



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 959 546**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61K 36/886 (2006.01)
A61K 35/644 (2015.01)
A61K 31/737 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2019 PCT/IB2019/052911**
⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2019 WO19197986**
⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2019 E 19723497 (4)**
⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2023 EP 3773615**

⑮ Título: **Composición líquida para su uso en el tratamiento de la mucosa del tracto oro-faringo-laringo-esofágico**

⑩ Prioridad:
09.04.2018 IT 201800004332

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2024

⑯ Titular/es:
SOFAR SWISS SA (100.0%)
Via Nassa 3
6900 Lugano, CH

⑯ Inventor/es:
BIFFI, ANDREA

⑯ Agente/Representante:
MENDIGUTÍA GÓMEZ, María Manuela

ES 2 959 546 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 líquida para su uso en el tratamiento de la mucosa del tracto oro-faringo-laringo-esofágico

5 La presente invención se refiere a una composición líquida acuosa o líquido hidroalcohólico para su uso en el tratamiento de la mucosa de los tractos gastroesofágico, largo-faríngeo y/u oral, preferiblemente en el tratamiento del reflujo gastroesofágico (GERD). La composición de la presente invención comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en una combinación de gel de *Aloe vera*, ácido hialurónico y miel y, opcionalmente, aditivos de calidad alimentaria y/o farmacéutica y/o excipientes tecnológicos. Dicha composición es para su uso en el tratamiento preventivo y/o curativo de los síntomas y trastornos asociados con reflujo gastroesofágico y/o reflujo laringofaríngeo (LPR) y la enfermedad causada por el mismo, para su uso como adyuvante en el tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico y/o laringofaríngeo, o para su uso en un tratamiento preventivo y/o curativo; (i) lesiones de la cavidad oral y el tracto faringo-laringo-esofágico; (ii) mucositis; y/o (iii) aftas y/o lesiones aftoides, como se define en las reivindicaciones.

10 15 El reflujo gastroesofágico, o GER, es un fenómeno caracterizado por el flujo ascendente temporal del contenido del estómago en el esófago, sin que necesariamente haya regurgitación o vómitos. El reflujo se debe principalmente a las versiones del esfínter esofágico inferior (LES), que puede deberse a una presión insuficiente del LES en relación con un aumento en la presión abdominal, o un debilitamiento progresivo de la presión de cierre.

20 25 30 Los síntomas más comunes de GERD son ardor en la zona gastroesofágica (ardor o pirosis retroesternal), regusto ácido, regurgitación y, más rara vez, tos, deglución dolorosa (disfagia y subautofagia), dolor torácico similar a la angina, náuseas y un aumento de la salivación (la salivación (*sicorrea*)). Además de un empeoramiento en la calidad de vida y una dificultad para tomar alimentos y bebidas, GERD puede provocar un daño permanente al esófago, tal como inflamación crónica y necrosis del epitelio esofágico (esofagitis), úlceras, estenosis esofágica, esófago de Barrett, que es una forma de metaplasia caracterizada por una sustitución del epitelio escamoso típico del esófago con un epitelio cilíndrico y tumores. Se considera que los sujetos con síntomas persistentes de GERD tienen un alto riesgo de desarrollar adenocarcinoma del tracto distal del esófago.

35 40 45 Una evaluación del daño a la mucosa esofágica generalmente se realiza por medio de exámenes endoscópicos, por ejemplo, gastroscopia o pH-metría.

La terapia del GERD se basa actualmente en algunas reglas higiénicas y dietéticas básicas (cese del uso de tabaco e ingesta de bebidas alcohólicas) y la administración (para períodos más o menos extendidos) de fármacos que pertenecen a las clases de inhibidores de la bomba de protones (PPI), que inhiben considerablemente la producción de ácido en el estómago y han reemplazado fármacos antihistamínicos (anti-H2). Para obtener alivio de los síntomas, también se pueden usar antiácidos y fármacos basados en alginato.

50 55 Sin embargo, la administración de estos fármacos puede ser ineficaz en algunos sujetos y puede tener efectos secundarios en el nivel intestinal (diarrea, flatulencia, dolor abdominal), erupciones cutáneas, palpitaciones cardíacas y un aumento de la osteoporosis y fragilidad ósea en el caso de tratamientos a largo plazo.

50 55 El reflujo faríngeo (LPR) es una pequeña patología conocida que es difícil de diagnosticar y, si se trata, no causa problemas significativos, pero sin un tratamiento adecuado puede resultar ser una patología grave, peligrosa para las vías respiratorias.

