

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 898**

51 Int. Cl.:

A61K 36/48 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2016 E 16205086 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3184115**

54 Título: **Composiciones orales para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico**

30 Prioridad:

22.12.2015 IT UB20159732

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

16.07.2019

73 Titular/es:

**S.I.I.T. S.R.L.-SERVIZIO INTERNAZIONALE
IMBALLAGGI TERMOSALDANTI (100.0%)
Via L. Ariosto, 50/60
20090 Trezzano sul Naviglio MI, IT**

72 Inventor/es:

**MADARO, ELENA;
DOMINONI, MIRKO;
MARCELLONI, LUCIANO y
COSTA, ANDREA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 719 898 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 orales para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico

La presente invención se refiere a una composición oral útil para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La composición oral de acuerdo con la invención comprende extracto de tamarindo, ácido algínico o una sal del mismo, carbómero y una sal de carbonato y/o hidrogenocarbonato. Dicha composición se caracteriza por una acción rápida contra los síntomas de reflujo y es particularmente eficaz porque no produce grumos insolubles en el ambiente ácido del estómago.

Antecedentes de la invención

La producción de jugos gástricos, que contienen ácido clorhídrico, enzimas digestivas (pepsina) y moco, es un procedimiento fisiológico necesario para la descomposición de los alimentos, para que estén disponibles para su posterior absorción en el intestino. La mucosa gástrica sana está protegida contra ataques ácidos, enzimáticos o mecánicos mediante una capa adherente de moco, que consiste principalmente en mucina, agua, células, hidrogenocarbonato y otras sales. Durante la digestión, los mismos estímulos que inducen la secreción de ácido estimulan simultáneamente la producción de una película de moco. Sin embargo, algunas condiciones particulares influyen negativamente en la capa protectora de moco; por ejemplo, la secreción gástrica de una cantidad mayor a la normal de ácido clorhídrico (hiperacidez), con o sin dispepsia, el uso de medicamentos o alimentos irritantes (especies, café, alcohol, etc.), lesiones físicas o daños mecánicos, ansiedad y estrés, pudiendo reducir la capacidad protectora de la barrera y hacer que la mucosa gástrica entre en contacto directo con agentes irritantes. Esto provoca irritación de la mucosa, con síntomas tales como dolor, sensación de ardor, náuseas e inflamación postprandial, y puede inducir gastritis crónica y, en último análisis, también úlceras en la pared gástrica o duodenal.

El reflujo gastroesofágico (RGE) surge cuando el esfínter esofágico se abre espontáneamente o no se cierra por períodos de tiempo variables, lo que provoca que los jugos gástricos ácidos se eleven, junto con los alimentos, desde el estómago hasta el esófago, y en ocasiones incluso a la boca.

El síndrome de reflujo gastroesofágico (SRGE) surge cuando los episodios principales de reflujo se producen al menos dos o tres veces por semana. Este síndrome se debe al cierre incompleto del esfínter cardíaco en la parte superior del estómago, y los síntomas varían desde una sensación de ardor hasta esofagitis, reflejos nerviosos en el nervio vago, engrosamiento del área esofágica (hernia de hiato) y mutaciones del epitelio (esófago de Barrett).

La enfermedad puede dar lugar a complicaciones graves, especialmente un estado inflamatorio crónico (esofagitis por reflujo) que, con el tiempo, puede causar sangrado y alteraciones de la mucosa que estrechan la luz esofágica y pueden dificultar la deglución.

El SRGE también puede promover el cáncer esofágico, que está precedido por alteraciones de la mucosa conocida como esófago de Barrett. Otros estudios demuestran que el SRGE también puede empeorar o contribuir a trastornos respiratorios (tales como asma, tos crónica y fibrosis pulmonar). Cuando un reflujo de ácidos del estómago entra en contacto con el revestimiento del esófago, no solo causa daño directo a la mucosa, sino que también puede causar una sensación de ardor en el pecho y la garganta conocida como "acidez estomacal".

En los niños, la acidez estomacal es rara y los síntomas más frecuentes son tos seca, síntomas de asma o problemas para tragar. La razón por la cual algunos individuos desarrollan el SRGE aún no se comprende completamente; en muchos casos, se asocia con una hernia de hiato, una anomalía anatómica por lo demás asintomática en la que la parte superior del estómago y el esfínter esofágico sobresalen por encima de los músculos del diafragma.

