenimiento que consista en reducir, reparar y prevenir, a nivel celular, los daños causados por el reflujo debido a las relajaciones transitorias del EEI.

Después de una comida, el EEI sigue estando generalmente cerrado. Cuando se relaja, permite que partículas de ácido y/o de alimento refluyan hacia el esófago. En un número importante de pacientes con GERD, la distensión gástrica inducida experimentalmente aumenta el número de las relajaciones transitorias de EEI, que son la causa principal de los episodios del reflujo. En la medida que el número de relajaciones transitorias del EEI aumenta, la frecuencia de los episodios de reflujo aumenta, de tal modo que el tiempo acumulativo de contacto del material ácido con la mucosa esofágica aumenta. Los pacientes con reflujo patológico experimentan a menudo muchos episodios de reflujo de corta duración y/o varios episodios prolongados donde el ácido puede permanecer en el esófago durante varias horas.

Otro factor que aumenta el tiempo de exposición al ácido del esófago en pacientes con GERD es la peristalsis esofágica ineficaz. Aunque ocurre la peristalsis, la onda generada es ineficaz debido a la amplitud disminuida de las ondas peristálticas secundarias. Aunque la duración de la exposición ácida del esófago se correlaciona con la frecuencia de síntomas y con el grado y la severidad de lesión de la mucosa del esófago, el grado de daño de la mucosa esofágica puede aumentar marcadamente si el pH luminal es menor a 2, o si la pepsina o las sales biliares conjugadas está presentes en el reflujo. El estómago se protege del exceso de ácido y enzimas proteolíticas a través de varios mecanismos. Hay una dinámica constante entre la agresión química por ácido-pepsina y la autodefensa de la mucosa. De forma normal, la mucosa soporta el ataque químico y enzimático manteniendo su integridad y salud. Las paredes celulares de las células parietales y principales de la mucosa gástrica son altamente impermeables al ácido. Otros mecanismos protectores son:

- a) una capa de moco alcalino que contiene bicarbonato, que cubre la mucosa gástrica;
- b) la presencia de fuertes e íntimas uniones entre las células epiteliales adyacentes previenen la filtración del ácido hacia la submucosa;

c) la constante replicación celular que permite el reemplazo efectivo de las células dañadas de forma interrumpida, y

d) la producción de prostaglandinas, las cuales inhiben y regulan la secreción gástrica. Las prostaglandinas aumentan el flujo sanguíneo en la mucosa, estimulando la secreción de bicarbonato y moco. Sin embargo, una producción excesiva de ácido o cualquier otro fallo en el sistema de protección de la mucosa pueden romper este delicado equilibrio de defensa. El daño químico forma úlceras, como agujeros en la mucosa, permitiendo que el jugo gástrico filtre hacia la submucosa. El daño celular que produce desencadena los mecanismos inflamatorios de las células (gastritis).

Las lesiones histopatológicas asociadas al GERD incluyen inflamación del esófago distal (esofagitis), eritema, erosiones aisladas, erosiones confluentes, erosiones circunferenciales, úlceras profundas, reemplazo del epitelio del esófago normal con el epitelio intestinal (esófago de Barrett), donde es muy común que el nuevo epitelio degenera en neoplasia y anaplasia (cáncer). Otras lesiones asociadas indirectamente son la aspiración pulmonar, la tos crónica, y la laringitis. El reflujo suele ser asintomático si no existe esofagitis. La pirosis es el síntoma más frecuente, pudiendo aparecer también regurgitación de ácido, dispepsia, dolor torácico o disfagia. También pueden aparecer hemorragias, faringitis, laringitis y, debido a las aspiraciones de contenido gástrico, crisis de broncoespasmo similares a las crisis asmáticas, neumonías aspirativas o incluso fibrosis pulmonar. Todos estos estados alterados del sistema digestivo se caracterizan por una alteración de la motilidad, sensibilidad y secreción gástrica, así como la mayor incidencia de infecciones con *Helicobacter pylori*.

La hernia de hiato es una condición que predispone al reflujo. Ocurre cuando parte del estómago se desplaza a través del hiato diafragmático (agujero en el diafragma por el que cuál el esófago pasa al abdomen) desde la cavidad abdominal hacia el tórax. La localización anormal del estómago hace que se ejerza presión externa sobre el contenido gástrico lo que promueve el reflujo. En ausencia de hernia, el EEI y el hiato diafragmático están alineados y de alguna forma el segundo refuerza al EEI; esta relación está perdida en la hernia de hiato.

Es aceptado que la causa más importante del reflujo depende de un EEI hipotónico, aunque estudios más detallados (Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535) demostraron que la mayoría de los episodios de reflujo ácido ocurren durante las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI) o "lower esophageal sphincter relaxations" (LESR), por ejemplo relajaciones no desencadenadas por degluciones. Clínicamente, la liberación no controlada o la continua hipersecreción de ácido pueden provocar cambios en el epitelio gástrico e intestinal, derivando en muchos casos a erosiones graves del esófago de carácter metaplásico, con un alto riesgo de cáncer y muerte. Los últimos estudios indican que largos periodos recurrentes de hipersecreción gástrica pueden degenerar en formaciones cancerosas. Si embargo, ciertos estudios apuntan, al contrario de lo comúnmente aceptado, que el nivel de secreción ácida es normal en pacientes diagnosticados con GERD. Todo parece indicar que, si la hipersecreción no es la causa principal en los cambios histológicos observados, sí lo puede ser la continua y repetida agresión del contenido gástrico que refluje gracias a la pérdida de motilidad del EEI.

La farmacoterapia actual suele recurrir a tres estrategias, listadas de más nuevas a más antiguas:

- 1- Reducir la secreción ácida del estómago, mediante antagonistas de Histamina-2 o inhibidores de la bomba de protones;
- 2- Evitar que el contenido estomacal ascienda hasta el esófago mediante la creación de una película de espuma en la interfase del reflujo. Estos productos se denominan agentes espumantes;
- 3.- Aumentar la motilidad gástrica y facilitar la disminución de presión en el EEI y así reducir el reflujo (metoclopramida, cisaprida, betanecol, domperidona) La cisaprida fue retirada del mercado americano por razones de seguridad.
- 4- o en su defecto, su neutralización, tanto en el estómago o en el esófago mediante sustancias de carácter básico denominadas antiácidos.

De las tres estrategias mencionadas, la primera, consistente en reducir la secreción ácida, es la más novedosa. Esta puede controlarse o reducirse de tres formas:

a) Inhibición de los receptores de histamina en la membrana basolateral de las células parietales. Entre otros se encuentran la cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina.

b) Inhibición de la bomba de protones estomacal. Estos fármacos se denominan inhibidores de la bomba de protones o PPI (del inglés "proton pump inhibitors" o inhibidores de la bomba de protones). Entre otros se encuentran el omeprazol, el lansoprazol, el pantoprazol, el rabeprazol y el esomeprazol. Los inhibidores de la bomba de protones actúan bloqueando irreversiblemente la enzima denominada ATPasa ( $H^+/K^+$  ATPasa) de membrana, la cual intercambia hidrógeno por potasio a ambos lados de la bicapa lipídica celular, llamada también bomba de protones. Esta enzima participa en la etapa terminal de la secreción de protones en el estómago, y es directamente responsable de la secreción de iones  $H^+$  al lumen del estómago.

Los inhibidores de los receptores de histamina 2 ( $H_2$ ) no son tan efectivos en el tratamiento de esta patología, como los PPI's. La utilización de PPI's en la etapa final de liberación de ácido como blanco, así como la naturaleza irreversible de la inhibición, hace de esta clase de fármacos que sean más efectivos que los antagonistas de  $H_2$ . Reducen la secreción ácida entre un 90-99% durante 24 horas. La terapia estándar suele consistir en una administración de PPI's por un corto

periodo de tiempo (2-6 semanas) para reducir la secreción gástrica y permitir una regeneración del epitelio dañado, así como una cicatrización de las posibles erosiones o úlceras

5 Ambas terapias han mejorado de forma notable la calidad de vida de los pacientes que sufren esta enfermedad; sin embargo, existe una gran cantidad de pacientes que han tenido relapsos recurrentes después del tratamiento. También se encuentran casos de relapsos durante el tratamiento. A pesar de la su alta eficacia y su uso generalizado en el mundo, los PPI's han demostrado no ser completamente eficientes en muchos casos. Se estima que cerca de un 30% de los pacientes de GERD mantienen los síntomas con la dosis estándar de PPI's. La vida media en plasma de los PPI's es corta, llevando a muchos pacientes bajo tratamiento a experimentar episodios ácidos nocturnos. Los niveles terapéuticamente efectivos de PPI's se alcanzan de forma gradual después de dosis continuadas durante 4-5 días. Este hecho se explica porque los PPI's solo poseen capacidad de bloquear exclusivamente aquellas bombas que esta activas cuando el fármaco está presente. Después de la administración de los PPI's, existe un retorno gradual a la secreción de ácido normal en el estómago, principalmente por la síntesis de novo de la enzima  $H^+/K^+$  ATPasa.

