

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 920**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/68 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2015 PCT/IB2015/051311**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15125120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2015 E 15711861 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 3107531**

54 Título: **Nueva composición masticable**

30 Prioridad:

21.02.2014 IT RM20140079

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

04.04.2018

73 Titular/es:

**IDI INTEGRATORI DIETETICI ITALIANI S.R.L.
(100.0%)**

**Via Goffredo Mameli 12
95020 Aci Bonaccorsi (CT), IT**

72 Inventor/es:

BOTTINO, PIETRO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 661 920 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

Nueva composición masticable

- 5 La presente invención se relaciona con una nueva composición sólida o semisólida a ser masticada, que comprende ácido hialurónico y/o sales del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio.

TÉCNICA ANTERIOR

- 10 El íleo paralítico postoperatorio (POI) se define como la ausencia de peristalsis sin obstrucción mecánica, que ocurre en el curso postoperatorio de las operaciones de cirugía abdominal mayor. Representa una de las principales complicaciones de etiología iatrogénica, la aparición en el período postoperatorio y se manifiesta en un porcentaje que oscila entre el 3 y el 32% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal o extraabdominal. Ramirez et al. (Ramirez JA, et al. "Definition, incidence, risk factors, and prevention of paralytic ileus following radical cystectomy: a systematic review." Eur. Urol. 2013 Oct;64(4):588-97) reportan un examen más detallado de problemas relacionados con POI, con base en ensayos clínicos que hacen referencia a la incidencia de íleo paralítico. En 77 estudios analizados, 68 reportaron la incidencia de POI. La rata de POI en pacientes con cistectomía osciló desde 1,58% a 23,5%, con una rata promedio de 9,86% en un total de 13.793 pacientes.

- 20 En caso de operación quirúrgica, se observa una disminución fisiológica de la funcionalidad intestinal, de una duración que oscila desde uno a tres días. Una parálisis transitoria de la motilidad del intestino (intestinal) se considera, dentro de ciertos límites de tiempo, fisiológica, la consecuencia inevitable y la respuesta al trauma quirúrgico sufrido por las vísceras; específicamente, el intestino delgado es el primero que recupera la motilidad normal en 24 horas; la recuperación de la motilidad gástrica normalmente tiene que ocurrir dentro de las 24 a 48 horas, y por último la función motora del colon, que tarda de 48 a 72 horas en restablecerse. Si la alteración persiste más allá de 3 días, la hipofuncionalidad intestinal se considera patológica y cae dentro del cuadro clínico de íleo postoperatorio, que es tanto más grave cuanto más tiempo continúa la disfunción intestinal, en promedio 3 a 6 días después de la operación.

- 30 El cuadro clínico del íleo postoperatorio se caracteriza por la reducción o ausencia total de actividades intestinales, en particular de la motilidad gastrointestinal con retardo relacionado con el vaciamiento gástrico y el tránsito lento o ausente de gases o las heces normoformadas en el intestino y de la producción de mucosidad y secreciones digestivas. Clínicamente, el íleo paralítico postoperatorio se manifiesta con náuseas, vómitos, dolor abdominal y distensión, intolerancia a la dieta oral, incomodidad del paciente que a menudo conduce a la aparición de un contexto de ansiedad y postración. Además, la canalización retrasada inevitablemente implica una prolongación de la hospitalización de los pacientes, con un aumento de los costes de atención médica y del riesgo de desarrollo de infecciones nosocomiales.

- 40 De la literatura, surge que las intervenciones factibles para prevenir y reducir el íleo paralítico postoperatorio tienen base en: la reducción del carácter invasivo de la operación quirúrgica, recurriendo a la analgesia epidural torácica, que reduce la necesidad de opiáceos y actúa en las vías aferentes simpáticas, infusión controlada de líquidos, alimentación enteral temprana dentro de las 24 horas posteriores a la operación.

- 45 Los datos al respecto son contradictorios, ya que algunos datos de la literatura han resaltado que la reanudación de la alimentación enteral temprana puede causar vómitos y ruptura de la anastomosis.

Goma de mascar e íleo postoperatorio:

- 50 Datos recientes de la literatura coinciden en afirmar que la masticación de goma de mascar, comenzando desde el primer día postoperatorio, promueve una recuperación más rápida de la motilidad intestinal; mientras que los resultados relativos a la capacidad de la goma de mascar para reducir los días de estancia en el hospital son contradictorios.