Otros factores que contribuyen a la enfermedad por reflujo gastroesofágico están más estrechamente relacionados con el estilo de vida, como la obesidad y el consumo frecuente de alimentos fritos, picantes o ácidos o alcohol. Los hallazgos recientes demuestran que el pH del reflujo es a menudo más ácido que el pH intragástrico concomitante. Esta aparente paradoja ha llevado al descubrimiento de la "bolsa de ácido", una zona de ácido gástrico no tamponado que se acumula en el estómago proximal después de las comidas y actúa como reservorio para el reflujo ácido en individuos predispuestos (Yamada, 2008, Kahrilas, 2013; Rohof, 2013). El tratamiento médico de la hiperacidez gástrica, el reflujo esofágico y el SRGE puede incluir la administración de una o más de las siguientes categorías de productos OTC (medicamentos de venta sin receta) o medicamentos de venta con receta:

- antiácidos que contienen diferentes combinaciones de magnesio, calcio o aluminio con hidróxido o hidrogenocarbonato, para neutralizar parcialmente la acidez gástrica. Los posibles efectos secundarios intestinales de los antiácidos son diarrea y estreñimiento;
- procinéticos, que comprenden todas las sustancias que aceleran la evacuación del estómago. Este grupo comprende medicamentos como el betanecol y la metoclopramida, junto con sustancias naturales como el jengibre;
- bloqueadores beta de receptores H₂ de la histamina, como la cimetidina, la famotidina y la ranitidina, son medicamentos que reducen la producción de ácido en el estómago;
- inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, el esomeprazol y el pantoprazol, inhiben la producción de ácido gástrico con un mecanismo de acción diferente al de los bloqueadores de los receptores de histamina;
- análogos de la prostaglandina, como el misoprostol, que inhibe la producción de ácido mediante la unión a los

receptores en las células parietales EP3, y mediante la estimulación de la producción de mucina e hidrogenocarbonato;

- sustancias que estimulan la producción del ion hidrogenocarbonato en el estómago, como la carbenoxolona;
- inhibidores transitorios de la relajación del esfínter esofágico inferior (TLESR, de sus siglas en inglés);
- agentes espumantes y citoprotectores como Gaviscon, que contienen sustancias que forman una espuma que previene los episodios de reflujo mediante el recubrimiento del estómago y el esófago inferior. Por lo general, se combinan con antiácidos, pero también se pueden usar en combinación con procinéticos o inhibidores de la bomba de protones. A diferencia de los productos que pertenecen a otros grupos, estos dispositivos médicos prácticamente carecen de efectos secundarios. Dichos dispositivos médicos se basan en ácido algínico y sales del mismo, a saber, alginatos de sodio.

El ácido algínico está ampliamente presente en las paredes celulares de las algas pardas. Es un copolímero lineal con bloques homopoliméricos de β -D-manuronato (M) unido con enlaces covalentes 1-4 a restos de su epímero α -L-guluronato (G) en diferentes secuencias de bloques. Los monómeros pueden ser bloques homopoliméricos de restos G consecutivos (bloques G) o bloques de restos M consecutivos (bloques M), o bloques que consisten en restos M y G alternos (bloques MG). En contacto con el agua forma un gel cuya viscosidad depende de la concentración, el pH y la presencia de electrolitos.

Los alginatos se han utilizado durante mucho tiempo como espesantes y estabilizantes en las industrias alimentarias y farmacéuticas.

Los alginatos descritos en el documento GB1524740 forman la base del producto Gaviscon. En un ambiente fuertemente ácido como el estómago, se forman geles espesos y neutros que son capaces de flotar en los jugos gástricos y formar una capa espesa y densa llamada "balsa", que actúa como un tapón para el reflujo gastroesofágico e inhibe la regurgitación ácida desde el estómago hasta el esófago.

La formación y caracterización de la balsa se describen en el artículo "Alginate rafts and their characterisation" (Hampson FC, Farndale A, Strugala V, Sykes J, Jolliffe IG, Dettmar PW).

Dicho estudio analiza la eficacia *in vitro* de una gama de productos líquidos en la formación de balsas que fueron cohesivos, voluminosos, resistentes al reflujo y duraderos en condiciones de movimiento (resilientes). Los productos probados tenían capacidades de neutralización ácida (ANCs, de sus siglas en inglés). Se encontró que los productos con un alto contenido de ANC y sin fuente de iones de calcio formaban balsas de baja resistencia, peso y volumen, que parecían más precipitados flotantes que geles coherentes. Los productos con una alta ANC y una fuente de iones de calcio formaron balsas de resistencia media. Los productos con una baja ANC formaron balsas fuertes y coherentes con resistencia media y alta, y los que tenían una ANC baja y una fuente de iones de calcio formaron las balsas más fuertes. Se encontró que los productos con balsas fuertes son más resistentes al reflujo en un modelo *in vitro*.

En paralelo con las ANC, las medidas tomadas se relacionan con la solidez y la resistencia al reflujo mediante extrusión a través de un orificio de dichas balsas.

La Tabla 1 muestra las composiciones, en términos de principios activos, de algunas preparaciones comerciales comunes basadas en alginatos.