15 Se ha reportado que los síntomas de la esofagitis erosiva estudiada en ciertos trabajos clínicos avanzados del reflujo gastroesofágico tienden a recurrir en más del 80% de los pacientes antes de los 6 meses después de discontinuar la administración de inhibidores de la bomba de protones. Por esa razón, es común entre la comunidad médica instaurar una terapia de mantenimiento a largo plazo con una dosis completa o a mitad de la dosis, para inhibir la recurrencia u otras complicaciones de la enfermedad. Esta nueva estrategia de uso generalizado de los PPI's no está exenta de complicaciones en términos de eficacia, tolerancia, conveniencia y seguridad.

20 Como ejemplo de la trascendencia de la cronicidad de este desorden cabe mencionar la condición precancerosa conocida como Esófago de Barret (BE). El BE se suele desarrollar a través de un GERD largo y prolongado, ya que el continuo ataque químico y enzimático al epitelio del esófago desemboca en una degeneración celular anómala. El BE es uno de los estados precursores más importantes en el adenocarcinoma esofágico (EAC). El riesgo de desarrollar EAC en pacientes diagnosticados con BE es de un 30 a un 60% más que la población en general. En la mayoría de los países occidentales, la incidencia de la EAC ha aumentado drásticamente durante las últimas dos décadas y actualmente es la causa de al menos un 60% de los casos de cáncer esofágicos. Además de riesgo de EAC, el BE también ha sido asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal (CCR). En 1985 se reportó un 5.5% más de incidencia de neoplasmas colorectales malignos en pacientes con BE, lo que resultó ser significativamente superior de los que se esperaría en una población normal. Sin embargo, desde entonces varios estudios han publicado resultados contradictorios, ya que algunos confirmaban los datos, mientras que otros no lo hacían. Estas discrepancias pueden ser debidas a la reducida cantidad de pacientes de BE en estos estudios, la falta de confirmación histológica de la diagnosis endoscópica de la BE, sesgo en la diagnosis, uso de un grupo control inapropiado, o incluso la ausencia de un grupo control. Aunque es necesaria una elucidación más precisa de esta vinculación, para confirmar el desarrollo de BE y el aparición de CRC, los indicios apuntan a que el GERD puede ser la condición inicial que aumente el riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones severas: EAC y CRC.

40 En realizaciones particulares de la invención, el ácido graso de cadena corta o media de las composiciones de la invención es el ácido butírico o el isobutírico, solos o en cualquier combinación de los mismos, así como sus sales y ésteres, y más particularmente sus ésteres de glicerol, en cualquier combinación. En caso de que se trate de sus sales, en realizaciones preferidas de la invención estas sales son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, y en especial de sodio (Na), calcio (Ca) o potasio (K), y preferiblemente estarán tamponadas, con preferencia con anterioridad a la adición del extracto vegetal. Preferiblemente, el tampón se selecciona de mezclas de sales fosfóricas (fosfatos de sodio-potasio) y carbónicas (carbonato-bicarbonato de sodio-potasio). Ejemplos de sales fosfato son fosfato trisódico ( $Na_3PO_4$ ), disódico ( $Na_2HPO_4$ ) y monosódico ( $NaH_2PO_4$ ). Ejemplos de sales carbonato son carbonato sódico ( $Na_2CO_3$ ) e hidrogenocarbonato sódico ( $NaHCO_3$ ). Las proporciones de sales tampón pueden ser variables, ya que son el resultado de la reacción ácido-base entre un líquido (el ácido butírico) y una mezcla sólida de, por ejemplo, fosfato trisódico anhidro, fosfato disódico dodecahidrato, carbonato sódico.

50 El extracto vegetal de la familia de las aliáceas en las composiciones de la invención es preferiblemente extracto vegetal de ajo, y más preferiblemente ajo seco, en polvo y sin desodorizar. Sin embargo, también es posible utilizar en las composiciones de la invención otras presentaciones del ajo, tales como aceite, ajo envejecido, etc.

55 Opcionalmente, las composiciones de la invención también comprenden extracto vegetal de cúrcuma, y preferiblemente cúrcuma en polvo con alto contenido en curcumina, en una concentración preferible del 5 al 25%, más preferible del 5 al 15%, y lo más preferible del 5 al 10% de la composición inicial. Sin embargo, de la misma manera que en el caso del ajo, también es posible utilizar en las composiciones de la invención extracto vegetal de cúrcuma en otras presentaciones, tales como aceites u otras.

60 También opcionalmente, las composiciones de la invención pueden comprender un excipiente aceptable para uso alimenticio. Ejemplos de tales excipientes son productos diluyentes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, gelificantes, aromatizantes, edulcorantes, colorantes, preservantes, cargas, antioxidantes, agentes coadyuvantes al encapsulado y agentes de cobertura.

Las composiciones de la invención pueden ser preparadas usando técnicas de mezclado estándar, así como compuestos excipientes farmacéuticos convencionales. Ejemplos de vehículos e dosificación son cápsulas, pastillas, pastillas recubiertas, sobres, gránulos, y en general cualquier método de administración oral posible. El material debe ser protegido de la humedad, por lo que es preferible el uso de cápsulas, o pastillas, pastillas recubiertas que permitan una deglución fácil, y una fácil disolución en el estómago. Para su encapsulación se suelen añadir coadyuvantes autorizados por la farmacopea como estearato, celulosa, lactosa, sílice. En especial se usa estearato ya que ha demostrado ser el coadyuvante más idóneo para el encapsulado del producto de la invención.

Ejemplos de vehículos sólidos que pueden usarse en el producto de la invención son todos aquellos que suelen utilizarse en la fabricación de píldoras, pastillas y cápsulas, como lactosa, almidón, glucosa, metil-celulosa, estearato de magnesio, fosfatos dicálcico, manitol, sílice entre otros. Las composiciones de la invención pueden ser recubiertas con una o varias capas para reducir o evitar su olor característico. Este recubrimiento puede estar compuesto por cualquier producto de uso común en la industria de los suplementos y medicamentos como puede ser azúcar, grasas, polímeros biodegradables entre otros.

Las composiciones de la invención pueden ser presentadas en cualquier medio que permita su administración oral. Preferiblemente, la forma de presentación de las composiciones de la invención es cápsula, píldora, sobre, pastilla o pastilla recubierta.

Una composición preferida de la invención de acuerdo con la formulación general anterior podría ser la siguiente:

- Ácido butírico tamponado con sales de fosfato y/o carbonato: del 50% al 90% en peso sobre el peso total de la composición inicial. Ejemplos de sales fosfato son fosfato trisódico ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ), disódico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) y monosódico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ). Ejemplos de sales de carbonato son carbonato sódico ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) e hidrogenocarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ ). Las proporciones de sales tampón puede variar como resultado de la reacción ácido-base entre un líquido (el ácido butírico) y una mezcla sólida de fosfato trisódico anhidro, fosfato disódico dodecahidrato y opcionalmente carbonato sódico.
- Ácidos grasos de cadena media: del 5 al 10% en peso sobre el peso total de la composición inicial, especialmente como ésteres de mono, diglicéridos y triglicéridos;
- Ajo o sus extractos: del 5 al 20% en peso sobre el peso total de la composición inicial, especialmente ajo en polvo deshidratado no desodorizado; y opcionalmente
- Cúrcuma: del 5 al 20% en peso sobre el peso total de la composición inicial en forma de extracto de cúrcuma, preferiblemente con alto contenido en curcumina.

Las composiciones de la invención son útiles para el alivio sintomático del ardor de estómago y/o GERD, y en particular para la fabricación de un suplemento alimenticio que coadyuve al restablecimiento de la homeostasis digestiva afectada por desórdenes ácido-pépticos y/o estados causados por daños a la mucosa gástrica o el epitelio digestivo.

#### El ácido butírico

El ácido butírico es uno de los ácidos grasos de cadena corta, o según sus siglas en inglés SCFA ("Short Chain Fatty Acids"). El ácido butírico, o su anión denominado butirato, puede ser representado como todo ente molecular de fórmula  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}^- \text{X}^+$  donde  $\text{X}^+$  puede ser cualquier catión o molécula cargada positivamente. En términos químicos, el ácido butírico se definiría como el aqul-ácido monocarboxílico insaturado de cadena no ramificada de cuatro carbonos. El butirato sería el anión de dicho ácido, cargado negativamente. El contra-anión o catión puede ser cualquier ente químico cargado positivamente; en particular en la presente invención, el contra-anión más preferido es la sal sódica, aunque en principio cualquier otro catión podría utilizarse para los fines de la invención. A lo largo del presente documento, los términos butirato y ácido butírico son totalmente intercambiables.

El butirato ha sido ampliamente estudiado desde hace 60 años, aunque ya desde 1878 se sabía de su existencia en la materia fecal en humanos. El butirato es uno de los ácidos de fermentación más importantes en rumiantes. El butirato posee propiedades muy interesantes y su actividad en la bioquímica de los mamíferos es variada e importante. El butirato se produce de forma natural en el cuerpo a través de la oxidación catabólica del acetyl-CoA dependiente de los ácidos grasos saturados de cadena larga (Lehninger et al., 1993; Widmer et al., 1996). En líneas generales, y desde el punto de vista bioquímico y biológico, el ácido butírico es uno de los metabolitos más importantes de la "fermentación anaeróbica" de los carbohidratos en el tracto digestivo (intestino ciego y colon principalmente) de los seres vivos superiores vertebrados y, en especial, los mamíferos monogástricos, incluyendo el hombre. En el hombre se han medido concentraciones medias en el lumen del colon de 20 mMolar.