- 55 Se ha demostrado, en un estudio de cohorte observacional realizado en 102 pacientes sometidos a operación de cistectomía para un tumor localizado en la vejiga, como en pacientes que habían recibido la goma de mascar, en comparación con el grupo de control, la reanudación de la peristalsis fue más rápida (3,2 v 3,9 días; $p < 0,001$) y el tiempo necesario para que el aire (flatos) vuelva a pasar al intestino (tiempo hasta el primer flato) fue más corto (2,4 v 2,9 días; $p < 0,0001$), pero los días de hospitalización no se redujeron (Kouba E. et al. "Gum Chewing Stimulates Bowel Motility in Patients Undergoing Radical Cystectomy with Urinary Diversion" Adult Urology 2007, páginas 1.053-1.056).

- 65 Estos datos también fueron confirmados por una revisión sistemática y un metanálisis realizado por Edward et al. (Edward J. et al. "Systematic review and meta-analysis of chewing-gum therapy in the reduction of post operative paralytic ileus following gastrointestinal surgery" World Journal of Surgery 2009, páginas 2.557-2.566) en el que se examinaron siete estudios, para un total de 272 pacientes adultos sometidos a cirugía gastrointestinal, y se evaluaron: reducción del tiempo hasta el primer paso de flatos en el intestino; reducción para la primera evacuación;

5 reducción de la duración de la estancia hospitalaria y de las complicaciones postoperatorias a los 30 días. Los pacientes que mastican goma de mascar (144 pacientes), en comparación con aquellos que se sometieron a un tratamiento postoperatorio de rutina (128 pacientes), exhibieron una reducción del tiempo hasta el primer paso de flatos (12,6 horas) y hasta la primera evacuación (23,11 horas), pero no exhibieron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia y la aparición de complicaciones postoperatorias.

10 Los mismos aspectos se evaluaron en un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado en 66 pacientes sometidos a colectomía (Matros E. et al. "Does gum chewing ameliorate postoperative ileus? Results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial" American College of Surgeons, 2006 202(5):773-8). Los pacientes fueron subdivididos en tres grupos y tratados: el grupo control (21 puntos) y el grupo experimental (22 puntos) con goma de mascar, mientras que el grupo placebo tuvo que usar, en momentos bien establecidos, un brazalete en la muñeca. El tiempo hasta el primer paso postoperatorio de flatos en el intestino ocurrió antes en el grupo experimental (66 horas frente a 72/76 horas); así como la reanudación de la peristalsis intestinal (86 horas frente a 96-87 horas). El grupo experimental, en comparación con los otros dos grupos, no mostró diferencias estadísticamente significativas para los otros parámetros considerados, como la tolerancia a dos comidas completas consecutivas sin complicaciones, la primera evacuación postoperatoria y las complicaciones a los 30 días.

20 Estudios posteriores confirmaron la disminución del tiempo transcurrido hasta el primer pase de flatos dentro del intestino y la reducción en el tiempo de reanudación del peristaltismo en pacientes que mastican goma de mascar, y además afirmaron una disminución, aunque no estadísticamente significativa, en la estadía hospitalaria.

25 Trabajos muy recientes coinciden en afirmar que la goma de mascar representa un método seguro y económico, capaz de reducir el tiempo hasta el primer paso de flatos y estimular la motilidad intestinal en el íleo paralítico postoperatorio.

30 M. D. Johnson et al: "Current therapies to shorten postoperative ileus", Cleveland Clinic Journal of Medicine, vol. 76, no. 11, November 2009, páginas 641-648, divulga las terapias actuales para reducir el íleo postoperatorio, entre las que se señala la masticación de goma de mascar.

35 Ácido hialurónico: el ácido hialurónico es uno de los componentes principales de los polisacáridos de la matriz extracelular, abundantemente presente también en los tejidos mesenquimales del embrión. El ácido hialurónico es una de las moléculas más higroscópicas presentes en la naturaleza. La propiedad más importante del ácido hialurónico es, por lo tanto, la de enlazar agua, y esto induce a los proteoglicanos a hidratarse hasta el punto de formar una estructura similar a un gel.

40 Debido a estas propiedades, el ácido hialurónico es ampliamente utilizado, ya que forma una película de agua extracelular, mantiene la turgencia extracelular, mantiene la integridad del tejido, facilita la regeneración del tejido y la migración celular en caso de inflamación.

45 Gracias a sus propiedades higroscópicas, reológicas y viscoelásticas y a sus características de biocompatibilidad, no inmunogenicidad y biodegradabilidad, el ácido hialurónico tiene aplicación en los campos cosmético, médico y farmacéutico.