Tabla 1

Producto	Dosis: ml o comprimido	Ácido algínico o alginato de Na (mg/dosis)	NaHCO ₃ (mg/dosis)	Otros ingredientes antiácidos	
				Ingrediente	(mg/dosis)
Gaviscon Líquido (Reino Unido)	10-20 ml	500-1000	267-534	CaCO ₃	160-320
Gaviscon Doble Acción (Reino Unido)	10 ml	500	213	CaCO ₃	325
Gaviscon Advance (It) Gaviscon Advance (Reino Unido)	10 ml	1000	200 (KHCO ₃)	CaCO ₃	200
Gaviscon Comprimidos (It) Gaviscon Comprimidos (Reino Unido)	1-2 comprimidos	500-1000	170-340	Al(OH) ₃ gel + silicato de Mg	100-200 25-50
Gaviscon Antiácido (EE.UU.)	2 comprimidos	n.d.	n.d.	Al(OH) ₃ gel + silicato de Mg	160 40
Gaviscon Extra Fuerte (EE.UU.)	2 comprimidos	n.d.	n.d.	Al(OH) ₃ /MgCO ₃ gel + MgCO ₃	250 160

(continuación)

Producto	Dosis: ml o comprimido	Ácido algínico o alginato de Na (mg/dosis)	NaHCO ₃ (mg/dosis)	Otros ingredientes antiácidos	
				Ingrediente	(mg/dosis)
Gaviscon Líquido (EE.UU.)	15 ml	n.d.	n.d.	Al(OH) ₃ /MgCO ₃ gel + MgCO ₃	160 392
Gaviscon Extra Fuerte Líquido (EE.UU.)	10 ml	n.d.	n.d.	Al(OH) ₃ /MgCO ₃ gel + MgCO ₃	819 409
Gaviscon Comprimidos (Fr)	1 comprimidos	520	88,5	Al(OH) ₃ gel + silicato de Mg	167 30
Gaviscon Suspensión (Fr)	10 ml	500	267	CaCO ₃ + NaOH	
Gaviscon Infantil (Reino Unido)	1 sobre	225 Na alg + 67,5 Mg alg.	-	-	-
Gastrocote (Reino Unido)	2 comprimidos	400	140	Al(OH) ₃ gel + silicato de Mg	160 80
Algicon Líquido (Reino Unido)	10 ml	500	100	Al(OH) ₃ /MgCO ₃ gel + MgCO ₃	280 350
Alginato de Rennie (Países Bajos)	10 ml	300	-	CaCO ₃ MgCO ₃	1200 140

Descripción de la invención

La invención se define como se expone en las reivindicaciones. Todas las demás realizaciones se describen solo con fines ilustrativos, y cualquier declaración de que también serían parte de la invención u otras declaraciones similares, debe verse en el contexto de la solicitud tal como se presenta y no altera el ámbito de las reivindicaciones.

- 5 En el área anatómica afectada por el SRGE existe una gran variabilidad de las condiciones dinámicas, y considerables irregularidades en la constitución, desintegración y reabsorción fisiológica de la capa de barrera llamada "balsa". La balsa puede ser insuficientemente adhesiva y elástica para adherirse constantemente al tejido del esófago y cardias, en todos sus movimientos y variaciones de forma.

- 10 En algunos casos se han encontrado problemas en el uso pediátrico; en particular, se ha informado de la formación de una masa indigestible que persiste *in situ* y es difícil de eliminar, llamada "gaviscoma".

Sin embargo, existe una demanda creciente de alivio rápido de los síntomas de acidez estomacal y reflujo antes de que la balsa formada por los alginatos actúe sobre los tejidos esofágicos; por lo tanto, sería muy útil tener un ingrediente que cubra el esófago y el estómago con propiedades de barrera caracterizadas por una rápida adhesión al tejido.

- 15 La composición de acuerdo con la presente invención resuelve los problemas y logra los objetivos expuestos anteriormente, ya que se caracteriza por una acción rápida a nivel gastroesofágico, que proporciona un alivio inmediato a los tejidos inflamados y evita la formación del depósito insoluble que causa la obstrucción (gaviscoma).

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, una composición oral para su uso en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, que comprende los siguientes ingredientes:

- 20 - extracto de tamarindo
 - ácido algínico o una sal del mismo
 - un carbómero
 - carbonato y/o hidrogenocarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo fisiológicamente compatible,
 en la que dicho extracto de tamarindo es un extracto acuoso o alcohol acuoso seco de semillas de plantas que
 25 tiene un contenido de polisacárido xiloglucano titulado de al menos 30 % en peso.

- La planta de tamarindo (nombre científico *Tamarindus indica*) es un árbol de hoja perenne perteneciente a la familia de las leguminosas, que puede alcanzar una altura de 30 metros; sus frutos son vainas que contienen de 4 a 12 semillas. El tamarindo consiste en 31 % de agua, 57 % de azúcares, 5 % de fibras dietéticas, cenizas, proteínas y grasas; los minerales presentes en el tamarindo son el potasio, presente en grandes cantidades, fósforo, magnesio,
 30 sodio, calcio y selenio.

El tamarindo contiene vitaminas A, B1, B2, B3, B5, B6, C, K, y J. También contiene un porcentaje muy pequeño de vitamina E.

Los aminoácidos presentes incluyen lisina, triptófano y metionina. El sabor ácido del tamarindo se debe a su contenido de ácido tartárico de aproximadamente el 12 %.