El butirato y otros ácidos grasos de cadena corta se generan en el intestino por el metabolismo bacteriano de los carbohidratos que han resistido la digestión en el intestino delgado. Estos pueden ser almidón o carbohidratos simples que no han sido digeridos, pectinas, hemicelulosa o cualquier polisacárido, o proteína que pueda ser enzimáticamente degradada por la flora endógena presente en el tracto intestinal distal. (Cummings, 1981; Bugaut and Bentejac, 1993; McIntyre et al., 1993; McIntosh et al., 1996; Whiteley et al, 1996). Esta degradación parcial de la materia orgánica que llega al colon se denominada de una forma laxa "fermentación" aunque el término no sea del todo estricto.

Es comúnmente aceptado que los SCFA son la principal fuente de energía para el colon y otros tejidos relacionados con este. De todos los SCFA, el ácido acético, propiónico y butírico, suman el 90-95% de todos los SCFA presentes en el colon<sup>4</sup>. Estos productos de fermentación presentes en el colon de los humanos son iguales que el ciego de los herbívoros y el rumen de los rumiantes<sup>5</sup>. Las deficiencias en SCFA han sido asociadas con las inflamaciones de la mucosa colónica<sup>6</sup>, y de la colitis ulcerosa, y otros desórdenes<sup>7</sup>. Algunos estudios han demostrado que el aumento de los niveles de SCFA conlleva mejoras terapéuticamente significativas en áreas como la prevención del cáncer colorrectal<sup>8</sup> y el tratamiento de la colitis<sup>9</sup>, y diverticulitis (Soergel, op. cit.). Los SCFA están implicados en el sistema inmune y su respuesta<sup>10</sup>, la apoptosis en tumores hepáticos<sup>11</sup>; e inhibiendo la pérdida de fluidos en mamíferos infectados con cólera<sup>12</sup>. En la mayoría de los estudios que se han citado, los SCFA se administraron en forma de sales solubles: acetatos de metales alcalinos, propionatos y butiratos. La administración de los SCFA, y principalmente el butirato, de forma oral o a mediante un enema o supositorio, han demostrado paliar los desórdenes que se han mencionado.

Muchos aspectos del funcionamiento y salud intestinal dependen de los niveles apropiados de SCFA en el lumen. Aunque no todos los efectos beneficiosos de los SCFA han sido completamente elucidados, el número de publicaciones sobre las propiedades del butirato en mamíferos monogástricos y, en concreto, en humanos se pueden agrupar en 6:

**1.-Prebiótico:** Los estudios realizados en los años 90 en cerdos<sup>13</sup>, sentó las bases para elucidar el mecanismo de acción del butirato sobre la flora intestinal. En un estudio posterior in vivo con cerditos destetados, Gálfi & Neogrády (1991 y 1996), comprobaron que aumentando la concentración de butirato en el alimento aumentaba el conteo de lactobacilos y reducía el conteo de *E.Coli*, en todas las secciones del tracto intestinal que estudiaron. Por consiguiente, los autores concluyeron que el butirato ejercía un efecto antimicrobiano selectivo. Se clasificaron los microbios por su sensibilidad al butirato: (1), Microbios sensibles al butirato: *Clostridium acetobutylicum*, *E. coli*, *Streptococcus cremoris*, *Lactococcus lactis*, *L. cremoris*, y *Salmonella spp.*; (2) Microbios menos sensitivos al butirato y no dependientes de pH: *Lactobacillus spp.* y *Streptococcus bovis*. De todos los SCFA, el ácido butírico es el ácido con mayor capacidad de inhibición a medida que se reduce el pH del medio.

Por tanto los SCFA, y el butirato en particular, actúan modulando la flora intestinal, ya que:

- a) Por un lado inhiben el crecimiento de ciertos microorganismos como *E.Coli* y *clostridium* que suelen ser perjudiciales para el huésped.
- b) Propician el crecimiento y replicación de microorganismos beneficiosos para el quimismo intestinal como los lactobacilos. Estos reemplazan efectivamente el vacío creado por la reducción de los microorganismos sensibles al butirato.
- c) La proliferación de las cepas de lactobacilos ayudan a reducir el pH del medio, ya que suelen producir ácido láctico como catabolito en su metabolismo. El efecto inhibitorio de los SCFA, y en particular el butirato, aumenta a medida que el pH se reduce. Las concentraciones de ácido butírico necesarias para reducir el conteo in Vitro de cultivos de microorganismos sensibles al butirato, se reducen exponencialmente a medida que se reduce el pH del medio. Gálfi & Neogrády (1991 y 1996).

**2.-Energética y Trófica:** El butirato luminal está vinculado la regeneración y la diferenciación de los colonocitos, ya que estos aprovechan de forma preferente los SCFA, y el butirato en especial, como sustratos energéticos. Los colonocitos utilizan el ácido butírico como su fuente principal de energía, ya que se ha comprobado que en su ausencia, estos sufren apoptosis. La metabolización del butirato en los colonocitos tiene una acción trófica directa, siendo el motor que permite una rápida replicación celular. Esta rápida replicación celular se traduce en cambios importantes a nivel histológico: las vellosidades intestinales crecen, con vellosidades más largas y criptas más profundas. (J Anim Sci. 2007 May;85(5):1184-91. Epub 2007 Feb 12.) También se ha comprobado que el butirato tiene una acción trófica en la pared del tracto digestivo.<sup>14</sup>

Además del cáncer de colon, los butiratos han sido investigados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de los intestinos, tales como la colitis y la enfermedad de Crohn. Los butiratos potencian la síntesis de la mucina del colon, una glicoproteína presente en el mucus del colon. El mucus se adhiere al epitelio del colon, impidiendo de este modo la invasión por bacterias del colon y protegiendo contra el efecto diana de las toxinas y enzimas bacterianas. En el tratamiento de la diverticulitis y de la colitis ulcerosa se usan enemas de butiratos<sup>15</sup>.

**4.- Enzimática:** Las administraciones intravenosas de SCFA, y en concreto butirato e isobutirato, aumentan las secreciones pancreáticas exocrinas, así como de las amilasas en particular. Esta relación causa efecto es dependiente de las concentraciones de SCFA administradas<sup>16</sup>. Los resultados de trabajo similares en rumiantes recién nacidos, que se comportan como monogástricos, sugerían que los SCFA pueden alterar el flujo de los jugos pancreáticos mediante mecanismos pH dependientes y mecanismos pH independientes localizados en la mucosa del intestino delgado proximal.

Las enzimas contenidas en los jugos pancreáticos son las responsables de la digestión de los carbohidratos complejos, la hidrólisis de las proteínas de la dieta, ayudando a la mejor digestión y absorción de los nutrientes. Este efecto enzimático, en sinergia con el efecto trófico de los SCFA, permite que el alimento mejor digerido sea rápidamente absorbido por las vellosidades intestinales en el intestino delgado. Una mejor absorción del alimento implica una menor cantidad de alimento parcialmente no digerido en el intestino grueso (ciego y colon) evitándose así fermentaciones



anómalas en el colon, que pueden producir un crecimiento anómalo de la flora endógena, así como la producción de aminas biogénicas (putrescina, cadaverina, escatol, histaminas entre otros); productos con un marcado carácter inflamatorio y teratogénico.