50 El ácido hialurónico puede tomarse por vía oral, inyectarse o de otra manera aplicarse directamente sobre la piel. Las dosis y frecuencias de aplicación varían de acuerdo con el uso previsto. El ácido hialurónico inyectado por vía intravenosa se usa para tratar casos de artrosis de rodilla o cadera, el ácido hialurónico en forma de gel cremoso, aerosol y emulsión también se usa para estimular la cicatrización de heridas y reparar daños en la piel y las membranas mucosas (como quemaduras, llagas y úlceras). En estos casos, la aplicación debe llevarse a cabo directamente en el lugar correspondiente. El ácido hialurónico también se puede tomar por vía oral para el tratamiento de diversos trastornos de naturaleza articular, y también encuentra aplicación en la cirugía plástica y cosmética.

55 Los autores de la presente invención han encontrado que una composición masticable que comprende ácido hialurónico y/o sus sales se puede usar de manera efectiva en la prevención y/o el tratamiento del íleo paralítico postoperatorio.

RESUMEN DE LA INVENCION

60 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición sólida o semisólida masticable que comprende ácido hialurónico y/o sales del mismo, y al uso de la misma para la prevención y/o el tratamiento del íleo paralítico postoperatorio.

La prevención o el tratamiento del íleo paralítico postoperatorio se tratan actualmente de la siguiente manera:

a) Preparación mecánica de colon (intestino) (MBP):

5 Este tratamiento contempla una preparación preoperatoria mecánica del colon de uno o más días de duración, asociada con una dieta baja en desechos para eliminar el contenido fecal y bacteriano del lumen intestinal. El fundamento del uso de MBP tiene como base algunas ventajas teóricas, entre las que se encuentra la posibilidad de una reanudación más rápida del tránsito intestinal. Numerosos ensayos clínicos destacaron que MBP puede ser
10 inútil, en términos de reducción de complicaciones infecciosas y dehiscencias anastomóticas, y en algunos casos también perjudicial, ya que implica deshidratación y desequilibrios electrolíticos. La evidencia muy reciente sugiere que el ayuno preoperatorio puede concurrir para determinar el íleo paralítico.

b) Posicionamiento de la sonda de alimentación nasogástrica:

15 Este tratamiento contempla su posicionamiento durante la anestesia general y su eliminación una vez que se ha producido la canalización. En el pasado, la sonda de alimentación nasogástrica se empleó como práctica estándar en el período postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal, para prevenir la aparición de náuseas y vómitos, evitar la distensión abdominal y fomentar la restauración temprana de la función intestinal. Hoy se usa con
20 fines descompresivos, solo en casos seleccionados y de forma no rutinaria. De hecho, su uso se ha relacionado con una mayor incidencia de hipertermia, atelectasia, complicaciones pulmonares y una restauración tardía de la función intestinal.

c) Enfoque acelerado o recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS):

25 Se trata de un enfoque alternativo, multimodal, para el paciente candidato a cirugía, orientado a optimizar el curso perioperatorio con el objetivo de: disminuir el estrés quirúrgico, obtener una recuperación rápida de las capacidades del paciente y limitar la frecuencia de las principales complicaciones postoperatorias. En la actualidad, no existe un protocolo exclusivo estandarizado, sino una variedad de protocolos de tratamiento disponibles, caracterizados por algunos puntos reconocidos como parte integral de un programa de rehabilitación avanzado (intervenciones de
30 asesoramiento en la etapa preoperatoria, ausencia de preparación intestinal, nutrición perioperatoria, movilización postoperatoria temprana, etc.).

Numerosos estudios y metanálisis demostraron la seguridad del enfoque acelerado y confirmaron sus ventajas frente a la cirugía tradicional, como la reducción general de las complicaciones postoperatorias (rigidez de la anastomosis, oclusión intestinal, formación de abscesos) y el íleo postoperatorio.

d) Masticación de goma de mascar:

40 Este enfoque promueve una recuperación más rápida de la funcionalidad intestinal, ya que masticar por sí mismo estimula los procesos de alimentación; el mecanismo de acción es la estimulación vagal colinérgica del tracto gastrointestinal.

Múltiples evidencias bibliográficas demostraron que la masticación de goma de mascar, a pesar de anticipar el llamado primer movimiento intestinal (actividad propulsora de los bucles), la canalización de gases (flatos) en el
45 intestino y la primera defecación, no tiene relevancia clínica en el tema de la mejora del íleo paralítico postoperatorio y no es capaz de reducir los tiempos de hospitalización.

De lo anteriormente reportado, es evidente que las soluciones actualmente en uso son susceptibles de grandes mejoras.