Las propiedades del tamarindo se deben en parte a los polisacáridos dietéticos, hemicelulosas tales como el xiloglucano, pectinas y mucílagos, que protegen inmediatamente la superficie del esófago irritado en el primer paso. Los xiloglucanos extraídos de semillas de tamarindo se han descrito como un refuerzo de la viscosidad con actividades mucomiméticas, mucoadhesivas y bioadhesivas (Saettone, 1997; Gupta, 2010, Semenzato, 2015).

5 El extracto de tamarindo rico en polisacárido se prepara mediante la extracción de las semillas de la planta con disolvente de agua o agua con alcohol, preferentemente con agua o agua y etanol en proporciones variables. El extracto resultante se seca luego. Preferentemente, el extracto de acuerdo con la invención tiene un contenido de polisacárido xiloglucano titulado de al menos 75 % en peso.

10 En una realización particularmente preferida de la invención, el extracto de acuerdo con la invención adopta la forma de un polvo amarillo-blanco, y tiene las siguientes características:

- Valor de ensayo de HPLC de *Tamarindus indica* en xiloglucano, basado en la sustancia seca ≥ 75 %
- Viscosidad dinámica 500-2000 cps (c = 2, agua, 100 rpm)
- Pérdida de peso en el secado $\leq 15,0$ % ($^{\circ}\text{C} = +85$, t = 16 horas)
- Cenizas totales $\leq 3,0$ % según Eur. Pharm.

15 La composición de acuerdo con la invención contiene preferentemente de 25 a 400 mg de dicho extracto de tamarindo por unidad de dosificación.

20 El ácido algínico o la sal del mismo utilizado en la composición de acuerdo con la invención generalmente tiene una viscosidad inferior a 2000 mPas a la concentración del 10 % en agua a 20 $^{\circ}\text{C}$ - Brookfield Lv, 20 rpm. La composición contiene preferentemente de 25 a 900 mg de ácido algínico o una sal del mismo, más preferentemente de 50 a 500 mg.

El polímero de carboxivinilo (o carboxipolimetileno), conocido comercialmente como carbómero (Handbook of Excipients, 5^a ed., pág. 111) o Carbopol®, es un polímero sintético de alto PM obtenido mediante polimerización del ácido acrílico, en presencia de 0,75-2 % p/p de alil sacarosa para obtener una estructura reticulada.

25 El contenido del grupo carboxilo (-COOH) varía entre 56,0 y 68,0 %. La dispersión acuosa del polvo requiere neutralización con NaOH o bases orgánicas para obtener geles con diferentes viscosidades. La viscosidad está influenciada por el pH. El pH en uso generalmente varía entre 5 y 9. Da lugar a soluciones viscosas o geles, y la viscosidad depende del pH y la base neutralizante.

30 Un carbómero puede ser de clase 934P, 971P o 974P, y es preferentemente Carbopol 974P, que presenta una viscosidad que varía entre 25000 y 40000 cp a la concentración de 0,5 % en agua a pH 7,3-7,8 a 25 $^{\circ}\text{C}$ - Brookfield RTV, eje n.º 6. 20 rpm.

La composición de acuerdo con la invención contiene preferentemente de 10 a 100 mg de carbómero por unidad de dosificación.

35 La composición de acuerdo con la invención también contiene carbonato y/o hidrogenocarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo fisiológicamente compatible, preferentemente seleccionado de carbonato de calcio e hidrogenocarbonato de potasio. La composición contiene preferentemente de 10 a 500 mg de dicho carbonato y/o hidrogenocarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo fisiológicamente compatible.

Como principios activos adicionales, la composición puede contener extracto de malva, extracto de manzanilla o extracto de jengibre, en forma de aceites esenciales, como extractos secos o fluidos, o como material vegetal.

40 La composición de acuerdo con la invención también contiene excipientes tales como diluyentes, saborizantes y edulcorantes.

Dicha composición puede estar en forma sólida o líquida, preferentemente en forma de un comprimido o una suspensión acuosa.

45 Las composiciones sólidas generan una suspensión líquida con la saliva después de la masticación y, preferentemente, toman la forma de un granulado soluble en agua u orosoluble o un comprimido masticable. Las composiciones líquidas toman preferentemente la forma de una ampolla o sobre multidosis o de dosis única.

Se ha observado una fuerte adhesión a la mucosa en modelos animales, comparable a la ejercida por la goma guar y mayor que la de otros polímeros mucoadhesivos neutros solubles en agua, tales como arabinogalactanos, ácido hialurónico, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y alcohol polivinílico (Nakamura, 1996; Di Colo, 2009; Uccello-Barretta, 2011 y 2013).

50 Por lo tanto, la combinación de ingredientes proporciona una protección inmediata para el tejido esofágico debido a un efecto barrera eficaz.