- 5 **5.- Regulación de expresión genética:** La acetilación y deacetilación de las histonas de las proteínas centrales de los nucleosomas en la cromatina juegan un papel fundamental en la regulación de la expresión genética. (Gray and Ekstrom, 2001; Khochbin et al., 2001; Urnov, 2003). El estado de acetilación de las histonas está controlado principalmente por dos tipos de enzimas: histona-acetil-transferasas (HATs) e histona-deacetilasas (HDAC). Se han
- 10 identificado una serie de inhibidores de las HDAC denominados HDIs que reducen el crecimiento, diferenciación y apoptosis en células cancerígenas (Gore and Carducci, 2000; Marks et al., 2000; Weidle and Grossmann, 2000). Los HDIs están compuestos por una serie de compuestos de origen heterogéneo entre los que se incluyen los SCFA, ácidos hidroxiámicos, tetrapéptidos cíclicos y benzamidas. El butirato sódico está clasificado como un HDI. El tratamiento de células con butirato estabiliza sus histonas en forma acetilada.
- 15 El butirato de sodio tiene efectos inhibitorios sobre el crecimiento de células cancerígenas, ya que le han atribuido capacidad para inducir la interrupción de ciclo celular, diferenciación y apoptosis (Medina et al.,1997; Richon et al., 1998;Wang et al., 1999; Butler et al.,2000). Varios trabajos publicados indican que el butirato puede modular la actividad transcritora del factor NF- $\kappa$ B en varios tipos celulares, incluyendo líneas cancerosas de células del colon, células aisladas de la 'lamina propia' del colon, y de macrófagos. La capacidad del butirato de modular la actividad del NF- $\kappa$ B puede deberse a su capacidad para inhibir las HDAC. La capacidad del butirato de modular la actividad de la NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer de células B activadas) hace de esta molécula un agente anticancerígeno y anti-inflamatorio, ya que la NF- $\kappa$ B regula los genes implicados en el control de la proliferación celular, muerte celular, repuesta inmune y respuesta inflamatoria. La NF- $\kappa$ B es regulada a través del acoplamiento de moléculas inhibitoras que se denominan de forma general como I $\kappa$ Bs (inhibidores de la  $\kappa$ B). Hay una serie de I $\kappa$ Bs, incluyendo I $\kappa$ B- $\alpha$ , I $\kappa$ B- $\beta$ , I $\kappa$ B- $\epsilon$ , p105, y p100. La activación de la NF- $\kappa$ B suele requerir la ubiquitinación fósforo-dependiente y una subsecuente degradación proteosómica de una o varias moléculas I $\kappa$ B. Hay evidencias que prueban que el butirato previene la entrada de la NF- $\kappa$ B en el núcleo celular iniciada por la TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-alpha) gracias a su acción supresora sobre la actividad proteosómica. El butirato influye en la célula de una manera similar a una nueva clase de agentes anti-inflamatorios y anticancerígenos denominados inhibidores de la proteosoma.
- 20 25 30 Las células epiteliales del tracto digestivo forman una capa diáfana entre el medio reductor del lumen (espacio diáfano por donde transita el alimento) y el medio oxidativo de la "lamina propia". El metabolismo celular implicado en las funciones de barrera de las células epiteliales incluyen la descomposición de sustrato, la capacidad de formar nuevas membranas celulares, la detoxificación de los agentes tóxicos presentes en el lumen, así como los mecanismos que permiten mantener el balance redox entre los dos medios opuestos. El daño epitelial debido a constantes ofensas fisiológicas y patológicas puede resultar en una exposición excesiva del sistema inmune del huésped a agentes antigénicos, tóxicos e inmunomoduladores.
- 35 40 Los SCFA juegan un papel importante en la reducción de la inflamación intestinal: el butirato es efectivo en el tratamiento ciertas condiciones de carácter inflamatorio del tracto digestivo distal. Estudios científicos proponen al butirato como un agente anti-inflamatorio en ciertos estados inflamatorios de la mucosa digestiva. El mecanismo anti-inflamatorio de este SCFA se debe a la modulación de ciertas citoquinas proinflamatorias (Saemann et al., 2000). El butirato reduce la expresión de 16 genes que codifican las vías de señalización de las citoquinas, en particular la del interferon-gamma (IFN $\gamma$ ). Por tanto, las propiedades anti-inflamatorias del butirato se deben a su interferencia en las vías de señalización de las citoquinas. Es interesante mencionar que los SCFA y en particular el butirato, producen el efecto contrario en células transformadas (cancerosas) en cultivo, induciendo más que suprimiendo la apoptosis. La capacidad del butirato para inducir apoptosis en células cancerígenas puede contribuir a las propiedades anticancerígenas de la fibra de la dieta
- 45 50 En cualquier caso, es preciso destacar que un efecto anti-inflamatorio positivo del butirato en determinados puntos del tracto digestivo no implica un efecto beneficioso para aliviar los síntomas del GERD porque, al contrario que en los enterocitos del colon, no se ha descrito que los SCFA, y en concreto el butirato, sean utilizados como sustratos energéticos por líneas de células del tracto digestivo superior. Lógicamente, la propia evolución y conformación del sistema digestivo diferencia claramente aquellas partes del sistema que están expuestas a la presencia constante de los SCFA en concentraciones importantes y constantes, frente a las que no. La colonización bacteriana del sistema digestivo se ubica casi exclusivamente en el ciego y el colon, y es sólo ahí donde se producen, por fermentaciones anaerobias, los SCFA. Los colonocitos están, por tanto, adaptados al medio, y están en constante contacto con los SCFA producidos por fermentación. Es lógico, por tanto, que los colonocitos hayan desarrollado mecanismos que les permiten utilizar de forma positiva los SCFA y en concreto el butirato, dentro de su bioquímica: sustrato energético, trófico, antiinflamatorio y antitumoral. Sin embargo, las células epiteliales del sistema digestivo superior, y en concreto el esófago y el estómago, no están significativamente expuestas a los SCFA debido a la propia naturaleza del medio: no existe una apreciable colonización microbiana, ni se dan procesos fermentativos que de forma natural produzcan SCFA en cantidades apreciables.
- 55 60

Por tanto, no es obvio inferir que las propiedades descritas de los SCFA para con los colonocitos son directamente aplicables a cualquier otra línea celular.

#### Ácidos grasos de cadena media (MCFA): ácido caproico C6; caprílico C8 y cáprico C10

5 Los ácidos grasos de cadena media (MCFA), y en concreto el ácido caproico C6, caprílico C8 y cáprico C10, han sido descritos como moléculas con netos efectos antimicrobianos y antilevéuricos. En concreto el ácido caprílico es usado en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas en rumiantes de leche<sup>17</sup>. Debido a su relativamente corta cadena carbonada, no tiene dificultad en penetrar la capa bilipídica de las membranas celulares de ciertas bacterias que poseen membranas lipídicas, tales como *Staphylococcus aureus* y varias especies de *Streptococcus*<sup>18</sup>.

10 El ácido caprílico se utiliza de forma generalizada como antimicrobiano, desinfectante, fungicida<sup>19</sup> de forma generalizada en todos tipo de industrias (Antimicrobials Division - www.regulations.gov - Docket Number; EPA-HQ-OPP-2008-0477 Caprylic (Octanoic) Acid).

15 Los ácidos grasos de cadena media (MCFA) se suelen utilizar en pacientes con enfermedad de Crohn (CD) o cuadros de colitis. De todas formas no hay suficientes estudios sobre su acción antiinflamatoria en el intestino. Un trabajo publicado reporta que los MCFA y en concreto el ácido caprílico suprimía la secreción de IL-8, a nivel de transcripción génica, en células Caco-2 precultivadas con MCT durante 24 hrs.<sup>20</sup> IL-8 es una  $\alpha$ -chemoquina que posee unas potentes propiedades neutrofílicas quimio-atrayentes y propiedades activadoras (Oppenheim et al., 1991; Baggiolini et al., 1989) y es una de las quimioquinas más importantes en la patogénesis del colon irritable. Los pacientes con colitis ulcerosa (UC) y enfermedad de Crohn (CD) presentan niveles superiores en la mucosa intestinal, siendo un buen marcador para evaluar la efectividad de las terapias (Mazzucchelli et al., 1994).

20 Otro uso importante de los MCFA son como agentes surfactantes y espumantes. Los ésteres de los MCFA en concreto de C6, C8 y C10, de mono propileno-glicol, etilenglicol, glicerol entre otros, son miscibles en agua, al contrario que los ésteres de ácidos grasos de cadena larga, creando micelas estables y dando por tanto a espumas con mayor volumen y persistencia. En concreto, el diéster de propilenglicol del ácido caprílico y cáprico, que se comercializa bajo la marca comercial MIGLYOL 840, se utiliza con este fin. El uso moderado de derivados de los MCFA, especialmente en forma de ésteres, aporta al producto de la invención la capacidad de generar cierta cantidad de espuma que ayude a proteger el esófago de entrar en contacto con el reflujo ácido.

#### Ajo (*allium sativum*)

35 El ajo ha sido usado por sus propiedades medicinales desde hace miles de años, aunque las investigaciones desde el siglo XIX han permitido establecer una amplia serie de propiedades, entre las que se encuentran: antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiprotozoaria, antiinflamatoria, así como efectos beneficiosos para el sistema inmune y el sistema cardiovascular.

40 El ajo (*allium sativum*) pertenece, al igual que la cebolla, cebolleta y puerro, entre otras, a la familia de las aliáceas. Todas ellas contienen productos organosulfurados (OGC). El ajo en particular contiene alicina. La alicina es un compuesto organosulfurado que se produce al romper o machacar el ajo, por acción de la enzima alinasa sobre la aliína. La alicina es un potente fitocida, con marcadas propiedades antibióticas y antifúngicas. La liberación de la alicina produce otros derivados sulfurados como pueden ser ajoeno, alil-sulfuros, dialil sulfuros, alilmetil disulfuro, alilmetil trisulfuro, s-alil cisteína y dialil trisulfuro. Las investigaciones llevadas a cabo durante el siglo XX y el XXI sugieren que el ajo en polvo puede tener efectos antiinflamatorios, antimicrobianos, antitrombóticos, antitumorales, hipolipidémicos e hipoglucémicos.

De todos los efectos que tienen los compuestos organosulfurados del ajo, los más relevantes para la invención son:

#### 50 1.- Efecto anti-inflamatorio:

El estudio de la actividad antiinflamatoria<sup>21</sup> de varias especies, midiendo el efecto inhibitorio de la producción de óxido nítrico por macrófagos activados mediante lipopolisacáridos, indicaba que el ajo era, con diferencia, la especie con mayor poder antiinflamatorio, seguido de jengibre, cebolleta, puerros y pimientos rojos.