50 La solución propuesta en la presente invención tiene como base una composición masticable que comprende ácido hialurónico y/o sales del mismo para uso oral en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio. Dicha composición, además de realizar los efectos reportados en la literatura, relacionados con el uso de goma de mascar para restaurar el movimiento intestinal y la canalización en el íleo paralítico postoperatorio, fomenta, por la
55 acción realizada por el ácido hialurónico, la reanudación del peristaltismo en pacientes que se han sometido a una operación quirúrgica y permite la prevención o el tratamiento del íleo paralítico y, en consecuencia, la reducción de las complicaciones postoperatorias.

60 El avance técnico propuesto por la invención con respecto a la técnica anterior reside en el uso de ácido hialurónico y/o sales del mismo, asociado al uso de una composición sólida o semisólida masticable, para el tratamiento del íleo paralítico. Los autores de la presente invención han encontrado que la masticación de una composición que comprende ácido hialurónico y/o sus sales, adecuadas para uso alimentario o farmacéutico, al hidratar la membrana mucosa bucal, no solo reduce la sequedad bucal postanestesia, fomentando la masticación en sujetos operados, pero estimula la salivación, fomentando la secreción gástrica y como consecuencia la peristalsis.

65

Datos preliminares obtenidos en un grupo de 36 pacientes informados, en el que la mitad de los pacientes usaron la composición de la invención en forma de goma de mascar cuatro veces al día durante 15 minutos después de la operación abdominal y la otra mitad utilizó una goma que no comprendía ácido hialurónico o sales del mismo, mostraron que los pacientes tratados con la composición de la invención notaron una buena salivación después del uso de la goma de mascar (mientras que los otros notaron sequedad en la boca). Los mismos datos preliminares muestran que el uso de la composición de la invención parece conducir a una reducción de los tiempos de reanudación de la función intestinal y los tiempos de estancia hospitalaria.

Además, la composición demostró ser absolutamente tolerable y agradable de usar para los pacientes.

La composición de la invención conlleva las ventajas de ser una herramienta segura y eficaz, sin efectos adversos, para el tratamiento del íleo paralítico postoperatorio.

Gracias a la acción hidratante del ácido hialurónico, concomitantemente permite reducir la sequedad bucal postanestesia, mejorar el acto de masticar (que se hace de lo contrario difícil) y fomentar la peristalsis intestinal.

El tratamiento no es invasivo y no es doloroso, tiene un alto cumplimiento para el paciente y permite un marcado ahorro para el Servicio Nacional de Salud.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una composición sólida o semisólida masticable que comprende ácido hialurónico y/o sus sales para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio.

La composición masticable podría ser, por ejemplo, en forma de comprimidos masticables, cápsulas oromucosales para masticar, gomas de mascar, caramelos o gomas de mascar con un núcleo líquido, caramelo gomoso, comprimido masticable.

Cuando la composición es en forma de goma de mascar, esto puede ser cualquier tipo de composición de goma de mascar conocida por el técnico en el campo, y puede ser en forma de barra, tira, pastilla, comprimido, bola, píldora, píldora rellena y podría estar recubierto o no recubierto.

La composición masticable de acuerdo con la invención podría prepararse de acuerdo con cualquier técnica conocida en el campo y con componentes convencionales que no requieren enseñanzas específicas para el técnico en el campo.

Para preparar la composición, en cualquiera de las formas indicadas anteriormente, se puede usar ácido hialurónico y/o cualquier sal de ácido hialurónico adecuada para uso oral, como, por ejemplo, la sal de sodio del ácido hialurónico (hialuronato de sodio). Se podría usar en forma sólida (polvo, gránulos) o en forma líquida (una forma que puede ser particularmente adecuada en composiciones que comprenden un núcleo en forma de líquido o gel).

El ácido hialurónico o una sal del mismo adecuado para ser utilizado para preparar la composición masticable de la invención podría ser ácido hialurónico o una sal del mismo que tiene un peso molecular alto, medio o bajo; cuyos pesos moleculares están respectivamente dentro de los siguientes intervalos: 1,800-2,200 KDa, 1.000-1.800 kDa, 100-500 KDa.

El ácido hialurónico y/o la sal del mismo estarán presentes en la composición de la invención a una concentración entre 0,01% y 0,7% en peso de la composición, como, por ejemplo, entre aproximadamente 0,05% y 0,5% en peso, o entre aproximadamente 0,1 % y 0,2% en peso de la composición.

De acuerdo con una realización de la invención, el ácido hialurónico y/o sus sales estarán presentes en un porcentaje en peso entre 0,05 y 0,5% de la composición, por ejemplo, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%, 0,21% , 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,3%, 0,31%, 0,32%, 0,33% 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,4%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,5%. En una realización de la invención, el ácido hialurónico y/o la sal del mismo pueden estar a una concentración entre 0,05 y 0,2%, como, por ejemplo, 0,05, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,2%.

