

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 818**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61K 31/695 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2013 PCT/IB2013/051159**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13121354**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2013 E 13713534 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2814462**

54 Título: **Composición farmacéutica a base de aceite para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales**

30 Prioridad:

13.02.2012 IT NA20120005

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

26.12.2017

73 Titular/es:

**GRUPPO FARMAIMPRESA S.R.L. (100.0%)
Via Cipro 1
25124 Brescia (BS) , IT**

72 Inventor/es:

SCETTA, DANIELE

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 647 818 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 a base de aceite para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales

5 La presente invención se refiere al sector de los productos para utilización oral y, en particular, a una composición oleosa que incorpora un agente antiespumante que se puede utilizar para el tratamiento de trastornos gastrointestinales o, a modo de ejemplo, en el caso de trastornos dispépticos, cuando se requiere la reducción del tiempo de vaciado gástrico, para el tratamiento de *H. pylori*, en el caso del síndrome de intestino irritable (IBS), así como en el caso de gases, distensión abdominal, flatulencia y en el tratamiento de cólicos intestinales, especialmente en niños y lactantes.

Dicha asociación permite el alivio de los síntomas abdominales a través de la protección de la pared gastrointestinal y la reducción de la perturbación causada por el aumento de la presión de aire en el intestino.

15 El documento WO99/63986 da a conocer composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la dolencia de reflujo gastroesofágico, que incluyen un vehículo portador y un agente gastroprotector. El vehículo portador es capaz de formar una capa de barrera flotante en contacto con el ácido gástrico o de formar una película bioadhesiva antes de que tenga lugar el contacto con el ácido gástrico, a fin de proteger la mucosa gástrica de la irritación por el ácido gástrico.

20 El documento WO2004/082669 da a conocer una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos gastrointestinales que comprenden: a. uno o más antiflatulantes; b. uno o más antagonistas del receptor X de histamina reversible competitivo; y c. un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es una composición oleosa que comprende un agente antiespumante de silicona, de manera preferente, simeticona.

30 En esta composición, opcionalmente, se pueden añadir agentes espesantes, sólidos dispersables (polvos), sustancias nutritivas, agentes antidiarreicos, enzimas, agentes inmunoestimulantes, sustancias antiácidas que pueden actuar directa o indirectamente, sustancias que inhiben la actividad de los microorganismos de tipo *Pylori*, agentes antirradicales, tales como, por ejemplo, vitamina A, vitamina E y la coenzima Q, a efectos de hacerla más eficaz o más aceptable al paladar, ya sea durante la fabricación o poco antes de su utilización.

35 También se pueden añadir sustancias prebióticas, tales como, a modo de ejemplo, inulina, fructooligosacáridos (FOS), oligofructosa, galactooligosacáridos, lactulosa, oligosacáridos y levaduras probióticas, tales como *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae* o bacterias que pertenecen, a modo de ejemplo, a las especies de *Bifidobacterium*, *Enterococcus* y *Streptococcus*.

40 Las variantes opcionales de la composición descrita anteriormente pretenden hacer la invención más eficaz en casos específicos, tales como úlceras gástricas, cólicos con diarrea causados por antibióticos etc.

Las ventajas producidas por una composición de simeticona dispersada en una fase oleosa (de manera preferente, que consiste en aceite de oliva), en comparación con las formulaciones de simeticona en una fase acuosa que se encuentran actualmente en el mercado, son múltiples:

- 45
- 1) una mejor dispersión de la simeticona en la composición, según la presente invención, en comparación con los productos fabricados con simeticona en una base acuosa.
 - 2) la ausencia de conservantes en la composición, según la presente invención, a diferencia de las que se encuentran actualmente en el mercado.
 - 50 3) mayor similitud estructural entre la leche y la composición, según la presente invención, en comparación con las disponibles actualmente en el mercado;
 - 4) aumento de la actividad de la composición, según la presente invención, en comparación con las que están en fase acuosa que se encuentran actualmente en el mercado.

55 Las ventajas y características, según la presente invención, serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada y la descripción no limitativa de una realización de la misma con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

- 60 - La figura 1 es una fotografía de un cuentagotas del producto Mylicon (lote fc158 fecha de caducidad 01\2014), en el que la presencia de grumos en suspensión es evidente;
- La figura 2 es una fotografía de la parte líquida del producto Mylicon (lote fc158 fecha de caducidad 01\2014), sometido previamente a agitación vigorosa durante cinco minutos, con la presencia de grumos blancos en la adhesión;
- 65 - Las figuras 3 y 4 representan fotografías del producto objeto de la presente invención al final del período de estabilidad acelerada en un horno a 40°C durante tres meses, en las que es evidente la ausencia de grumos tanto en el preparado (figura 2) y en el cuentagotas (figura 3);

- La figura 5 es un dibujo que muestra las fuerzas de tensión superficial en un sistema de aire/aceite/agua y partículas hidrófobas;
- La figura 6 es un dibujo que muestra el mecanismo de rotura del tipo "deshumectación del puente" de la espuma causada por las partículas sólidas hidrófobas;
- 5 - La figura 7 es un dibujo que representa el mecanismo de rotura del tipo "estiramiento del puente" de la espuma causada por las partículas oleosas;
- La figura 8 es un dibujo que representa el mecanismo de rotura combinada del tipo "deshumectación del puente" y del tipo "estiramiento del puente" de la espuma, tal como se aplica a las partículas oleosas.

10 Estas ventajas se ilustran a continuación:

1. Una mejor dispersión de la simeticona en la composición, según la presente invención, en comparación con los productos fabricados con simeticona en una base acuosa.

15 La mejor dispersión de la simeticona en el preparado permite:

- una agitación más baja por el usuario de la composición.
- una mejor homogeneidad de la composición y, por lo tanto, una administración más fácil y precisa del producto antiespumante (simeticona).
- 20 • una administración más fluida y fácil de la composición, ya que es más homogénea y está libre de cualquier corpúsculo.

25 Esto es debido al hecho de que el aceite utilizado (por ejemplo, aceite de oliva), gracias a sus propiedades químicas y físicas, es más compatible en comparación con el agua, con la estructura de la simeticona altamente hidrófoba y lipófila; esta mejor compatibilidad produce una mejora en la forma farmacéutica de la composición. De hecho, en los dispositivos actualmente en el mercado, en los que la simeticona, molécula lipófila, se dispersa en un disolvente altamente hidrófilo, tal como agua, se obtiene una dispersión o una emulsión, en las que las moléculas de simeticona tienden a agregarse entre sí. En algunas formulaciones, los grumos blancos también pueden estar presentes en el preparado y adherirse a las paredes de la punta del cuentagotas; estos grumos pueden, en ciertos casos, hacer que sea difícil el goteo del preparado desde su recipiente, de manera que es necesario agitar enérgicamente el recipiente para dispersar la simeticona en el medio acuoso y dejar que salga.