55 En concreto, su actividad antiinflamatoria se debe principalmente a la alicina. Es sabido que las células epiteliales juegan un papel importante en los procesos inflamatorios del intestino. Un estudio demostró que la alicina inhibe de forma acusada, y dependiente de dosis, la secreción espontánea o inducida por TNF- $\alpha$  de diferentes citoquinas (IL-1b, IL-8, IP-10 y MIG) de líneas celulares epiteliales variadas, suprimiendo la expresión de de ARNm mensajero de IL-8 (interleuquina 8) y IL-1b (interleuquina 1b). Estas observaciones demostraban que la alicina ejercía un efecto inhibitorio inmunomodulador en las células epiteliales, y por tanto esta puede tener capacidad para atenuar la inflamación intestinal<sup>22</sup>.

60 En modelos animales<sup>23</sup>, dosis bajas de aceite de ajo suprimían la actividad de la iNOS (inducible nitric oxide synthase), la ulceración y la apoptosis de la mucosa intestinal en ratas inyectadas con agentes endo-tóxicos. A altas dosis, se

observaba un efecto tóxico del aceite de ajo, por lo que se deduce que el ajo es beneficioso a dosis moderadas, pudiendo ser tóxico a dosis altas o muy altas.

Estudios recientes<sup>24</sup> comprobaban el efecto de los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, en la inhibición de la migración de los leucocitos a través de las monocapas de células endoteliales. Los neutrófilos juegan un importante papel durante la inflamación. Estos migran rápidamente desde el espacio vascular hacia los tejidos para destruir los microorganismos invasores. El extracto de ajo parece ejercer el mismo efecto que el ibuprofeno, ralentizando la migración de los neutrófilos a través de las capas de células endoteliales.

En cualquier caso, de nuevo, y al igual que ya se mencionara para el ácido butírico, el hecho de que el ajo tenga un efecto anti-inflamatorio positivo en determinados puntos del tracto digestivo no implica un efecto beneficioso para aliviar los síntomas del GERD porque, paradójicamente, la comunidad médica ha identificado al ajo como un factor de riesgo de detonar episodios de GERD (Robert D. Mootz, Howard T. Vernon "Best Practices in Clinical Chiropractic", pág. 44, 1999) al reducir la presión del EEI y propiciar el reflujo (John C. Babka and Donald O. Castell, "On the genesis of heartburn", Am. J Dig Dis. 1973; 18:391). Un reciente trabajo publicado en 2006 en Clinical Reviews, Richard H. Davis Jr, PA-C, Mary Knudtson, DNSc, NP, and Eugene A. Oliveri, DO, MSc "Treatment Options for the Patient With Frequent Heartburn", 2006, pág 4 y 7, sigue identificando el ajo y la cebolla como causantes del ardor de estómago.

2. Actividad antiséptica, antibiótica<sup>25</sup>, anti micótica y vermífuga

Son muchos los estudios que confirman las propiedades fitocidas<sup>26</sup> del ajo. De entre todas, cabe destacar los últimos estudios sobre su efecto sobre el *Helicobacter pylori*<sup>27</sup>. El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria implicada en la etiología de las úlceras de estómago y las cáncer de estómago.

Las aliáceas, y en particular el ajo, exhiben propiedades antibióticas contra bacterias gram-positivas y gram-negativas. Trabajos publicados concluyen que: 1) el jugo de ajo es efectivo contra una gran cantidad de bacterias intestinales patógenas, responsables de la diarrea en animales y humanos; 2) el ajo es efectivo hasta con ciertas cepas bacterianas que son resistentes a antibióticos; 3) la combinación de ajo con antibióticos resulta en mezclas de sinergia parcial o total.; 4) Se ha observado de forma repetida la ausencia y desarrollo de resistencia bacteriana al ajo; 5) el ajo parece prevenir la producción de toxinas bacterianas<sup>28</sup>.

3.- Actividad antitumoral

Aunque los estudios más recientes parecen indicar la efectividad de los OGC del ajo son meramente preventivos y no curativos de los distintos tumores, su efecto preventivo es muy potente.

Según el trabajo recopilatorio del importante libro "Modern Nutrition in Health and Disease"<sup>29</sup> los OGC inhiben la aparición de tumores a través de dos caminos convergentes:

a) La inducción de las enzimas del Citocromo p 450

El citocromo p450 posee un grupo de enzimas microsomales, que se encuentran en la mayoría de los tejidos y predominan en el hígado.

Su función en la célula es ayudar al detoxificación y excreción rápida de residuos metabólicos que pueden afectar al proceso de diferenciación celular. Los OGC del ajo favorecen y potencian esa acción detoxificadora de las enzimas del p450.

Por otro lado el p450 sinergiza con la enzima Glutación Transferasa (GST). Cuando esta es activada por los OGC del ajo, el GST ayuda al sustrato (glutación) a conjugarse con las especies tóxicas producidas por la actividad enzimática del p450. De esta forma, estos metabolitos son menos nocivos para la célula y se excretan más rápidamente.

b) La activación de la enzima Glutación transferasa (GST)

La actividad de GST se ha medido después de aplicar agentes carcinogénicos químicos a tejidos sanos. Cuando se aplican OGC de ajo (dialil disulfuro y trialil disulfuro) la actividad del GST se incrementa notablemente y al incidencia de tumores disminuye.

El glutación (sustrato de la GST) ejerce su acción inhibitoria tumoral, por conjugación con los compuestos carcinogénicos y desactivando su capacidad de unirse al DNA de la célula e impedir el inicio del daño celular.

Se ha demostrado en modelos de ratones transplantados con tumores diversos, que la actividad del ajo es significativa por vía oral, pero no por vía intraperitoneal.

Trabajos epidemiológicos así como datos experimentales confirman el efecto de las aliáceas en la prevención del cáncer intestinal<sup>30</sup>. Las isoformas inducibles de la ciclo-oxigenasa (COX-2) están vinculadas a las patogénesis de un número de enfermedades inflamatorias, así como en procesos cancerígenos, y en concreto en tumores gástricos. El ajoeno, constituyente organosulfurado del ajo, demostró inhibir la COX-2, con un mecanismo muy similar a otros compuestos como la indometacina (medicamento anti-inflamatorio no esteroideo)<sup>31</sup>.

Cúrcuma

La cúrcuma es el nombre vulgar para la *Curcuma domestica* Loir o *Curcuma longa* L. Los rizomas de la planta son usados como especia y para la preparación de extractos. La cúrcuma contiene una sustancia denominada curcumina, la cual posee efectos antioxidantes y antiinflamatorios. También se ha demostrado sus efectos anticancerígenos.

- 5 La cúrcuma en polvo tiene efectos beneficiosos sobre el estómago. Aumenta la secreción de mucina en conejos y por tanto puede actuar como gastroprotector en presencia de sustancias irritantes. Sin embargo existe cierta controversia acerca de la actividad antiulcerosa de la curcumina. Se han descrito efectos antiulcerativos<sup>32</sup> y ulcerativos<sup>33</sup> de la curcumina, existiendo un vacío de investigación al día de hoy.
- 10 La curcumina ha demostrado proteger el estómago de los efectos ulcerogénicos del fenil-butazón y la 5-hidroxitriptamina en cobayas. Sin embargo su uso no previno las úlceras causadas por histaminas en el estómago<sup>34</sup>. De hecho, a dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg, produjo úlceras en ratas<sup>35</sup>. Aunque el mecanismo no ha sido completamente elucidado un aumento de la secreción ácido o de pepsina, y la reducción en la capa de mucina gástrica parecen ser causas de la aparición de úlceras gástricas<sup>36</sup>. Si la cúrcuma y/o curcumina parece aumentar la secreción de mucina en el estómago, las causas de la úlcera gástrica pueden ser evitados por la administración profiláctica de esta sustancia. Estudios recientes indican que la curcumina puede bloquear la úlcera gástrica debida a la indometacina, el alcohol o el estrés.<sup>37</sup>

### **Ejemplos**

#### Ejemplo de preparación de una composición preferida de la invención:

Una cápsula de 500 mg de peso neto tiene la siguiente composición:

- Ácido butírico tamponado: 450 mg. De estos 450 mg, 380 son materia seca, y de estos 380 mg, el 50 al 58% son butirato de sodio, y el resto hasta 100% son diferentes sales fosfato y carbonato en proporciones variables.
- Ajo en polvo deshidratado: 50 mg, con una humedad media entre 10 y 25%.
- 25 - Estearato de magnesio: 0.1 a 0.5 mg.

Estos componentes son mezclados en una mezcladora de palas de alta velocidad de tipo Lödige durante al menos 3 minutos a 1500 rpm. La mezcla se realiza según las proporciones establecidas en la fórmula.

- 30 Opcionalmente, durante el último minuto de mezcla se accionan los “desterronadores” (choppers) a 1500 y 3000 rpms para reducir el tamaño de partícula por debajo de 1 mm. Una vez descargada la mezcladora, la mezcla se tamiza por un tamiz de <1 mm hasta obtener un producto con una granulometría de no más de un 40% de rechazo por un tamiz de 200 micras, y un 100% de paso por un tamiz de 1mm. El producto tamizado se mezcla con la cantidad de coadyuvante a la encapsulación escogido, preferiblemente en no más del 0.5% en peso de la mezcla final. Posteriormente se
- 35 procede a su encapsulación automática, en cápsulas vegetales, así como su envasado.