En particular, la composición de acuerdo con la presente invención puede comprender desde aproximadamente 0,17 mg a aproximadamente 12 mg de ácido hialurónico y/o sus sales por dosis unitaria (por "dosis unitaria" se entiende la goma de mascar, comprimido, caramelo, cápsula oromucosal individual), como por ejemplo aproximadamente 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, 4,5 mg, 5 mg, etc., por dosis unitaria.

En una realización preferida, la composición comprende entre 2,5 y 5,5 mg de ácido hialurónico y/o sus sales por dosis unitaria, como, por ejemplo, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg,

aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5,5 mg por dosis unitaria.

5 En el caso de que la composición sea un comprimido masticable, esto comprenderá además excipientes normalmente utilizables por una persona experimentada en el campo para la preparación de comprimidos masticables, como, por ejemplo, espesantes, edulcorantes, agentes antiaglutinantes, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes aromatizantes.

10 Por ejemplo, los comprimidos, las cápsulas oromucosales o los caramelos gomosos pueden contener excipientes convencionales, que incluyen, por ejemplo, agentes aglomerantes, como goma arábica, gelatina, sorbitol, goma tragacanto y/o polivinilpirrolidona; agentes de relleno, como lactosa, azúcar, almidón de maíz, almidón de arroz, fosfato de calcio, sorbitol y/o glicina; lubricantes para comprimidos, como estearato de magnesio, talco, polietilenglicol y/o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de patata; y agentes humectantes como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica estándar.

De acuerdo con una realización, la composición podría hacerse en forma de goma de mascar. La composición como goma de mascar se puede hacer de acuerdo con métodos convencionales conocidos por el técnico en el campo.

20 De hecho, la composición puede comprender un porcentaje de entre 25 y 35% de base de goma, que es el soporte inerte insoluble en agua no nutritivo al que se enlazan los componentes comestibles y solubles de las gomas de mascar. Tal soporte normalmente comprende elastómeros que proporcionan elasticidad a la goma y pueden ser látex naturales como couma macrocarpa (también llamado caspi o sorva), níspero (también llamado níspero), tunu, jelutong o chicle, o cauchos sintéticos tales como caucho de estirenobutadieno, caucho de butilo, poliisobutileno y otros de uso común. Además, las resinas están comúnmente presentes, proporcionando una fuerza de cohesión o cuerpo de la goma, que más a menudo son ésteres de glicerol de goma, resinas y/o acetato de polivinilo. Por último, también están presentes las ceras, que actúan como agentes suavizantes, como por ejemplo, parafina o cera microcristalina.

30 La composición en forma de goma de mascar contiene además normalmente uno o más agentes antiaglutinantes, edulcorantes, espesantes, aromas, cualquier agente colorante y agentes de recubrimiento; para llevar a cabo la invención, son adecuados los componentes usados convencionalmente para la preparación de gomas de mascar.

35 A modo de ejemplo, los agentes antiaglutinantes pueden ser estearato de magnesio, talco, polietilenglicol y/o sílice o mezclas de los mismos, los espesantes pueden ser goma arábica, goma de tragacanto o mezclas de los mismos; los edulcorantes pueden ser isomaltá, xilitol, manitol, sorbitol, sucralosa, acesulfamo, aspartamo, estevia o mezclas de los mismos.

40 En una realización particular, la composición podría hacerse con componentes biodegradables, como por ejemplo, caucho de árbol de zapote (Manilkara zapota, Manilkara chicle, Manilkara bidentata) o que también contiene proteínas derivadas de cereales como se describe en la solicitud de patente US5672367.

45 En una realización de la invención, la composición masticable de acuerdo con la invención es una composición sin lactosa, gluten y/o aspartamo.

De acuerdo con una realización particular de la invención, la composición comprenderá al menos un extracto seco de Plantago psyllium.

50 En términos de peso, la dosis única podría comprender desde aproximadamente 34 mg a aproximadamente 170 mg de extracto de Plantago psyllium por dosis unitaria (es decir, goma de mascar, comprimido, caramelo, cápsula oromucosal individual), por ejemplo, 70, 80, 90, 100, 110, 120 mg por dosis unitaria, o incluso, por ejemplo, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110 mg de extracto por dosis unitaria.

55 En una realización de la invención, la composición es una goma de mascar que comprende ácido hialurónico y/o sus sales en los porcentajes anteriormente definidos.