30 Con la composición, según la presente invención, que incluye como agente dispersante el aceite de oliva, que es altamente lipófilo y, por lo tanto, químicamente afín a la simeticona, se obtiene un sistema químicamente homogéneo y, por lo tanto, una solubilización completa de la simeticona en un medio oleoso.

35 A continuación, el producto según la presente invención, hasta el final de su ciclo de vida, no formará los grumos característicos que están presentes en los productos a base de simeticona, en la fase acuosa o en las paredes interiores del cuentagotas, tal como se muestra en las figuras 1, 2, 3, 4.

40 2. Ausencia de conservantes en la composición, según la presente invención, a diferencia de las que se encuentran actualmente en el mercado.

45 Todos los productos de simeticona en fase acuosa que se encuentran actualmente en el mercado incluyen la presencia de uno o más conservantes, tales como, por ejemplo, benzoato de sodio, sorbato de potasio; ya que la presencia de agua genera la posibilidad de proliferación de bacterias y hongos.

La composición, según la presente invención, al estar libre de agua no permite las actividades y la proliferación de microorganismos, permitiendo así la ausencia de conservantes antimicrobianos que son posiblemente sensibilizantes.

50 3. Mayor similitud estructural entre la leche y la composición, según la presente invención, en comparación con las disponibles actualmente en el mercado.

Los productos a base de simeticona se administran a menudo a niños a efectos de aliviar los síntomas de cólicos y abdomen hinchado; en estos pacientes, a menudo, los productos a base de simeticona se dispersan en un poco de leche (a menudo materna) a efectos de facilitar la administración.

55 Además del hecho de que no es aconsejable dar agua a los lactantes durante los primeros seis meses de vida, el aceite de oliva tiene una alta similitud, en términos de composición, con la leche materna, de manera que es altamente digestible en los lactantes y es un alimento esencial para el correcto desarrollo del niño.

4. Aumento de la actividad de la composición, según la presente invención, en comparación con las que se encuentran actualmente en el mercado.

60 La mayor actividad de la composición, según la presente invención, en comparación con las que se encuentran actualmente en el mercado se debe a la sinergia de acción entre el aceite de oliva y la simeticona.

65 Por lo tanto, la composición, según la presente invención, comprende agentes antiespumantes de silicona en un medio oleoso. Estos agentes antiespumantes de silicona comprenden simeticona. De manera preferente, dicho medio oleoso consiste en aceite de oliva.

- La cantidad de agentes antiespumantes de silicona se encuentra entre el 0,1% en peso y el 80% en peso, de manera más preferente, entre el 0,5% en peso y el 15% en peso, de manera aún más preferente, entre el 3% en peso y el 12% en peso, con respecto al peso total de la composición, según la presente invención. La composición, según la presente invención, también comprende dióxido de silicio, además de simeticona y aceite de oliva.
- 5 La concentración en peso de dióxido de silicio con respecto al peso total de la composición se encuentra entre el 0,1% y el 3%.
- 10 Según una realización preferente de la presente invención, la composición comprende simeticona en una cantidad comprendida entre el 6 y el 8%, y dióxido de silicio en una cantidad comprendida entre el 1,5% y el 3%, y aceite de oliva como un medio disolvente oleoso.
- La composición de la presente invención tiene la forma de solución líquida para la administración oral.
- 15 Opcionalmente, la composición, según la presente invención, puede comprender un atrapador de radicales, tal como vitaminas solubles en grasa.
- Opcionalmente, la composición, según la presente invención, puede comprender sustancias sólidas (polvos) dispersables a efectos de aumentar la actividad del producto.
- 20 Opcionalmente, la composición, según la presente invención, puede incluir prebióticos y probióticos.
- Opcionalmente, la composición, según la presente invención, puede comprender sustancias enzimáticas, inmunoestimulantes, gastroprotectoras, sustancias que inhiben la actividad de los microorganismos de la especie *pylori*.
- 25 Todas las sustancias opcionales mencionadas se pueden añadir en el producto durante la fase de producción o en el momento de la utilización.
- 30 Según un aspecto adicional de la misma, la presente invención se refiere a un kit para la preparación de una composición que contiene simeticona, un medio disolvente oleoso y, posiblemente, dióxido de silicio, así como, posiblemente, una o más sustancias seleccionadas de enzimas, sustancias antiácidas que tienen acción directa o indirecta, espesantes, sustancias sólidas dispersables (polvos), sustancias prebióticas, sustancias inmunoestimulantes, sustancias antidiarreicas, nutrientes, sustancias que tienen actividad inhibidora de microorganismos del tipo *pylori*, sustancias de acción gastroprotectora, agentes atrapadores de radicales libres, probióticos pertenecientes a las familias de levaduras y bacterias, en la que estas sustancias están contenidas en una unidad separada, por ejemplo, una bolsita o un vial, y son para dispersarse en el medio disolvente oleoso que contiene la simeticona poco antes de la administración al usuario final.
- 35 Según una realización preferente, la composición, según la presente invención, contiene por cada 100 ml de producto final:
- % de la cantidad de MATERIALES EN SOLUCIÓN
- 45 Aceite de oliva 87,880%
 Simeticona USP 7,500%
 Palmitato de Vitamina A 1.700.000 u.i. 0,120%
 Acetato de Vitamina E 3,000%
 Coenzima Q10 0,002%
 Sílice micronizada (dióxido de silicio) 1,500%
- 50 Según una realización preferente adicional, la composición, según la presente invención, contiene por cada 100 ml de producto final:
- % de la cantidad de MATERIALES EN SOLUCIÓN
- 55 Aceite de oliva 90,30%
 Simeticona USP 6,66%
 Palmitato de Vitamina A 1.700.000 u.i. 0,24%
 Acetato de Vitamina E 1,20%
 Coenzima Q10 0,10%
 Sílice micronizada (dióxido de silicio) 1,500%
- 60 También se realizaron pruebas de estabilidad acelerada a los tres meses en estas composiciones, con:
- 65 1. Determinación del índice acidez y de peróxidos
 2. Determinación de bacterias, mohos, levaduras y patógenos, según se requiera, por la Farmacopea Oficial Italiana XII edición.