Sorprendentemente, se observó un aumento en la fluidez, la plasticidad y la velocidad de disolución de la balsa

5 formada por alginatos y sales básicas de carbonato durante las pruebas de caracterización del producto. Así, además de proporcionar un efecto protector más rápido en el esófago y el estómago debido a la presencia de polisacáridos de tamarindo, la composición, de acuerdo con la invención, da lugar a una mejor adhesión de la balsa de alginato en las diferentes condiciones dinámicas del esófago y el cardias, y una reabsorción más rápida de la formación de alginato, evitando así el depósito de masas indeseables en la entrada al estómago.

La composición, de acuerdo con la invención, presenta por tanto las siguientes propiedades: (1) acción protectora sobre la mucosa del estómago y el esófago; (2) prevención de la formación de espuma ácida en el estómago; (3) actividad eficaz contra gastritis y úlceras.

Ejemplo 1 - comprimido masticable

10 Ejemplo 1A:

INGREDIENTE	(mg) por unidad de dosificación	g/100 g
<i>Primer grupo</i>		
Carbonato de calcio gran. Pharmagnesia CC tipo 140	25,0	2,27
Hidrogenocarbonato de potasio (polvo fino)	100,0	9,09
Xiloglucano de <i>Tamarindus indica</i>	50,0	4,55
Alginato de sodio	200,0	18,19
Celulosa microcristalina 102	240,0	21,82
Manitol 200 SD	126,4	11,49
Manitol CD 400	145,0	13,18
Estearato de magnesio	10,0	0,91
Maltodextrinas IT19	171,2	15,56
<i>Segundo grupo</i>		
Sabor a menta	15,0	1,36
Sucralosa	3,0	0,27
Levilita	10,0	0,91
Maltodextrinas IT19	4,4	0,40
Características del comprimido: Redondo, plano, diámetro de 16 mm DUREZA > 6-9 kN FRIABILIDAD < 3 %		

Ejemplo 1B:

INGREDIENTE	(mg) por unidad de dosificación	g/100 g
<i>Primer grupo</i>		
Carbonato de calcio	25,000	2,62
Xiloglucano de <i>Tamarindus indica</i>	100,000	10,47
Alginato de sodio	100,000	10,48
Celulosa microcristalina 102	150,000	15,71
Manitol 200 SD	240,000	25,13
Maltodextrinas	25,000	2,62
<i>Segundo grupo</i>		
Sabor a menta	15,0	1,36
Hidrogenocarbonato de potasio (polvo fino)	100,0	9,09
Estearato de magnesio	10,000	1,05
Sucralosa	2,360	0,25
<i>Segundo grupo</i>		
Maltodextrinas	171,200	17,93
Saborizante de leche	10,000	1,05
Saborizante anisado	10,000	1,05

(continuación)

INGREDIENTE	(mg) por unidad de dosificación	g/100 g
<i>Segundo grupo</i>		
Levilita	10,000	1,05
Características del comprimido: Diámetro de 14 mm DUREZA > 5-7 kN FRIABILIDAD < 3 %		

Ejemplo 2 - Procedimiento de preparación

5 a) En el caso de polvos fluidos como en la composición 1A (tiempo de flujo en un aparato EP para la medición de la fluidez dinámica < 20 seg), utilizar el procedimiento de mezcla y compresión directa. Mezclar los ingredientes enumerados en el primer grupo de la siguiente composición en un mezclador de polvo adecuado durante 15 minutos a 3-10 rpm. Luego agregar los del segundo grupo y mezclar otros 3 minutos. Comprimir la mezcla con una prensa de comprimidos adecuadamente equipada;

10 b) En el caso de polvos no fluidos como en la composición 1B, utilizar un procedimiento de granulación en un mezclador adecuado con líquido (agua) vertido sobre los excipientes del primer grupo, y secar en un secador adecuado hasta que la humedad residual sea inferior a 6 %. Luego agregar los del segundo grupo y mezclar otros 3 minutos. Presionar la mezcla con una prensa de comprimidos adecuadamente equipada.

Ejemplo 3 - formulación líquida lista para usar

INGREDIENTE	(mg) por unidad de dosificación	g/100 g
<i>Primer grupo</i>		
Agua desmineralizada	3592,500	23,950 %
Carbopol 974P	45,000	0,300 %
<i>Segundo grupo</i>		
Agua desmineralizada	10500,000	70,000 %
Carbonato de calcio pesado	50,000	0,333 %
Alginato de sodio	400,000	2,667 %
Jengibre nat.	2,400	0,016 %
Aceite esencial de jengibre	2,100	0,014 %
Saborizante de leche condensada	30,000	0,200 %
Saborizante anisado	30,000	0,200 %
Hidrogenocarbonato de potasio	200,000	1,333 %
Extracto de tamarindo seco	100,000	0,667 %
Nipagin sódico	30,000	0,200 %
Sucralosa	3,000	0,020 %
Alcohol etílico	15,000	0,100 %
<i>Segundo grupo</i>		
NaOH	c.s.	c.s.
<i>Especificaciones de suspensión</i> Envase tubular que contiene 15 ml (equivalente a aproximadamente 15000 mg) de suspensión Aspecto: un líquido cremoso, de color crema a color oscuro pH: 8,20 +/- 0,2 Densidad: 1,024 +/- 0,05 g/ml		