60 En una realización, la goma de mascar tendrá un peso de entre 15 y 20 gramos, el ácido hialurónico y/o las sales presentes en cada goma podrían ser, por ejemplo, entre 1,5 y 3,5 mg de ácido hialurónico y/o sales del mismo para la goma (dosis unitaria), como, por ejemplo, 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg por goma.

65 A modo de ejemplo, la composición de la invención también puede prepararse como un comprimido masticable, y puede comprender, además de los ingredientes típicamente usados para la preparación de comprimidos masticables (PARR51espesantes, antiaglutinantes, edulcorantes, aromas), un porcentaje de ácido hialurónico y/o sales del mismo entre 0,4 y 0,7%.

En la tableta masticable, de hecho, dado que la duración de la masticación suele ser menor que la que tenía para una goma, la concentración de ácido hialurónico y/o sales del mismo puede ser mayor que la utilizada en la goma de mascar.

5 De acuerdo con una realización adicional, la goma o tableta masticable descrita anteriormente podría comprender un extracto seco de *Plantago psyllium* entre 2 y 10% en peso de la composición, por ejemplo, entre 80 y 110 mg por goma, por ejemplo, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110 mg de extracto por goma. La composición masticable de acuerdo con la invención, como se mencionó anteriormente, comprende ácido hialurónico y/o sales del mismo, y podría administrarse para el tratamiento o la prevención del íleo paralítico postoperatorio en una o más dosis unitarias a lo largo del día, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 dosis unitarias (es decir, 1, 2, 3, 4 o 5 gomas de mascar, comprimidos, caramelos o cápsulas oromucosales), con un tiempo de masticación sugerido de entre 2 y 20 minutos.

15 De acuerdo con una realización, la composición podría usarse en forma de goma de mascar con una posología de una goma de mascar 3-4 veces por día y un tiempo de masticación de entre 5 y 20 minutos por goma de mascar. También se divulga un método terapéutico para la prevención o el tratamiento del íleo paralítico postoperatorio que proporciona la administración de la composición masticable de acuerdo con la invención desde 1 a 5 veces por día, por ejemplo, entre 2 y 4 veces por día, por ejemplo, 3 o 4 veces por día, con un tiempo de masticación de entre 2 y 20 minutos por administración.

20 La composición de la invención en cualquiera de las realizaciones descritas aquí podría ser una composición farmacéutica, herbaria, homeopática, podría estar en forma de dispositivo médico, alimento para fines médicos especiales (alimento médico), de suplemento alimenticio.

25 De aquí en adelante, se proporcionan ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención que, sin embargo, no son vinculantes, pero tienen el objetivo de ejemplificar algunas de las mejores realizaciones de la invención; ejemplos para la preparación de la composición y datos preliminares sobre la efectividad de los mismos también se proporcionan.

30 Recordemos el hecho de que las técnicas de preparación de las composiciones masticables descritas aquí son técnicas estándar bien conocidas por los técnicos en el campo y no necesitan una ejemplificación para hacer las composiciones de la invención.

EJEMPLOS

35 1. Ejemplos de formulación de la composición de la invención:

1.1 Ejemplo de composición 1 GOMA DE MASCAR

40 Base de goma 25-35%
 Edulcorante 53-63%
 Espesantes 1-2%
 Aromas 1-3%
 Agente antiaglutinante 2,5-4,5%
 45 Ácido hialurónico o una sal del mismo 0,1-0,2%
 Agentes colorantes 0-1%
 Agentes de recubrimiento 0-0,5%

Los componentes pueden ser uno o más de los componentes enumerados en la descripción anterior.

50 El ácido hialurónico puede estar presente como sal de hialuronato de sodio.

1.2 Ejemplo de composición 2 GOMA DE MASCAR

55 Base de goma 25-35%
 Edulcorante 53-63%
 Espesantes 1-2%
 Aromas 1-3%
 Agente antiaglutinante 2,5-4,5%
 60 Ácido hialurónico o una sal del mismo 0,1-0,2%
 Agentes colorantes 0-1%
 Agentes de recubrimiento 0-0,5%

Las composiciones pueden ser uno o más de los componentes enumerados en la descripción anterior.

65

El ácido hialurónico puede estar presente como sal de hialuronato de sodio.

1.3 Ejemplo de composición 3 GOMA DE MASCAR

- 5 Base de goma 25-35%
Edulcorante 53-63%
Espesantes 1-2%
Aromas 1-3%
Agentes antiaglutinantes 2,5-4,5%
- 10 Extractos de plantas 4,5-6,5%
Ácido hialurónico o una sal del mismo 0,1-0,2%
Agentes colorantes 0-1%
Agentes de recubrimiento 0-0,5%
- 15 Las composiciones pueden ser uno o más de los componentes enumerados en la descripción anterior.