La estabilidad, analizada a temperatura ambiente y a una temperatura mayor de 40°C, mostró la estabilidad de las composiciones.

- 5 Las pruebas de toxicidad aguda también se realizaron en las composiciones, que mostraron la inocuidad de las mismas.

La composición, según la presente invención, se dirige al tratamiento de trastornos de la función intestinal. El principio activo es la simeticona (metilpolisiloxano activado), un polímero químicamente inerte de metilsiloxano. El mecanismo de acción de estos productos es mecánico y físico y reside en la capacidad de los productos para favorecer la agregación de burbujas de gas atrapadas en el tracto gastrointestinal y la formación de gas libre que se elimina más fácilmente por la boca o el ano. Además de simeticona, para la actividad del producto, la presencia del aceite de oliva es importante, ya que permite una dispersión óptima y la administración de simeticona y también mejora la actividad.

15 La posible adición de dióxido de silicio (sílice micronizada) parece responsable de una reducción inmediata del efecto de las burbujas de aire. Según N.A. Denkov es posible distinguir un mecanismo de acción de la rotura rápida de las burbujas (llamado "Rápido") que se expresa en aproximadamente 10 segundos, típico de las partículas de sílice, en comparación con un efecto lento (llamado "Lento"), típico de la simeticona, que se lleva a cabo entre 5 minutos y 10 minutos. El efecto de rotura de las burbujas por partículas sólidas de las gotitas de aceite está estrechamente relacionado con su hidrofobicidad y se cuantifica basándose en el valor del ángulo de contacto de las tres fases: sólido - agua - aire (ver la figura 5).

25 Se ha demostrado de manera experimental y teórica que las partículas sólidas hidrófobas pueden romper la película compuesta de las burbujas, de aquí en adelante denominada espuma a través del mecanismo llamado de "deshumectación de puente". Este mecanismo implica que, en primer lugar, la partícula sólida entre en contacto con las dos superficies opuestas de la película de espuma, formando un puente sólido entre ellas. Si la partícula es suficientemente hidrófoba, no se moja por el líquido, con lo que las líneas de contacto de las tres fases aire/partícula/agua se ponen en contacto entre sí, dando lugar de este modo a la formación de puentes entre las dos capas que generan la burbuja y la coalescencia resultante. Este comportamiento se identifica con el mecanismo llamado "Rápido" que da lugar a la rotura de las burbujas (ver la figura 6).

35 El mecanismo de acción antiespumante de las partículas oleosas se explica según un modelo diferente. De hecho, además del mecanismo de "deshumectación de puente", tal como se aplica a partículas sólidas, en el caso de una partícula deformable, tal como la partícula oleosa, hay dos posibilidades, es decir, que se comporte de la misma manera con respecto a una partícula sólida o que actúe según el mecanismo de "estiramiento de puente", tal como se ejemplifica en la figura 7.

40 Por lo tanto, para una partícula de aceite, el mecanismo de acción se puede explicar mediante la utilización de los dos modelos descritos anteriormente juntos (ver la figura 8).

45 Teniendo en cuenta la dificultad para predecir mediante razones teóricas el efecto de eliminación de espuma o rotura de las burbujas de aire de un preparado (ya que el efecto global tiene en cuenta los diferentes mecanismos de acción), se han desarrollado modelos matemáticos con el objetivo de predecir el efecto de productos antiespumantes basados en los valores de la tensión superficial de aire/agua σ_{AW} , aceite/agua σ_{OW} y aceite/aire σ_{OA} .

50 Garrett en su modelo define un coeficiente B del "puente" que identifica la capacidad de un producto para formar puentes entre las dos capas que forman las paredes de las burbujas y son responsables de la coalescencia de las mismas.

El parámetro B está directamente relacionado con los valores de la tensión superficial de aire/agua σ_{AW} , aceite/agua σ_{OW} y aceite/aire σ_{OA} que están relacionados entre sí por la siguiente relación:

$$55 \quad B = \sigma_{AW}^2 + \sigma_{OW}^2 - \sigma_{OA}^2$$

60 En este modelo para los valores de $B > 0$, el comportamiento del glóbulo de aceite se considera desestabilizador para la burbuja de espuma, por tanto, el producto será activo como antiespumante, y para valores de $B < 0$ se espera un efecto estabilizador hacia la burbuja y, por tanto, el producto no será activo como antiespumante.

A partir de la relación entre el coeficiente de "puente" B y las tensiones superficiales, es inmediato que los valores bajos de tensión superficial de aceite/aire (σ_{OA}) corresponden a una mejor capacidad antiespumante.

Ejemplos

Teniendo en cuenta las circunstancias, se llevó cabo la medición de la tensión superficial de dos preparados:

- 5 una composición A, según la presente invención, que comprende simeticona al 6,66% en aceite de oliva; y el producto comercial Mylicon que comprende simeticona al 6,66% en solución acuosa con ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio; metilhidroxipropilcelulosa; carboxipolimetileno; sacarina; benzoato de sodio; ácido sórbico; bicarbonato de sodio; esencia de frambuesa; esencia concentrada de vainilla.
- 10 Como sistema de medición, se utilizó un sistema de anillos de medición con un dinamómetro según el método de Du Nouy.

El algoritmo aplicado para calcular el valor fue:

$$\tau = \frac{F2 - F1}{4\pi r}$$

15

- τ = tensión superficial (σ_{OA})
- F2 = fuerza peso al comienzo del experimento
- F1 = fuerza peso en el momento del desprendimiento del anillo de la superficie del líquido
- 20 R = radio del anillo metálico

25

Como primera prueba, se llevó a cabo la calibración del sistema mediante la medición de la tensión superficial de agua destilada en condiciones ambientales próximas a las condiciones estándar de T = 25°C; P = presión atmosférica. El valor obtenido a partir de las tres mediciones da lugar a un valor promedio de 7,11 g/m, muy cerca del valor teórico del agua destilada, es decir, 7,42 g/m.