#### Dosificación y posología

- La dosis efectiva, tanto para hombres como mujeres, es de una cápsula de 500 mg por la mañana y otra a la comida o la cena, es decir, en total 2 cápsulas diarias. Si bien hay voluntarios que sólo necesitan una cápsula diaria, y otros
- 40 doblan la dosis si realizan excesos que suelen ser detonantes de un episodio de ardor de estómago, como por ejemplo en caso de comidas copiosas y/o con alcohol. Es preferible que la unidad de dosis sea administrada antes de las comidas, en particular de 30 a 90 minutos antes de la comida, y preferentemente de 30 a 60 minutos antes de la comida.

#### Estabilidad del producto

- Las composiciones de la invención siguen siendo igual de efectivas a lo largo del tiempo. Las muestras más antiguas de más de 2 años que se han guardado como testigos han sido administradas en pruebas ciegas a diversos sujetos sin que haya habido diferencias significativas en cuanto a su efectividad y acción. El estudio analítico de las muestras antiguas muestra una concentración de ácido butírico igual de significativa que la original. Sin embargo, se constata un cambio
- 50 en las concentraciones de alicina por otros productos derivados más estables (s-ailicisteína y s-ailimercaptocisteína). Estos datos concuerdan con los datos de otros investigadores sobre el denominado “extracto envejecido de ajo” o “AGE”<sup>38</sup>.

#### Ejemplos de estudios con voluntarios

- 55 La invención se ha probado con cerca de 120 voluntarios que se encontraban bajo tratamientos crónicos de PPI's, antagonistas de H2 o antiácidos, obteniéndose resultados, hasta el momento, mayoritariamente positivos. La mayoría de los voluntarios pudieron reemplazar su medicación a base de PPI's, antagonistas de H2 y antiácidos. Muchos de ellos experimentaban un aumento de su calidad de vida, al reportar que el nuevo producto (en las formulaciones propuestas) les permitía ingerir de nuevo cantidades moderadas de alcohol, comidas picantes y otros alimentos que, en
- 60 condiciones normales, hubiesen provocado cuadros de malestar y dolor de estómago. Un alto porcentaje de voluntarios reportaron a su vez mejorías en el confort intestinal, en particular su tránsito intestinal, hecho que no se producía cuando se medicaban con otros tratamientos. Muchos sujetos reportaban que el uso del producto les ayudaba a la mejor digestión de las comidas, permitiéndoles incrementar las cantidades sin sufrir indigestiones o ardor de estómago.

Se realizó un estudio piloto ciego de eficacia y sustitución en un grupo de voluntarios. Se escogieron a lo largo de 12 meses voluntarios que preferentemente tuviesen una historia clínica en la cual se les hubiese diagnosticado GERD, ardor de estómago crónico, esofagitis o alguna de sus sintomatologías arriba expuestas. Se valoraron así mismo aquellos voluntarios que presentasen a su vez disbiosis del sistema digestivo inferior, como colitis, colitis ulcerosa, colitis espasmódica, o enfermedad de Crohn. Se subdividió a los voluntarios en función de su medicación de uso para sus síntomas: ninguna, antiácidos, antagonistas de H2 y PPI's. El trabajo se realizó sobre 50 individuos, 35 hombres y 15 mujeres adultos, con edades comprendidas entre los 31 años y los 73, con una media de  $52 \pm 7$  (SD).

El protocolo consistió en el reemplazo de la medicación que se estuviese administrando por una dosis diaria de 1000 mg, dividida en 2 cápsulas de 500 mg c/u. Una cápsula unos 30 minutos antes del desayuno, y la siguiente a la elección del paciente, 30 minutos antes de la siguiente comida principal: comida o cena. Se les permitía aumentar la dosis hasta un máximo del doble de la dosis recomendada, en función de su estilo de vida: eventos sociales, consumo de alcohol, picantes. La duración de la prueba fue de como mínimo 6 semanas, seguido de un monitoreo trimestral mientras el voluntario aceptase seguir colaborando, hasta un máximo de 24 meses. Las 6 primeras semanas se dividieron en 3 periodos de 2 semanas. En cada periodo se probaba una de las tres formulaciones. Las fórmulas testadas fueron (en base húmeda y fórmula inicial):

Fórmula I – Butirato de Na Tamponado, 90%. Ajo en polvo deshidratado 10%

Fórmula II – Butirato de Na Tamponado, 60%. Mezcla de ésteres de glicerina de ácido butírico, capríco y caprílico 30% (triéster glicérico de ácido butírico 85%, ésteres glicéricos de cáprico y caprílico 15%), ajo en polvo deshidratado 5%, extracto de cúrcuma 5%

Fórmula III – Mezcla de ésteres de glicerina de ácido butírico, capríco y caprílico 95% (triéster glicérico de ácido butírico 85%, ésteres glicéricos de cáprico y caprílico 15%), extracto de cúrcuma 5%.

De las tres formulaciones propuestas, se iniciaba el estudio siempre con la Fórmula I. Posteriormente, independientemente del resultado obtenido, se reemplazaba a las dos semanas la Fórmula I por la Fórmula II. Finalmente, a las dos semanas se reemplazaba la Fórmula II con la Fórmula III. De todos los sujetos estudiados, solo 2 discontinuaron voluntariamente el tratamiento a la finalización de las 6 primeras semanas. En función de los resultados se continuaba el seguimiento con la Fórmula más efectiva para cada individuo. Se definió Éxito en las pruebas si el voluntario informaba no haber sufrido síntoma alguno (dispepsia principalmente) durante el tratamiento, y su calidad de vida era igual o mejor que el que tenía antes de la prueba. La Tabla 1 muestra los resultados de éxito en la mitigación total de los síntomas asociados al GERD:

Tabla 1: % éxito de alivio de la sintomatología asociada al GERD. Sin medicación complementaria.

Condición	Número de Varones/Mujeres	Grupos		
		Formula I	Formula II	Fórmula III
Ardor de estómago	7/3	100%/67%	85%/66%	57%/33%
GERD diagnosticado	5/2	80%/100%	60%/50%	40%/50%
GERD + Colitis	15/6	87%/83%	66%/66%	53%/33%
GERD + Crohn	2/1	50%/100%	50%/0%	50%/0%
GERD + disbiosis	5/4	100%/100%	60%/50%	40%/25%

Cabe destacar los siguientes casos a modo de ejemplo:

Ejemplo 1

Varón de 63 años, diagnosticado con GERD 10 años antes. Tratamiento continuado con 20 mg diarios de PPI desde el diagnóstico. Operado de cuerdas vocales por edema causados por las aspiraciones por acidez de estómago crónica. Sustituye con éxito el tratamiento por la dosis recomendada de la invención (Fórmula I) al finalizar el periodo de 6 semanas. Dobra la dosis a modo preventivo antes de eventos sociales con factores de riesgo sin experimentar episodios de ardor de estómago.

Ejemplo 2

Varón de 55 años. Tratamiento continuado con 75 mg. diarios de antagonistas de H2 durante los 15 años anteriores. Sustituye el bloqueante por dos cápsulas diarias del producto de la invención (Fórmula I) después de las 6 primeras semanas, sin experimentar una degradación notable de su calidad de vida. Toma, de forma preventiva, una dosis doble los días en los que planea tener eventos sociales para poder ingerir alcohol fuerte reportando resultados variables. La dosis de mantenimiento es efectiva, abandonando el tratamiento con antagonistas de H2. Bajo supervisión 2 meses.

Ejemplo 3

Varón de 36 años. Tratamiento continuado con 20 mg. diarios de PPI durante los 5 años anteriores. Deportista profesional de baloncesto, reporta episodios comunes de regurgitación durante sus entrenamientos. El uso diario y exclusivo de una cápsula de 500 mg, (Fórmula I) después del periodo inicial reduce sus episodios de pirosis durante el esfuerzo físico. También indica que su tránsito y regularidad intestinal mejora de forma notable; deposiciones menos acuosas, mejor formadas, y con un cambio en el color y el olor. Lleva en tratamiento 15 meses sin reportar efectos secundarios o cambios negativos.

Ejemplo 4

Varón de 36 años. Tratamiento continuado con 75 mg. diarios de PPI durante los 10 años anteriores. Diagnosticado con GERD, y colitis espasmódica. Trabajo como representante comercial que le obliga a llevar una dieta rica en grasas, proteínas, picantes, alcohol y muy pobre en fibra, fruta y vegetales. Voluntario sedentario, obeso y fumador. Responde tanto al tratamiento con todas las variaciones de la formulación que se le administran (Fórmula I, Fórmula II y Fórmula III). Suspende el tratamiento con PPI's. A pesar del uso con los PPI's, el cual le trata los síntomas de GERD, este no le evita sufrir espasmos intestinales a lo largo de las 3 horas después de cada comida. Los espasmos son repetidos con deposiciones cortas y acuosas. El sujeto responde muy positivamente al producto de la invención, informando que sus episodios de colitis se ven muy reducidos. Sustituye su tratamiento anterior por el de la invención (Fórmula I + Fórmula III) sin informar de efectos secundarios. Lleva bajo supervisión 12 meses.