El producto en este ejemplo, probado en un vaso de precipitados que contiene 150 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, tiene las siguientes características de rendimiento:

Tiempo promedio que tarda el precipitado de producto **en subir a la superficie** del ácido clorhídrico (segundos)

Tiempo promedio (seg)	DT
56,33	± 3,72

Grosor promedio de la balsa 30 segundos después de la adición del producto

Grosor promedio (mm)	DT
15,67	± 2,07

Grosor promedio de la balsa 2 minutos después de la adición del producto

Grosor promedio (mm)	DT
15,17	± 1,47

La balsa producida ha sido aislada y caracterizada por sus propiedades de viscoelasticidad utilizando el aparato de viscosímetro rotatorio Visco Rhostress 600, Haake, Enco, I.

- 5 La viscoelasticidad dinámica (pruebas de oscilación) aplica una tensión de cizallamiento constante en la región viscoelástica lineal, con una frecuencia creciente en el intervalo de 0,1 a 10 Hz.

Los parámetros viscoelásticos considerados fueron el módulo de almacenamiento G' (módulo de almacenamiento), el índice de propiedades elásticas y la $\tan \alpha$.

Los resultados se presentan en las Figuras 1 y 2, en las que:

- 10 Figura 1: Medición de G' de la balsa aislada frente a la velocidad de detección del viscosímetro
Figura 2: Medición de $\tan \alpha$ de la balsa aislada frente a la velocidad de detección del viscosímetro

Ejemplo 4 - Procedimiento de preparación

- 15 En un primer recipiente, dispersar el carbómero en aproximadamente el 23 % del agua total y mantener bajo agitación lenta (etapa 1). En un segundo recipiente, dispersar los ingredientes del segundo grupo en agua y mantener bajo agitación lenta durante una hora (etapa 2).

Agregar la etapa 2 a la etapa 1 y ajustar a un pH entre 8 y 8,4 con la solución molar 1 de NaOH (o sol. al 30 %) según sea necesario.

Empaquetar la suspensión resultante en una línea de empaquetamiento equipada para generar recipientes adecuados (viales, envases tubulares) que contengan el producto.

20 Ejemplo 5 - Pruebas de bioadhesión

- El objeto principal de esta investigación, realizada en el Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Catania, fue evaluar, en la primera etapa del ensayo, la mucoadhesión *in vitro* del producto líquido (llamado Antirreflujo de jengibre y tamarindo PJ347-6) hacia las células epiteliales del tracto gastrointestinal. El segundo objeto, desarrollado en la segunda etapa del ensayo, fue determinar la resistencia a lo largo del tiempo de la capa mucoadhesiva (formada por la interacción del producto con las células de la mucosa) a la acción de una solución ácida de HCl (pH 3,5), que simula los jugos gástricos.

La capacidad mucoadhesiva del producto Antirreflujo de jengibre y tamarindo (PJ347-6) se evaluó con una prueba *in vitro* utilizando líneas celulares Caco-2.

- 30 Las células intestinales de la línea Caco-2 se seleccionaron como modelo de células epiteliales porque presentan características morfológicas y bioquímicas típicas del enterocito absorbente presente en el tracto gastrointestinal. El enlace de la sustancia se evaluó de acuerdo con el porcentaje de inhibición de lectina-glucoproteína. La lectina está unida artificialmente a la biotina, que es capaz de unirse a la estreptavidina peroxidasa agregada a la suspensión celular. Después de repetidos lavados, se agrega O-fenil-diamina (O-Pd) a la suspensión celular en presencia de peróxido de hidrógeno. Si la estreptavidina peroxidasa está presente en el medio de reacción, la O-Pd se oxida y se desarrolla un color amarillo. La reacción se detiene con HCl 1 M después de aproximadamente un minuto. La intensidad del color, medida con una lectura del espectrofotómetro, es proporcional a la cantidad de lectina unida con los grupos glucósidos en la membrana celular.

- 35 En el caso de células pretratadas con un producto que tiene capacidad mucoadhesiva (incubación a 30 °C durante 15 minutos antes del tratamiento con lectina), los sitios para el enlace de lectina están ocupados por la sustancia de prueba, lo que provoca una reducción en la intensidad del color final porque se une menos estreptavidina peroxidasa a la lectina biotinilada.

Los resultados se expresan sobre la base del porcentaje de enlace de la sustancia mucoadhesiva. Las células de control se consideran el 100 % de las células coloreadas. Cuantas menos células estén coloreadas (como porcentaje de las células de control), mayor será la cantidad de sustancia mucoadhesiva unida a la membrana celular.

- 45 A modo de referencia, un buen bioadhesivo rara vez supera el 70 % del resultado.