30

Con el sistema calibrado de este modo, se llevó a cabo la determinación de los valores de tensión superficial por triplicado para el producto objeto de la presente invención, tal como se ha definido anteriormente, y Mylicon (producto comercial); los resultados obtenidos se muestran a continuación:

35

Producto	Tamaño 1	Tamaño 2	Tamaño 3	Promedio
Composición de simeticona al 6,66% en peso en aceite de oliva	1,30 g / m	1,24 g / m	1,36 g / m	1,3 g / m
Mylicon (simeticona al 6,66% en agua)	1,62 g / m	1,56 g / m	1,56 g / m	1,58 g / m

40

Estos resultados muestran la actividad mejorada de la composición, según la presente invención, en comparación con la composición comercial que tiene una actividad conocida de reducción de la tensión superficial, una condición necesaria para la actividad del preparado para romper las burbujas de aire; dicha actividad se demostró experimentalmente mediante la comparación de las siguientes composiciones en una prueba adicional:

- composición B, según la presente invención (incluyendo aceite y simeticona al 6,66% en peso)
- composición C, según la presente invención (que comprende aceite y simeticona al 6,66% en peso y dióxido de silicio al 1,5% en peso)
- 40 • Mylicon (preparado comercial que tiene la composición descrita anteriormente)
- Composición TN, preparada en el laboratorio, que comprende simeticona al 6,66% en peso en agua.

45

La composición C, según la presente invención, se ha considerado en el experimento a efectos de demostrar que el producto base (aceite y simeticona) todavía se puede mejorar mediante la adición de derivados de silicio y partículas sólidas que son dispersables en aceite.

50

La composición TN a base de simeticona y agua se ha insertado en el experimento a efectos de comparar el producto, según la presente invención, con un patrón recién transformado en producto (simeticona en agua).

55

A continuación, se proporcionan los detalles del experimento que se llevó a cabo teniendo en cuenta las publicaciones de la American Standard Test Methods Int, que ha publicado una serie de métodos para la medición directa del efecto antiespumante utilizando diferentes sistemas modelo.

El método E2407-04 se definió como útil por la misma ASTM Int para la prueba de agentes antiespumantes líquidos, tales como emulsiones de silicona o agentes antiespumantes orgánicos. El método también se considera válido para determinar la eficacia relativa de un agente antiespumante con respecto a otro. El agente espumante utilizado en la prueba es lauril sulfato de sodio (SLES) a la concentración del 0,1%, preparado en agua con una dureza de 342 ppm expresada en grados franceses. El método implica la formación de espuma en condiciones estándar controladas por medio de un "mezclador" a la velocidad máxima de rotación de 22.000 rpm.

Para la medición de la capacidad antiespumante relativa, se añadieron 500 mg de cada una de las composiciones B, C, TN y Mylicon en 250 ml de solución de espuma utilizada para la prueba (lauril sulfato de sodio (SLES) al 0,1%, en agua a una dureza de 342 ppm expresada en grados franceses). Las mediciones se llevaron a cabo por triplicado.

Los resultados se expresan en % de reducción de la espuma mediante la aplicación de la siguiente ecuación:

$$fr\% = 100 (ifv-efv) / ifv$$

fr% = porcentaje de reducción de espuma
ifv = volumen inicial de espuma
efv = volumen final de espuma

Los resultados presentados son el promedio de 3 determinaciones absolutas; la desviación del promedio de los resultados más extremos no supera el 20%

Composición	Reducción promedio de espuma fr%
Composición B	50
Composición C	80
Mylicon	28
Composición TN	29

Los valores mencionados anteriormente demuestran la actividad notablemente mayor para romper las burbujas de aire del producto, según la presente invención, en comparación con productos que contienen simeticona en una base acuosa.

Además del experimento anterior, se decidió determinar experimentalmente el grado de las propiedades antiespumantes del producto objeto de la invención en comparación con el producto Mylicon en un sistema modelo que consiste en leche entera recién extraída (comida habitual de los lactantes).

Debido a la aplicación de los productos en el tratamiento de los efectos de los cólicos en el recién nacido durante los primeros meses de vida y al hecho de que la leche (leche materna o preparado industrial) en esta etapa del crecimiento es prácticamente el único alimento, se decidió repetir las mediciones previstas por el método ASTM E2407 utilizando leche entera recién extraída, en lugar de SLES al 0,1%, como matriz espumante. Los resultados obtenidos se muestran a continuación; los resultados se expresan como el % de reducción de la espuma utilizando la siguiente ecuación:

$$fr\% = 100 (ifv-efv) / ifv$$

fr% = porcentaje de reducción de la espuma
ifv = volumen inicial de espuma
efv = volumen final de espuma

Composición	Medición 1 del Fr%	Medición 2	Medición 3	Promedio
Composición que comprende el 6,66% de simeticona en aceite de oliva dispersada en una solución espumosa de leche entera recién extraída	66,6%	66,6%	66,6%	66,6%
Mylicon que comprende el 6,66% de simeticona en una solución acuosa dispersada en una solución espumosa de leche entera recién extraída	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%

Los experimentos anteriores se llevaron a cabo por el laboratorio químico/físico certificado Chibilab para determinar las mediciones químicas y físicas a efectos de tener una opinión apoyada por los datos empíricos sobre la eficacia como antiespumante del producto, según la presente invención. Se supone que el mecanismo de operación de los preparados se basa principalmente en la capacidad de la simeticona para reducir las enfermedades causadas por la persistencia de aire en el tracto gastrointestinal del lactante, a través del mecanismo de coalescencia y la eliminación de las burbujas de aire, tal como se ha demostrado en la bibliografía actual. Teniendo en cuenta fuentes científicas cualificadas y la aplicación de métodos eficaces de la bibliografía, las mediciones obtenidas se consideran como útiles para este propósito.

A partir de los datos recogidos sobre la tensión superficial de los productos examinados, un valor de tensión superficial de aceite/aire del producto, según la presente invención, demostró ser inferior al valor obtenido en las mismas condiciones para el producto Mylicon.

El ensayo ASTM E2407 de los dos productos produjo resultados netos que permiten llegar a la conclusión de que el producto de la presente invención muestra una capacidad antiespumante aproximadamente tres veces superior (fr% = 80%) que el producto Mylicon (fr% = 28%). Además, la observación empírica de que cuando el producto, según la presente invención, se añade al sistema de espuma, se produce una desaparición rápida y evidente de la espuma con un efecto de crujido, debido a la rápida explosión de burbujas. Después de la adición del producto, según la presente invención, desde la parte superior en la matriz de espuma, existe una reducción en el volumen de las burbujas individuales restantes. La mezcla de agente espumante y agente de eliminación de espuma ha demostrado ser estable incluso después de una nueva agitación.

El producto Mylicon también mostró un efecto de eliminación de espuma, pero en menor grado en comparación con el producto, según la presente invención. Mylicon, sin embargo, no mostró una reducción clara de la medición del tamaño de las burbujas residuales, tal como se encuentra en cambio para el producto, según la presente invención. Finalmente, las pruebas realizadas por el sistema de espuma de leche entera, incluso si las diferencias eran inferiores a las del experimento con SLES al 0,1%, han confirmado la mayor capacidad antiespumante del producto, según la presente invención, en comparación con Mylicon (fr% de la composición que comprende el 6,66% de simeticona en aceite de oliva = 66,6% frente a fr% de Mylicon = 33,3%) en el sistema modelo de leche entera recién extraída.