Ejemplo 5

Mujer de 40 años. Tratamiento de sus episodios de ardor de estómago con antiácidos y agentes espumantes. Diagnosticada con colitis nerviosa desde los 30 años. El uso diario de la invención (Fórmula III) regulariza su tránsito intestinal, y reduce sus episodios de colitis. Los episodios de ardor de estómago se mitigan hasta el punto de ser calificados por el voluntario como "eventos puntuales con grandes periodos sin recaídas".

Ejemplo 6

Varón de 72 años. Primero de los sujetos que reportaron el efecto novedoso del producto (Fórmula I). Ex trabajador de una multinacional farmacéutica, posee los conocimientos y la experiencia para detectar los efectos novedosos que no se habían descrito antes. Tratamiento de sus episodios de ardor de estómago con medicación durante los últimos 25 años. Sustituye el tratamiento con el producto de la invención de forma exitosa. Reporta que por primera vez en 25 años es capaz de acompañar las comidas con un consumo moderado de vino sin sufrir episodios intensos de ardor de estómago (dispepsia) al día siguiente. Desecha definitivamente su tratamiento crónico con PPI's a favor al producto de la invención consistente en la Fórmula I. Se le mantiene con el tratamiento 24 meses. Se le realiza el cambio a una formulación a los 17 meses con la Fórmula III. Responde negativamente, con el relapso de sus episodios de dispepsia aunque parcialmente atenuados. Pide la vuelta al tratamiento original (Fórmula I). El sujeto ha consumido a lo largo de 24 meses la Fórmula I originalmente fabricada. Se constata por análisis que el producto ha envejecido (ver AGE) en las cápsulas, pero el voluntario no reporta una pérdida de eficacia durante el tratamiento. La discontinuación del tratamiento a los 24 meses conlleva una reaparición de los síntomas en aproximadamente 2 semanas, volviendo de nuevo a utilizar la Fórmula I.

Uso continuado, toxicidad, tolerancia y utilidad paliativa

Un grupo de voluntarios ha consumido diariamente el producto de la invención (Fórmula I y Fórmula III principalmente) durante un periodo cercano a 24 meses, sin haberse comunicado efectos adversos, intolerancias o efectos cruzados con otros medicamentos (los cuales no han sido estudiados en profundidad). Tampoco se ha observado en los sujetos del estudio una reducción de la efectividad del producto (Fórmula I, II y III), ni necesidad de aumentar las dosis gradualmente para mantener los efectos deseados, por lo que se infiere que no hay desarrollo de tolerancia. La discontinuación del uso del producto de la invención conlleva la reaparición paulatina de los síntomas de GERD de los pacientes. Se concluye por tanto que la eficacia del producto es paliativa y no curativa, ya que no parece revertir las causas subyacentes del GERD como puede ser la excesiva relajación del EEI.

Efectos secundarios dependientes

La producción de ácido en el estómago tiene, entre otras, dos funciones esenciales:

1. Barrera antiséptica: evita el paso de agentes patógenos externos al intestino. El ácido gástrico, compuesto principalmente por ácido clorhídrico (HCl), tiene un pKa estimado muy bajo  $-8^{39}$  aunque se acepta que su acidez es de 0 aún en soluciones diluidas. Esta acidez es letal para la mayoría de las bacterias y virus que ingerimos por la boca con el alimento.

2. Digestión efectiva de la comida: el estómago es uno de los principales puntos de digestión de la comida. En el estómago se mezclan los jugos gástricos y diferentes enzimas. Una de ellas es la pepsina, enzima que degrada las proteínas. Esta hidroliza las proteínas en sus partes más simples, denominadas péptidos. La pepsina se forma en el estómago, en presencia del ácido clorhídrico, a partir del pepsinógeno.

Por tanto, mantener la producción normal y efectiva de ácido estomacal ayuda a cumplir estas funciones tan importantes. Si el nivel de ácido estomacal es normal:

- a.- La barrera natural contra los agentes patógenos es efectiva.
- b.- La digestión del alimento es más efectiva y eficaz.

Aunque no hay consenso sobre los efectos a largo plazo del uso de PPI's o antagonistas de H2 para tratar los síntomas de GERD, existe una corriente de opinión que plantea la hipótesis de que su uso puede conllevar con el tiempo trastornos digestivos y/o mal-absorciones. Estudios recientes parecen no encontrar una relación causa efecto entre el uso continuado de PPI's y los trastornos digestivos del tracto inferior. Sin embargo este hecho no ha sido completamente probado. Ante la duda, y a falta de más datos, es obligado indicar que las composiciones de la

invención, al no reducir la producción de ácido estomacal, no interfieren en las funciones naturales del estómago, permitiendo que éste funcione con normalidad y cumpla sus funciones dentro del proceso de digestión. Por tanto, las composiciones de la invención no deben quedar ensombrecidas por la polémica que parece suscitar el uso crónico de otros compuestos como los PPI's.

Por otro lado, es conocido que una parte de los enfermos de GERD reportan a su vez, y sin que se haya confirmado su vinculación, trastornos del tracto digestivo inferior, o disbiosis. Estos trastornos se suelen presentar en forma de alternancias entre episodios diarreicos, repetidos y espasmódicos y episodios de estreñimiento. Las defecaciones suelen ser de olor pungente y color oscuro (muy probablemente por presencia de aminas biogénicas tipo putrescina, cadaverina, histaminas y escatol por putrefacciones anómalas) acompañadas muchas veces de gases. Estos trastornos se pueden clasificar como colitis, colitis ulcerosas, síndrome del colon irritado, diverticulitis, enfermedad de Crohn etc. Todas ellas suelen tener siempre un marcado carácter inflamatorio. Los sujetos tratados con las composiciones de la invención, que además de padecer de GERD, confirmaban sufrir de episodios de disbiosis intestinal, explicaron, con el uso del producto, una gradual mejoría del estado general de su sistema digestivo, en concreto en el tracto digestivo distal o colon. Un sujeto en concreto refería haber mejorado considerablemente su confort intestinal con el uso continuado del producto, en comparación con el uso de PPI's, el cuál, aun aliviándole los síntomas del ardor de estómago, no evitaba sus cuadros de colitis espasmódica.

## Referencias

<sup>1</sup> Prevalance of Gastroesophageal Reflux Disease: 3-7% of the population in the USA 1985 for "GERD and related esophageal disorders" (Digestive diseases in the United States: Epidemiology and Impact – NIH Publication No. 94-1447, NIDDK, 1994) Prevalance Rate: approx 1 in 33 or 3.00% or 8.2 million people in USA. Prevalance of Gastroesophageal Reflux Disease: 3 to 7 percent of U.S. population (1985) (Source: excerpt from Digestive Diseases Statistics: NIDDK)

<sup>2</sup> <http://jiaq.org/Jiaq/managementofdyspepsia.pdf>

<sup>3</sup> "Inhibition of Helicobacter pylori by garlic extract (Allium sativum)" Luigina Cellini, Emanuela Di Campli, Michele Masulli, Soraya Di Bartolomeo and Nerino Allocati. Instituto di Medicina Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università G.D'Annunzio, Via Dei Vestini 31, Chieti, Italy.

<sup>4</sup> Kim, Young-In, "Short-Chain Fatty Acids in Ulcerative Colitis", NUTRITION REVIEWS, Vol. 56, 1, pp. 17-24

<sup>5</sup> Soergel, K. H., "Colonic Fermentation: Metabolic and Clinical Implications", CLIN INVESTIG 72,742-48 (1994)

<sup>6</sup> Sheppach, W., et al., "Effects of Short-Chain Fatty Acids on the Inflamed Colonic Mucosa", SCAND. J. GASTROENTEROL, Suppl. 222, pp. 53-57 (1997)

<sup>7</sup> W. Sheppach, "Short-Chain Fatty Acids Improve Epithelia in Ulcerative Colitis? Speculation or Mechanism", Falk Symp. (1994),73 (Short Chain Fatty Acids), pp. 206-213; diversion colitis, Soergel, op. cit.;

<sup>8</sup> W. Sheppach, et al."Role of Short-Chain Fatty Acids in the Prevention of Colorectal Cancer", EURJ. CANCER, Vol. 31A, No. 7/8, pp. 1077-80, 1995

<sup>9</sup> W. Sheppach, "Effects of Short Chain Fatty Acids on Gut Morphology and Function", GUT 1994, Supplement 1, pp. 35-38; ulcerative colitis, Jorgensen, J. R., et al., "Influence of Feces from Patients with Ulcerative Colitis on Butyrate Oxidation in Rat Colonocytes", DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES, Vol. 44,10 pp.2099-2109 (1999), Kim, op. cit., Sheppach, Falk Symp. (1994), 73 (Short Chain Fatty Acids), op. cit. (pp. 206-213);

<sup>10</sup> Perez, R., et al. "Selective Targeting of Kupffer Cells with Liposomal Butyrate Augments Portal Venous Transfusion-Induced Immunosuppression", TRANSPLANTATION, Vol. 65,10, p. 1294-98,1998;