Cada experimento, relacionado con un tiempo dado de exposición al flujo de la solución ácida, se realizó por triplicado.

Los resultados demostraron una buena mucoadhesión del producto a las células gastrointestinales Caco-2. El grado de mucoadhesión obtenido para la solución del producto Antirreflujo de jengibre y tamarindo (PJ347-6) (diluido 1:2) fue de $69,6 \pm 3,0$ %, significativamente diferente del obtenido con la dilución de 1:5 ($56,6 \pm 4,7$ %, $p < 0,05$) (Tabla 2).

5 **Tabla 2**

Porcentaje de mucoadhesión del producto de tamarindo (PJ347-6) (diluido 1:2 y 1:5) a células gastrointestinales Caco-2.		
<i>Antirreflujo de jengibre y tamarindo (PJ347-6)</i>	Dilución 1:2	Dilución 1:5
A	72,7	61,9
B	66,8	52,8
C	69,3	55,1
promedio \pm D.T.	$69,6 \pm 3,0$	$56,6 \pm 4,7$

La segunda etapa del ensayo se relaciona con la determinación de la resistencia de la capa mucoadhesiva formada mediante la interacción entre los constituyentes polisacáridos de los productos y las células de la mucosa.

10 Los resultados obtenidos en las pruebas dinámicas indicaron una capacidad interesante de estos polisacáridos para permanecer bioadherentes a la mucosa, asegurando una buena mucoadhesión durante la primera hora de contacto, que aún se mantuvo apreciable después de la segunda hora.

Después de 0,5 h, 1 h y 2 h, los porcentajes de mucoadhesión fueron $53,9 \pm 4,0$ % (0,5 h), $46,0 \pm 2,5$ % (1 h); $37,0 \pm 2,2$ % (2 h) (Tabla 3)

Tabla 3

Resistencia de la capa mucoadhesiva obtenida con el producto Antirreflujo de jengibre y tamarindo (PJ347-6) diluido 1:5, en diferentes momentos (0,5 h, 1 h y 2 h), a los jugos gastrointestinales simulados (solución de HCl, pH 3,5).				
<i>Antirreflujo de jengibre y tamarindo (PJ347-6)</i>	0 horas	0,5 horas	1 hora	2 horas
A	61,9	58,3	47,1	37,8
B	52,8	50,7	43,2	34,5
C	55,1	52,6	47,8	38,6
promedio \pm D.T.	$56,6 \pm 4,7$	$53,9 \pm 4,0$	$46,0 \pm 2,5$	$37,0 \pm 2,2$

Ejemplo 6 - Prueba de formación de balsas con y sin extracto de tamarindo.

15 Un procedimiento simple *in vitro* que detecta la formación de balsas se describe en el artículo de C. Scarpignato y V. Savarino en *Therapy perspectives* Year XIV, n.º 1, marzo de 2011.

1. Se llena un matraz Erlenmeyer de cuello estrecho calibrado a 100 ml con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N;
2. Se agregan 10 gramos de producto "antirreflujo" de un envase tubular;
- 20 3. El producto se deposita inicialmente sobre la base, formando un gel. Posteriormente, el desarrollo de CO₂ hace que el material flote, y al mismo tiempo forma un gel y alcanza el cuello del matraz Erlenmeyer formando un tapón viscoso que, hasta que se agujerea, evita que el contenido salga durante un cierto tiempo.

La eficacia de dicho gel se establece mediante la inversión del matraz Erlenmeyer y midiendo el tiempo necesario para que se forme un agujero en el gel y para que salga el líquido.

25 El peligro de restos tales como la formación llamada "gaviscoma" se evalúa en función del tiempo que permanecen después del vaciado del gel con grumos que queda en el matraz Erlenmeyer.

30 Los siguientes datos comparativos se refieren a la composición de acuerdo con la invención (alginato, carbonato de calcio, carbopol y extracto de tamarindo), y se determinaron después de su inversión en el matraz Erlenmeyer con ácido clorhídrico 0,1N. Los productos de comparación evaluados fueron Gaviscon Advance (Reino Unido), que no contiene extracto de tamarindo, y Gaviscon Líquido (Reino Unido), que no contiene carbopol ni extracto de tamarindo.

Producto	TIEMPO DE CREACIÓN DE LA Balsa (seg)			TIEMPO DE ROTURA DE LA Balsa (seg)			PRESENCIA DE RESTOS EN EL MATRAZ ERLLENMEYER DESPUÉS DE VACIAR			Homogeneidad/Apariencia de la Balsa
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
N.º de muestra										
GAVISCON ADVANCE®	90	85	120	1	1	1	SÍ	SÍ	SÍ	No homogéneo con grumos grandes
GAVISCON LÍQUIDO	120	130	95	3	5	5	NO	NO	NO	
Fórmula del ejemplo 3 sin tamarindo	35	40	37	0,5	1	1	NO	NO	NO	Filamentoso, homogéneo
Fórmula del ejemplo 3 con tamarindo	5	4	5	3	3	5	NO	NO	NO	

Los resultados demuestran una mayor plasticidad en presencia de tamarindo y una ausencia de restos grumosos después del vaciado del matraz Erlenmeyer.