Considerados en su conjunto, estos datos demuestran que la capacidad reductora de espuma del producto, según la presente invención, hallada en varios modelos experimentales, es superior a la del producto Mylicon, que es un producto líder en el sector de mercado al que pertenece la presente invención.

Además, los resultados de pruebas adicionales se indican a continuación.

En la siguiente tabla 1, los datos en filas sobre la actividad de eliminación de espuma indican diferentes composiciones, según la presente invención, llamadas RILEX ACE que tienen la fórmula:

Aceite de oliva en cantidad suficiente hasta 100 gramos
 Simeticona usp con diferentes % en p/p para cada composición
 Sílice micronizada (dióxido de silicio) con diferentes % en p/p para cada composición

En la siguiente tabla 1, los datos en filas sobre la actividad de eliminación de espuma indican diferentes composiciones, según la presente invención, llamadas RILEX ACE. Los datos se obtuvieron el método de ensayo ASTM E2407-04 (reaprobado en 2209). Las pruebas se llevaron a cabo utilizando las condiciones descritas en el método y en el protocolo P-12-001-ANFA de E&G Food Development Centre. La tabla indica el volumen de líquido y espuma contenida en la cubeta mezcladora después de 30 segundos de mezcla de 250 ml de una solución de lauril éter sulfato de sodio-SLES al 0,1% preparada en las condiciones descritas en el protocolo P-12-001-ANFA. En la misma tabla se indican los volúmenes de líquido y espuma contenidos en la cubeta mezcladora después de la adición de 500 mg de la formulación del producto y después de 60 segundos de mezclado suave al 20% de la potencia máxima del mezclador, tal como se ha descrito en el protocolo P-12-001-ANFA.

Tabla 1. Datos en filas de la actividad de eliminación de espuma medida mediante el método ASTM E2407-04.

Composición	Prueba Nº	Volumen de líquido en ml	Volumen de espuma en ml	Volumen de líquido en ml después de la adición de la composición	Volumen de espuma en ml después de la adición de la composición
Forma A	1	187,5	800	200	750
Forma AA	26	193,75	800	206,25	362,5
Forma AB	27	187,5	800	212,5	375
Forma AC	28	187,5	800	212,5	375
Forma AD	29	200	750	200	750
Forma AE	30	187,5	800	200	650
Forma AF	31	187,5	800	200	625
Forma AG	33	200	800	200	375
Forma AH	34	187,5	800	212,5	350
Forma AI	35	187,5	800	212,5	350
Forma B	2	200	800	200	750
Forma C	3	200	800	200	700
Forma D	4	200	800	200	700
Forma E	5	200	800	200	650

ES 2 647 818 T3

Composición	Prueba Nº	Volumen de líquido en ml	Volumen de espuma en ml	Volumen de líquido en ml después de la adición de la composición	Volumen de espuma en ml después de la adición de la composición
Forma F	6	200	750	225	400
Forma G	7	200	800	225	400
Forma H	8	200	800	200	800
Forma I	9	187,5	800	200	750
Forma L	10	200	750	200	750
Forma M	11	187,5	800	200	800
Forma N	12	187,5	800	200	750
Forma O	13	187,5	800	200	675
Forma P	14	187,5	800	200	600
Forma Q	15	187,5	800	200	450
Forma R	16	187,5	800	200	475
Forma S	17	193,75	800	200	425
Forma T	18	187,5	800	200	387,5
Forma U	19	187,5	800	200	400
Forma V	20	187,5	800	200	550
Forma Z	21	187,5	800	200	450
Forma W	24	187,5	800	200	425
Forma X	22	187,5	800	200	700
Forma Y	23	187,5	800	200	550

En la siguiente tabla 2, los resultados de la prueba se indicaron como el % del valor de reducción de espuma para cada formulación RILEX ACE analizada. Los datos se obtuvieron, tal como se describe por el método de ensayo ASTM E2407- 04 (reaprobado en 2209) y en el protocolo P-12-001-ANFA de E&G Food Development Centre. La tabla indica el nombre de la formulación de RILEX ACE a diferentes concentraciones de simeticona y sílice y diferente proporción, junto con el % del valor de reducción de espuma. El porcentaje de reducción de espuma se calculó, tal como se especifica en el método de ensayo ASTM E2407-04 (reaprobado en 2209) y tal como se indica en el protocolo P-12-001-ANFA de E&G Food Development Centre.

5

10 Tabla 2. Resultados del porcentaje de reducción de espuma en relación con la composición de formulaciones analizadas

#	Composición	% de SIMETICONA	% de SÍLICE	% de reducción de espuma
1	RILEX ACE FORMA A	0,66	0	10,2
2	RILEX ACE FORMA B	2,60	0	8,33
3	RILEX ACE FORMA C	4,60	0	16,67
4	RILEX ACE FORMA D	6,60	0	16,67
5	RILEX ACE FORMA E	8,80	0	25,00
6	RILEX ACE FORMA F	11,00	0	68,18
7	RILEX ACE FORMA G	13,20	0	70,83
8	RILEX ACE FORMA H	0	0,15	0,00
9	RILEX ACE FORMA I	0	0,35	10,20
10	RILEX ACE FORMA L	0	0,70	0,00
11	RILEX ACE FORMA M	0	1,50	2,04
12	RILEX ACE FORMA N	0	3,00	10,20
13	RILEX ACE FORMA O	0	9,00	22,45
14	RILEX ACE FORMA P	0	15,00	34,69
15	RILEX ACE FORMA Q	6,60	0,15	59,18
16	RILEX ACE FORMA R	6,60	0,35	55,10