Perez, R., et al. "Sodium Butyrate Upregulates Kupffer Cell PGE2 Production and Modulates Immune Function", J. SURGICAL RES., 78 pp. 1-6 (1998)

<sup>11</sup> Watkins, S. M., et al. "Butyric Acid and Tributyrin Induce Apoptosis in Human Hepatic Tumor Cells", J. Dairy Res., 66, pp. 559-67 (1999)

<sup>12</sup> Rabboni, G. H., et al. "Short-Chain Fatty Acids Inhibit Fluid and Electrolyte Loss Inducted by Cholera Toxin in Proximal Colon of Rabbit In Vitro", DIGESTIVE DISEASES AND SCI., Vol. 44, 8, pp. 1547-53 (1999)

<sup>13</sup> Acta Vet Hung. 1990;38 (1-2):3-17. "Feeding trial in pigs with a diet containing sodium n-butyrate" Gálfi P, Bokori J.Department of Physiology, University of Veterinary Sciences, Budapest, Hungary

- 
- <sup>14</sup> "Performance, intestinal microflora, and wall morphology of weanling pigs fed sodium butyrate." Biagi G, Piva A, Moschini M, Vezzali E, Roth FX.
- <sup>15</sup> W. Frankel et al., "Butyrate Increases Colonocyte Protein Synthesis in Ulcerative Colitis" *Journal of Surgical Research*, 57, pp. 210-214 (1994);
- A. Finnie et al., "Colonic Mucin Synthesis is Increased by Sodium Butyrate", *Gut*, 36, pp. 93-99 (1995).
- <sup>16</sup> "Effects of intravenous injection of butyrate on the exocrine pancreatic secretion in guinea pigs" K. Katoh a. and T. Tsudaa
- <sup>17</sup> "Antibacterial Effect of Caprylic Acid and Monocaprylin on Major Bacterial Mastitis Pathogens" M.K.M. Nair<sup>1</sup>, J. Joy<sup>1</sup>, P. Vasudevan<sup>1</sup>, L. Hinckley<sup>2</sup>, T.A. Hoagland<sup>1</sup> and K.S. Venkitanarayanan
- <sup>18</sup> Nair MK, Joy J, Vasudevan P, Hinckley L, Hoagland TA, Venkitanarayanan KS (Oct 2005). "Antibacterial effect of caprylic acid and monocaprylin on major bacterial mastitis pathogens". *J Dairy Sci* **88** (10): 3488–95
- <sup>19</sup> "Food and Nutrients in Disease Management" Ingrid Kohlstadt pg 166, 169.
- <sup>20</sup> "Caprylic acid and medium-chain triglycerides inhibit IL-8 gene transcription in Caco-2 cells: comparison with the potent histone deacetylase inhibitor trichostatin A" Aihiro Hoshimoto, Yasuo Suzuki, Tatsuro Katsuno, Hiroshi Nakajima and Yasushi Saito.
- <sup>21</sup> "Antioxidant and anti-inflammatory activities of several commonly used spices." Tsai TzungHsun, Tsai PoJung, Ho SuChen
- <sup>22</sup> "Allicin inhibits spontaneous and TNF-alpha. induced secretion of proinflammatory cytokines and chemokines from intestinal epithelial cells" Lang, Alon; Lahav, Maor; Sakhnini, Emad; Barshack, Iris; Fidler, Herma H.; Avidan, Benjamin; Bardan, Eitan; Hershkoviz, Rami; Bar-Meir, Simon; Chowers, Yehuda. *Clinical Nutrition* (2004), 23(5), 1199-1208 CODEN: CLNUDP; ISSN: 0261-5614.
- <sup>23</sup> "Effects of garlic oil and two of its major organosulfur compounds, diallyl disulfide and diallyl trisulfide, on intestinal damage in rats injected with endotoxin"
- <sup>24</sup> *Middle East J Anesthesiol.* 2000 Oct;15(6):649-58. "Garlic extract (allium sativum) reduces migration of neutrophils through endothelial cell monolayers." Hobauer R, Frass M, Gmeiner B, Kaye AD, Frost EA.
- <sup>25</sup> In Vitro and In Vivo Activities of Garlic against *Helicobacter pylori*. Roe IH, Nam SW, Myung NH, Kim JT, Shin JH.
- <sup>26</sup> *Rev Iberoam Micol.* 2006 Jun;23(2):75-80."Ajoene the main active compound of garlic (*Allium sativum*): a new antifungal agent"
- <sup>27</sup> "Activities of Garlic Oil, Garlic Powder, and Their Diallyl Constituents against *Helicobacter pylori*" E. A. O'Gara, D. J. Hill, and D. J. Maslin.
- <sup>28</sup> "Protection against *Helicobacter pylori* and Other Bacterial Infections by Garlic" Gowsala P. Sivam.
- <sup>29</sup> "Modern Nutrition in Health and Disease" Maurice E. Shils (Editor), James A. Olson (Editor), Moshe Shike (Editor), A. Catherine Ross (Editor). Lippincott Williams & Wilkins; 9th edition
- <sup>30</sup> "Garlic: A Review of Its Medicinal Effects and Indicated Active Compounds" *Phytomedicines of Europe* Chapter 14, pp 176–209
- <sup>31</sup> "Ajoene, a natural product with non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-like properties?" Verena M. Dirsch and Angelika M. Vollmara. Institute of Pharmacy, Center of Drug Research
- <sup>32</sup> "Study of the mechanism of action of curcumin; an antiulcer agent." Sinha, M., Mukherjee, B. P., Mukherjee, B., Sikdar, S. and Dasgupta, S. R. *Indian J. Pharmacol.*, 1975, 7, 98.
- <sup>33</sup> "Studies on ulcerogenic activity of curcumin." Prasad, D. N., Gupta B., Srivastava, R. K. and Satyavati, G. V., *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 1976, 20, 92.
- <sup>34</sup> "Effect of curcumin, its alkali salts and *Curcuma longa* oil in histamine induced gastric ulceration." Bhatia, A., Singh, G. B. and Khanna, N. M., *Indian J. Exp. Biol.*, 1964, 2, 158–160



---

<sup>35</sup> "Mechanisms of curcumin induced gastric ulcer in rats." Gupta, B., Kulshrestha, V. K., Srivastava, R. K. and Prasad, D. N., Indian J. Med.Res., 1980, 71, 806–814.

<sup>36</sup> "Diseases of the digestive system." Cream, G. P., Shearman, D. J. C. and Small, W. P. In Davidsons Principles and Practice of Medicine (ed. Macleod, J.) The English Language Book Society and ChurchillLivingstone, Edinburgh, 1974, 11th edn, p. 456

<sup>37</sup> "Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications" Ishita Chattopadhyay, Kaushik Biswas, Uday Bandyopadhyay and Ranajit K. Banerjee

<sup>38</sup> " Antioxidant Health Effects of Aged Garlic Extract" Carmia Borek, Department of Community Health and Family Medicine, Nutrition and Infectious Diseases Unit, Tufts University School of Medicine, Boston

<sup>39</sup> Datos de la Sociedad Química Japonesa (1984)

### Reivindicaciones

- 1.- Una composición que comprende:
  - al menos un ácido graso C1-C10 del grupo que consiste en ácido butírico o ácido isobutírico, solos o en combinación, o sus sales de metal alcalino o alcalino-térreo, o un éster de glicerol de los mismos, y
  - al menos un extracto vegetal de la familia de las aliáceas.
- 2.- La composición de la reivindicación 1, en la que el extracto vegetal de la familia de las aliáceas es extracto de ajo.
- 3.- La composición de la reivindicación 2, en la que el extracto de ajo es extracto de ajo seco, en polvo y sin desodorizar.
- 4.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sal de metal alcalino o alcalino-térreo del al menos un ácido graso C1-C10 es una sal sódica, cálcica o potásica del mismo.
- 5.- La composición de la reivindicación 4, en la que la sal sódica, cálcica o potásica del ácido graso C1-C10 es el butirato de sodio.
- 6.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, en la que la sal sódica, cálcica o potásica del ácido graso C1-C10 está tamponada con un tampón seleccionado de sales fosfato y sales carbonato.
- 7.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el éster de glicerol del al menos un ácido graso C1-C10 es un triglicérido del mismo.
- 8.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un extracto vegetal de cúrcuma.
- 9.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en agentes vehiculizantes, productos diluyentes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, gelificantes, aromatizantes, edulcorantes, colorantes, preservantes, cargas, antioxidantes, agentes coadyuvantes al encapsulado y agentes de cobertura.
- 10.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se presenta en forma de cápsula, píldora, sobre, pastilla o pastilla recubierta.
- 11.- La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el restablecimiento de la homeóstasis digestiva afectada por desórdenes acido-pépticos y/o estados causados por daños a la mucosa gástrica o el epitelio digestivo.
- 12.- La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para el alivio de los síntomas del reflujo gastroesofágico o GERD.
- 13.- Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 anteriores en la fabricación de un suplemento alimenticio.
- 14.- Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 anteriores en la fabricación de un medicamento.
- 15.- Uso según la reivindicación 14, en el que el medicamento es para el restablecimiento de la homeóstasis digestiva afectada por desórdenes acido-pépticos y/o estados causados por daños a la mucosa gástrica o el epitelio digestivo.