El ácido hialurónico puede estar presente como sal de hialuronato de sodio.

Ejemplo de composición 4 COMPRIMIDO MASTICABLE

- 20 Espesantes 50-70%
Edulcorante 25-35%
Agente antiaglutinante 4-9%
Ácido hialurónico o una sal del mismo 0,4-0,7%
- 25 Aromas 2-3%
Agentes colorantes 0-0,5%

Ejemplo de composición 5 COMPRIMIDO MASTICABLE

- 30 Espesantes 55-70%
Edulcorante 25-35%
Agente antiaglutinante 4-9%
Ácido hialurónico o una sal del mismo 0,4-0,7%
- 35 Extractos de plantas 4,5-6,5%
Aromas 2-3%
Agentes colorantes 0-0,5%

De acuerdo con los ejemplos proporcionados anteriormente, las composiciones de goma de mascar o comprimidos masticables pueden comprender o consistir en los ingredientes enumerados anteriormente.

40 2. Ejemplo de preparación de la composición como goma de mascar

Las materias primas para la base de goma se procesan para preparar la base de goma de acuerdo con los procesos estándar, luego se agregan los otros ingredientes, como edulcorantes, aromas, espesantes, colorantes, ácido hialurónico y/o sales del mismo, extractos de planta opcionales; el compuesto se prepara en forma de polvo. Se agregan los agentes antiaglomerantes, procediendo a la compresión de los materiales y al recubrimiento opcional.

En el caso de las gomas con núcleo líquido o gel, se puede introducir ácido hialurónico en dicho núcleo.

50 3. Ejemplo experimental de protocolo usado para ensayar la efectividad de la composición de la invención.

Datos preliminares: estudio con goma de mascar

55 1. Muestra de estudio

36 pacientes
(18 pacientes tratados con goma de mascar de acuerdo con el ejemplo 1, 18 pacientes tratados con goma de mascar estándar).

60 2. Datos recolectados en dos centros diferentes. Aleatorización de la muestra

3. Criterios de inclusión

- Pacientes candidatos a cirugía radical de cistectomía
- Edad > 18 años
- Capacidad de llevar a cabo solicitudes de estudio

- Capacidad para proporcionar un consentimiento informado de acuerdo con las buenas prácticas clínicas de ICH/GCP y las reglamentaciones nacionales vigentes.

4. Criterios de exclusión

- 5
- Edad <18 años
 - Clase de riesgo anestésico ASA IV
 - Operaciones realizadas bajo condiciones de urgencia
 - Pacientes incapaces de comprender lo que se propone y observar las recetas postoperatorias
- 10
- Pacientes sin un asistente de cuidado en el hogar capaz y responsable
 - Pacientes considerados incapaces de garantizar condiciones higiénicas en la casa compatibles con recetas postoperatorias
 - Pacientes con intolerancia comprobada a uno o más componentes presentes en las gomas de mascar de acuerdo con el ejemplo 1, o en los de venta libre.

5. Posología y duración del tratamiento:

Posología:

- 20
- ARM I: masticar goma de mascar de acuerdo con la invención, 1 durante 15 minutos cada 3 horas (para un total de 4 por día)
- ARM II: masticar goma de mascar comercial, 1 durante 15 minutos cada 3 horas (para un total de 4 por día)

25

Duración del tratamiento: desde el primer día después de la intervención hasta el tercer día después de la intervención.

6. Criterios de evaluación adoptados:

- 30
- tiempo promedio hasta el alta hospitalaria
 - tiempo promedio para realimentación
 - palatabilidad y grado de cumplimiento del paciente
 - tolerabilidad a la goma de mascar

7. Resultados

- 35
- Todos los pacientes que habían recibido las gomas de mascar de acuerdo con la invención tomaron las 12 gomas masticables.
 - En el grupo que tomó las gomas de mascar comerciales:
- 40
- cuatro pacientes interrumpieron la masticación en el primer día postoperatorio debido a la aparición de náuseas
 - dos pacientes exhibieron signos de oclusión en el tercer día postoperatorio. Reintervención necesaria (íleo mecánico del desbridamiento del asa hacia la neovejiga según Bricker)
- 45
- Tiempo promedio hasta el alta hospitalaria: los datos preliminares indican una tendencia hacia un alta hospitalaria más rápida en el grupo de pacientes tratados con las gomas de mascar de acuerdo con la invención.
 - Tiempo promedio de realimentación: 3,5 días. En el grupo tratado con las gomas de acuerdo con la invención: 2,7 días. El nivel de gusto y palatabilidad fue igual al 100% en el grupo tratado con las gomas de acuerdo con la invención; 60% se alcanzó en el grupo de control.
 - 90% de los pacientes que tomaron las gomas de acuerdo con la invención declararon aumento de la salivación y una sensación de hidratación de la membrana mucosa oral; en el grupo de control, el 70% de los pacientes declararon sequedad bucal después de masticar más de 10 minutos.
- 50
- Buena tolerabilidad en ambos grupos. No se observó reacción adversa.