ES 2 647 818 T3

#	Composición	% de SIMETICONA	% de SÍLICE	% de reducción de espuma
17	RILEX ACE FORMA S	6,60	0,70	62,89
18	RILEX ACE FORMA T	6,60	1,50	67,35
19	RILEX ACE FORMA U	6,60	3,00	67,35
20	RILEX ACE FORMA V	6,60	9,00	42,86
21	RILEX ACE FORMA Z	6,60	15,00	59,18
22	RILEX ACE FORMA X	0,66	1,50	18,37
23	RILEX ACE FORMA Y	2,60	1,50	42,86
24	RILEX ACE FORMA W	4,60	1,50	63,27
25	RILEX ACE FORMA T	6,60	1,50	67,35
26	RILEX ACE FORMA AA	8,80	1,50	74,23
27	RILEX ACE FORMA AB	11,00	1,50	74,23
28	RILEX ACE FORMA AC	13,20	1,50	73,47
29	RILEX ACE FORMA AD	0,66	0,15	73,47
30	RILEX ACE FORMA AE	2,60	0,35	0,00
31	RILEX ACE FORMA AF	4,60	0,70	26,53
32	RILEX ACE FORMA T	6,60	1,50	67,35
33	RILEX ACE FORMA AG	8,80	3,00	30,61
34	RILEX ACE FORMA AH	11,00	9,00	77,50
35	RILEX ACE FORMA AI	13,20	15,00	77,50

5 En las composiciones analizadas de las líneas 1-7 de la tabla 2, no se utilizó sílice para las formulaciones de los productos. En esta tendencia, la actividad de eliminación de espuma se mantiene por debajo del 30% para concentraciones de simeticona inferiores al 9%. Por encima del 9% de simeticona, la actividad de eliminación de espuma crece hasta un valor máximo del 70,83%.

10 En las composiciones analizadas de las líneas 8-14 de la tabla 2, no se utilizó simeticona para las formulaciones de los productos. En esta tendencia, se muestra una relación entre la concentración de sílice y la actividad de eliminación de espuma. Incluso a un nivel de concentración de sílice más elevada (15%), el % de la reducción de espuma no supera el valor del 34,69%.

15 En las composiciones analizadas de las líneas 15-21 de la tabla 2, en presencia de una cantidad fija de simeticona al 6,6%, la actividad de eliminación de espuma alcanza el valor máximo del 67,35% a los valores de concentración de sílice del 1,5 y el 3%. Las otras formulaciones muestran niveles más bajos de actividad de eliminación de espuma.

20 En las composiciones analizadas de las líneas 22-28 de la tabla 2, se muestra la correlación entre la concentración de simeticona y el % de reducción de la espuma en presencia de una cantidad fija de sílice al 1,5%. En esta tendencia, la actividad de eliminación de espuma crece proporcionalmente a la concentración de simeticona, pero el crecimiento no es lineal y la tasa de crecimiento es más lenta para concentraciones más altas que el 6,6%. Para concentraciones más altas que el 8,8%, no se consigue ningún aumento adicional del % de reducción de espuma.

25 En las composiciones analizadas de las líneas 29-34 de la tabla 2, se muestra la tendencia de la actividad de eliminación de espuma de varias formulaciones a diferentes concentraciones de sílice y simeticona. En esta evaluación, las formas T, AG, AH y AI muestran un intervalo de actividad de eliminación de espuma del 67,35 al 77,50%. Las formas AD, AE y AF muestran un intervalo de actividad del 0,00 al 30,61%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para utilización oral en el tratamiento de patologías gastrointestinales, que comprende agentes antiespumantes de silicona y dióxido de silicio en un medio disolvente oleoso, en la que la concentración de dichos agentes antiespumantes de silicona está entre el 0,1% en peso y el 80% en peso y el dióxido de silicio está en una concentración entre el 0,1% en peso y el 3% en peso, dichos agentes antiespumantes de silicona comprenden simeticona en una concentración entre el 6% en peso y el 8% en peso, estando todas las concentraciones en peso con respecto al peso de la composición.
- 10 2. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** dicho medio disolvente oleoso comprende aceite de oliva.
3. Composición, según la reivindicación 1, que comprende los siguientes componentes expresados en concentración en porcentaje en peso:
- 15
- | | |
|---|---------|
| Aceite de oliva | 87,880% |
| Simeticona USP | 7,500% |
| Palmitato de Vitamina A 1.700.000 u.i. | 0,120% |
| Acetato de Vitamina E | 3,000% |
| 20 Coenzima Q10 | 0,002% |
| Sílice micronizada (dióxido de silicio) | 1,500% |
4. Composición, según la reivindicación 1, que comprende los siguientes componentes expresados en concentración en porcentaje en peso:
- 25
- | | |
|---|--------|
| Aceite de oliva | 90,30% |
| Simeticona USP | 6,66% |
| Palmitato de Vitamina A 1.700.000 u.i. | 0,24% |
| Acetato de Vitamina E | 1,20% |
| 30 Coenzima Q10 | 0,10% |
| Sílice micronizada (dióxido de silicio) | 1,500% |
5. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizar en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, en particular de trastornos dispépticos, trastornos que requieren la reducción del tiempo de vaciado gástrico, en el tratamiento de *Helicobacter pylori*, en el síndrome de intestino irritable (IBS), así como gases, distensión abdominal, flatulencia y en el tratamiento de cólicos intestinales, especialmente en niños y lactantes.
- 35 6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** comprende, como mínimo, una sustancia adicional seleccionada del grupo que comprende enzimas, sustancias que tienen una acción antiácida directa o indirecta, espesantes, sólidos dispersables (polvos), sustancias prebióticas, sustancias inmunoestimulantes, sustancias antidiarreicas, nutrientes, sustancias que tienen una actividad inhibidora de microorganismos del tipo Pylory, sustancias de actividad gastroprotectora y agentes antirradicales.
- 40 7. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** comprende, como mínimo, una sustancia adicional seleccionada del grupo que comprende probióticos que pertenecen a las familias de levaduras y bacterias.
- 45 8. Kit para la preparación de una composición, según las reivindicaciones 6 ó 7, **caracterizado por que** comprende una unidad separada que contiene dichas sustancias adicionales a dispersar en el medio disolvente oleoso justo antes de la administración al usuario final.
- 50