La misma prueba se repitió en las 2 muestras de mejor rendimiento de Gaviscon Líquido y la fórmula del ejemplo 3 con tamarindo, pero se incubó durante 30 minutos a una temperatura de + 37 °C, equivalente a la temperatura corporal.

Producto	TIEMPO DE ROTURA DE LA Balsa después de 30 min a + 37 °C (seg)			PRESENCIA DE RESTOS EN EL MATRAZ ERLLENMEYER DESPUÉS DE VACIAR			Homogeneidad/Apariencia de la Balsa
	1	2	3	1	2	3	
N.º de muestra							
GAVISCON LÍQUIDO		3	3	4	SÍ	SÍ	SÍ
Fórmula del ejemplo 3 con tamarindo		10	8	7	NO	NO	NO

- 5 A + 37 °C, el producto que contenía tamarindo estaba siempre libre de grumos, espeso y más resistente a la rotura que a temperatura ambiente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral para su uso en el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico que comprende los siguientes ingredientes:
- extracto de tamarindo
 - ácido algínico o una sal del mismo
 - un carbómero
 - hidrogenocarbonato y/o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo fisiológicamente compatible,
- 5
- en la que dicho extracto de tamarindo es un extracto acuoso o alcohol acuoso seco de semillas de plantas que tiene un contenido de polisacárido xiloglucano titulado de al menos 30 % en peso.
- 10
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho extracto tiene un contenido de polisacárido xiloglucano titulado de al menos 75 % en peso.
3. Una composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, que contiene de 25 mg a 400 mg por unidad de dosificación de dicho extracto de tamarindo.
- 15
4. Una composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3, que contiene de 25 mg a 900 mg por unidad de dosificación de ácido algínico o una sal del mismo.
5. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, que contiene de 50 mg a 500 mg por unidad de dosificación de ácido algínico o una sal del mismo.
6. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene de 10 mg a 100 mg por unidad de dosificación de carbómero.
- 20
7. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene carbonato de calcio y/o hidrogenocarbonato de potasio.
8. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene de 10 mg a 500 mg por unidad de dosificación de dicho hidrogenocarbonato y/o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo fisiológicamente compatible.
- 25
9. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende, como principios activos adicionales, extracto de malva, extracto de manzanilla o extracto de jengibre.
10. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está en forma sólida o líquida.
11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, que está en forma de comprimido o suspensión acuosa.
- 30

Fig. 1

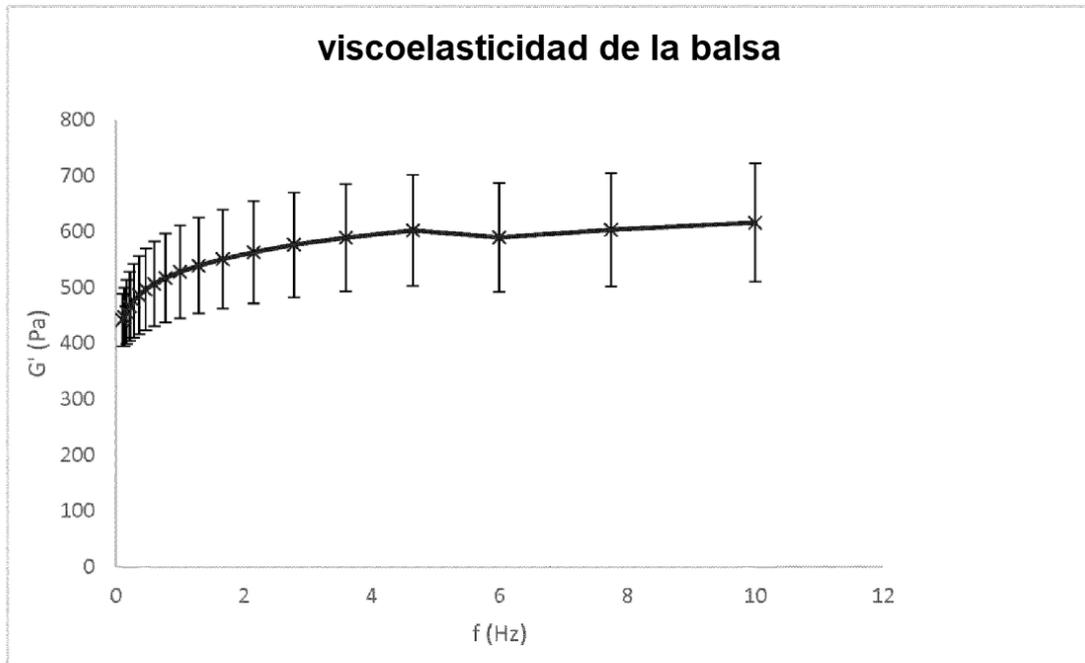


Fig. 2