55

Los datos preliminares aquí, que se obtuvieron como se indicó anteriormente en pacientes que dieron su consentimiento informado para la experimentación, muestran la efectividad de la composición de la invención; de hecho, se demuestra cómo la goma de acuerdo con la invención tiene mejores efectos sobre el tiempo de realimentación intestinal en comparación con las gomas comerciales, y los datos preliminares indican que los tiempos promedio de alta hospitalaria parecen ser más cortos en pacientes tratados con las gomas de acuerdo con la invención.

60

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición sólida o semisólida masticable que comprende ácido hialurónico y/o una sal del mismo para usar en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio.
2. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho ácido hialurónico y/o una sal del mismo está en una concentración entre 0,01% y 0,7% en peso de dicha composición.
- 10 3. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho ácido hialurónico y/o una sal del mismo está en una concentración entre 0,05% y 0,5% en peso de dicha composición, o entre 0,1% y 0,3% en peso de dicha composición.
- 15 4. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha sal de ácido hialurónico es hialuronato de sodio.
- 20 5. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad de dicho ácido hialurónico y/o sal del mismo está entre 0,17 mg y 12 mg por dosis unitaria.
- 25 6. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la cantidad de dicho ácido hialurónico y/o sal del mismo está entre 0,5 y 5,5mg por dosis unitaria.
- 30 7. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende además un extracto seco de Plantago Psyllium a una concentración de entre el 2 y 10% en peso de dicha composición.
- 35 8. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicho extracto seco está en una concentración de aproximadamente 4%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5% en peso de dicha composición.
9. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que la cantidad de dicho extracto seco está entre 65 y 111mg por dosis unitaria.
- 40 10. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en forma de goma de mascar, comprimido masticable, caramelos o cápsula oromucosal.
- 45 11. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicha composición es una goma de mascar que comprende como porcentaje en peso de dicha composición:
 Base de goma 25-35%
 Edulcorantes 53-63%
 Espesantes 1-2%
 Aromas 1-3%
 Agentes antiaglutinantes 2,5-4,5%
 Ácido hialurónico y/o una sal del mismo 0,1-0,2%
 50 Agentes colorantes 0-1%
 Agentes de recubrimiento 0-0,5%.
- 55 12. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicha composición es una goma de mascar que comprende como porcentaje en peso de dicha composición:
 Base de goma 25-35%
 Edulcorantes 53-63%
 Espesantes 1-2%
 60 Aromas 1-3%
 Agentes antiaglutinantes 2,5-4,5%
 Ácido hialurónico y/o una sal del mismo 0,1-0,3%
 Agentes colorantes 0-1%
 Agentes de recubrimiento 0-0,5%.
- 65

13. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicha composición es una goma de mascar que comprende como porcentaje en peso de dicha composición:

- 5 Base de goma 25-35%
- Edulcorantes 53-63%
- Espesantes 1-2%
- Aromas 1-3%
- Agentes antiaglutinantes 2,5-4,5%
- 10 Extractos de plantas 4,5-6,5%
- Ácido hialurónico y/o una sal del mismo 0,1-0,2%
- Agentes colorantes 0-1%
- Agentes de recubrimiento 0-0,5%.

15 14. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicha composición es un comprimido masticable que comprende como porcentaje en peso de dicha composición:

- Espesantes 50-70%
- 20 Edulcorantes 25-35%
- Agentes antiaglutinantes 4-9%
- Ácido hialurónico y/o una sal del mismo 0,4-0,7%
- Aromas 2-3%
- Agentes colorantes 0-0,5%.

25 15. La composición masticable para uso en el tratamiento y/o prevención del íleo paralítico postoperatorio de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicha composición es un comprimido masticable que comprende como porcentaje en peso de dicha composición:

- 30 Espesantes 55-70%
- Edulcorantes 25-35%
- Agentes antiaglutinantes 4-9%
- Ácido hialurónico y/o una sal del mismo 0,4-0,7%
- Extractos de plantas 4,5-6,5%
- 35 Aromas 2-3%
- Agentes colorantes 0-0,5%.