Fig. 1

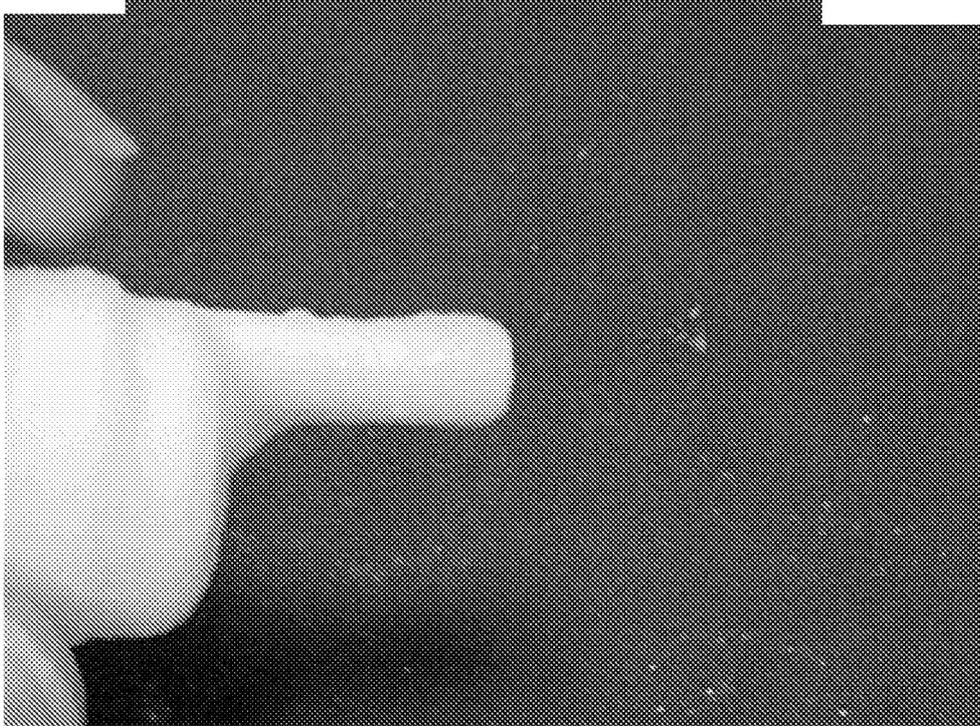


Fig. 2

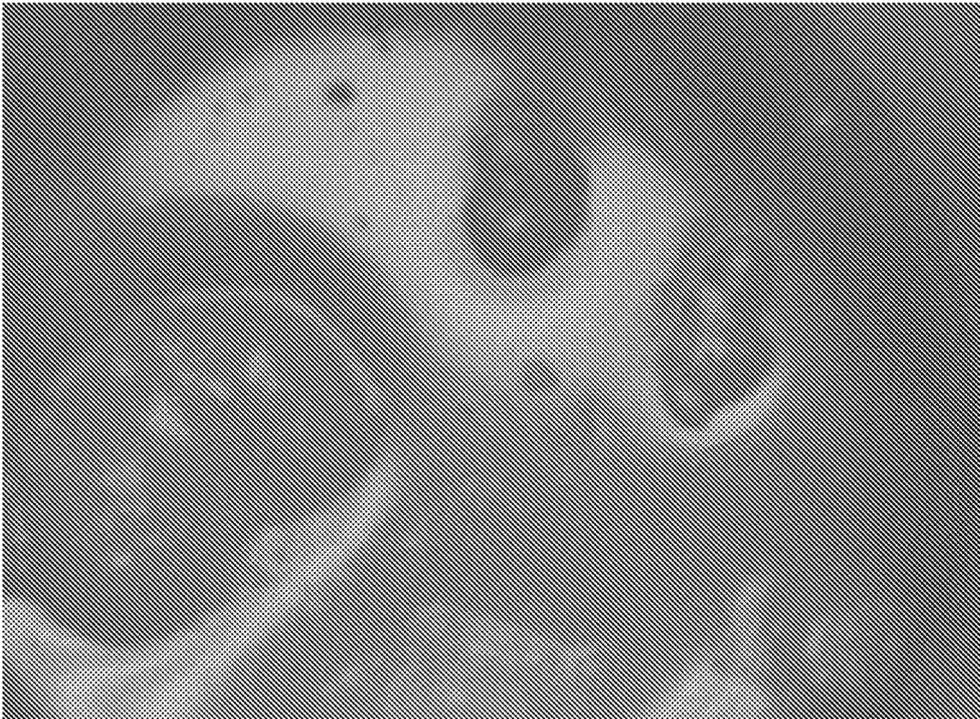


Fig. 3

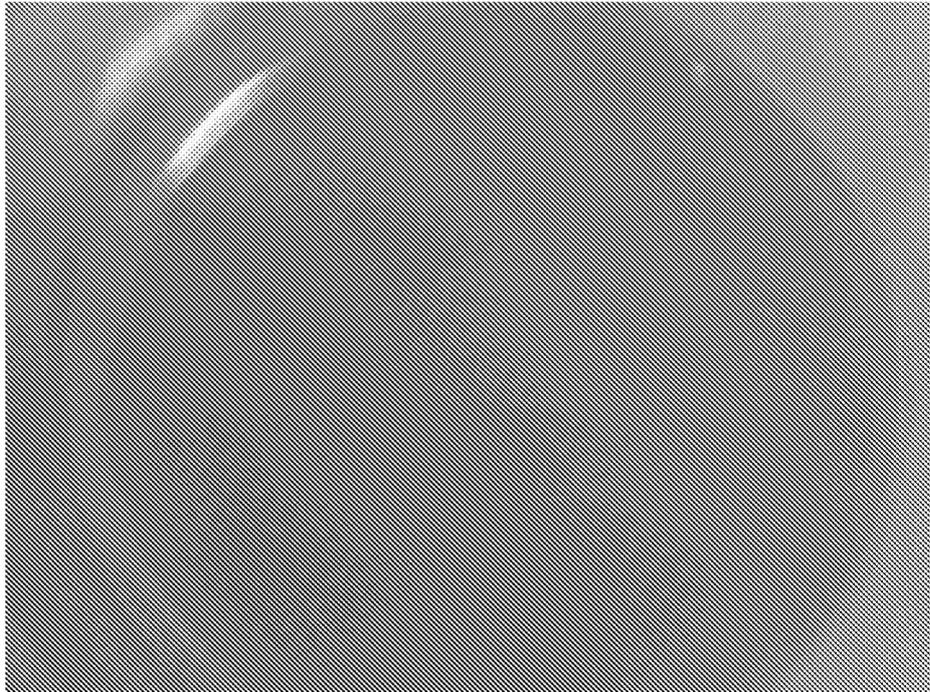


Fig. 4

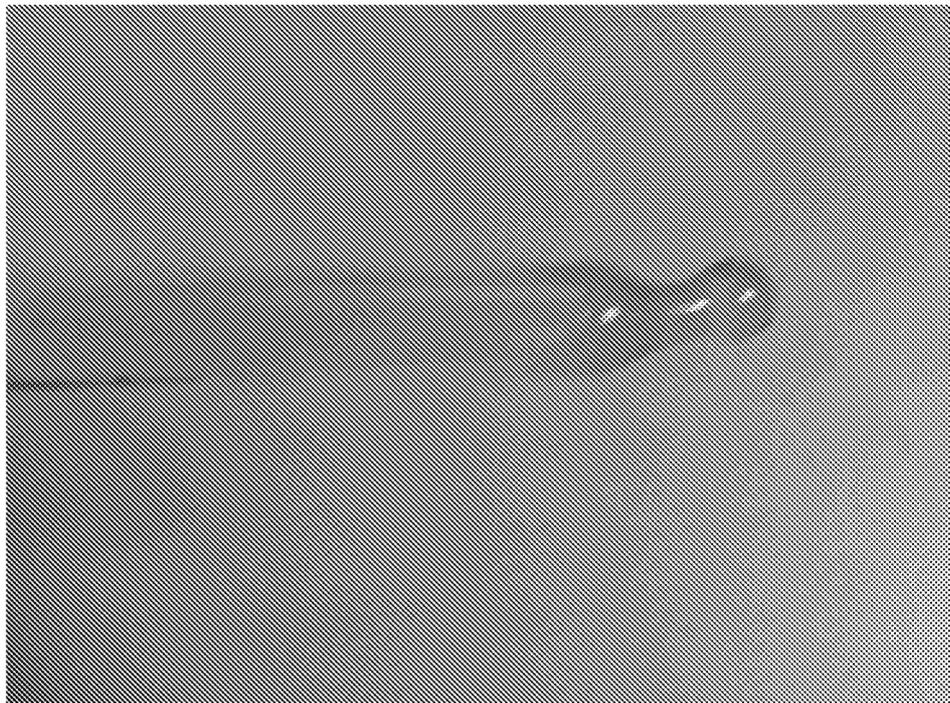


Fig. 5

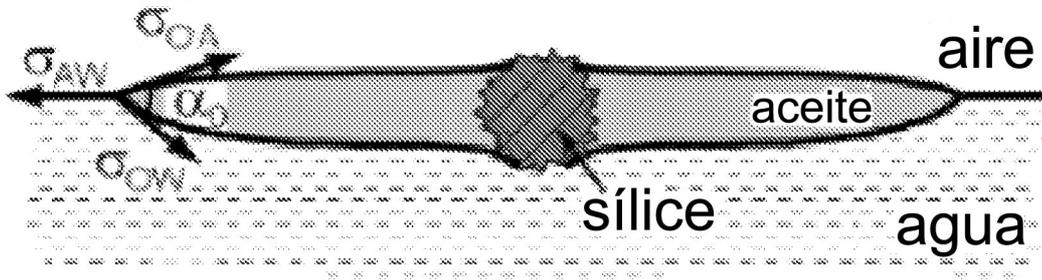


Fig. 6

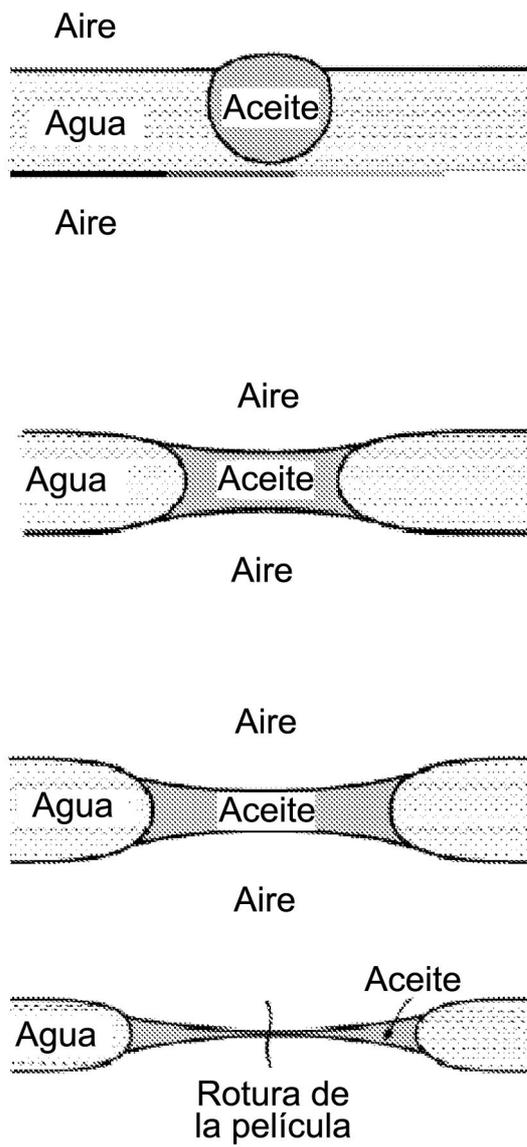


Fig. 7

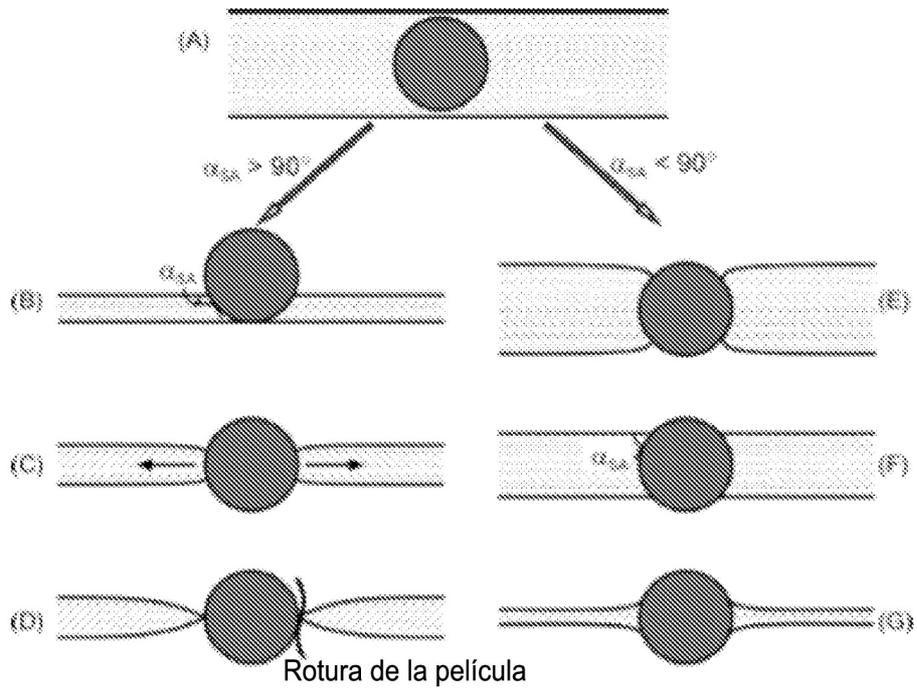


Fig. 8