55 60 El reflujo laringeofaríngeo consiste en un reflujo retrógrado de jugos gástricos que se elevan desde el estómago a través del esófago y llegan a la faringe y laringe, las primeras vías respiratorias superiores. A este nivel, debido al efecto de los jugos gástricos, la mucosa se daña y, por lo tanto, se inflama. Esta patología es causada por una disfunción del esfínter esofágico superior, es decir, un grupo de músculos situado en la parte inicial del esófago que normalmente tiene la función de cerrar y abrir el esófago, contraerse y dilatar, y evitar que el contenido esofágico se eleve a través de las vías respiratorias y que el aire llegue al estómago.

60 65 A diferencia de lo que sucede en el reflujo gastroesofágico mejor conocido, los jugos y gases gástricos que se elevan desde el estómago pasan a través del esófago rápidamente, lo que mucho de manera que los que padecen reflujo laringofaríngeo no se quejan de dolencias tales como ardor o acidez y en estos casos se refiere al "reflujo silencioso". En la mayoría de los casos, el reflujo laringofaríngeo se manifiesta con síntomas que es poco probable que se asocien con reflujo y dificulten que el médico diagnostique. Los síntomas típicos son los de muchos trastornos comunes de la cavidad oral;

garganta crónica de dolor, ronquidos, necesidad frecuente de limpiar la garganta, tos seca crónica (que dura más de tres semanas), tos nocturna, regurgitación debido a la posición y regurgitación nocturna, disfonia, moco, moco abundante, sensación de algo atascado en la garganta, el llamado “bolo faríngeo” y, en algunos casos, también ardor retroesternal.

5 Los síntomas se deben al daño directo que los jugos gástricos y los gases que provienen de la causa del estómago a los tejidos más externos de la faringe y la laringe.

10 Esta es la razón por la que, además de los fármacos contra la acidez gástrica tradicionalmente utilizados para tratar el reflujo laringofaríngeo, las especialidades medicinales o los dispositivos médicos basados en ácido hialurónico, por ejemplo, en forma de comprimidos de boca de melina, están disponibles hoy en día.

15 Sin embargo, la administración de estos productos puede ser ineficaz en algunos sujetos y puede causar efectos secundarios similares a los causados por fármacos contra la acidez gástrica.

20 15 Finalmente, existen algunas composiciones líquidas conocidas presentes en el mercado que contienen sulfato de condroitina sulfato de sodio, hialuronato de sodio y polímeros bioadhesivos, tales como, por ejemplo, los descritos en el documento EP 2296670 B1-(véase, por ejemplo, los ejemplos 1-6), que no están desprovistos de límites, por ejemplo, en términos de efectividad.

25 20 El problema técnico de proporcionar una solución válida para el tratamiento o la prevención de los síntomas asociados con reflujo gastroesofágico, y de GERD y/o reflujo laringofaríngeo que supera los inconvenientes de la técnica anterior, en particular con respecto a los efectos secundarios, no se ha resuelto hasta la fecha. De forma más general, no se ha resuelto hasta la fecha el problema técnico de proporcionar una solución válida para el tratamiento de (i) lesiones de la cavidad oral y el tracto faringo-laringo-esofágico, (ii) mucositis, y/o (iii) aftas y/o lesiones aftoides que están libres de efectos secundarios.

30 35 Además, el problema de proporcionar una solución válida que sea eficaz y capaz de realizar una acción antiinflamatoria y promover el proceso de re-epitelización tisular y cicatrización contra lesiones causadas por la mucosa del tracto orofaringo-laringo-esofágico como resultado del flujo ascendente de vapores ácidos y/o básicos desde el estómago hacia las partes superiores del sistema digestivo, permanece de manera efectiva y rápida, permanece sin resolver.

40 45 Con el fin de superar dichos problemas técnicos, la presente invención proporciona una composición, que comprende sustancias de origen natural, que es capaz de tratar (prevenir y/o curar) eficaz y rápidamente los síntomas asociados con reflujo gastroesofágico y/o reflujo laringofaríngeo, y de la enfermedad causada por el mismo, en particular, que es capaz de realizar una acción antiinflamatoria y promover el proceso de re-epitelización tisular y cicatrización contra lesiones causadas por la mucosa del tracto orofaringo-laringo-esofágico. Además, la presente invención proporciona una composición que está libre de los efectos secundarios presentes en los tratamientos de la técnica anterior, pero es fácil de preparar y económicamente ventajoso.

40 **Descripción de las figuras:**

45 La Figura 1: muestra el porcentaje de cafeína a lo largo del tiempo en condiciones de pH = 7 en un modelo de epitelio esofágico humano reconstituido tratado con las composiciones sometidas a estudio.

50 La Figura 2: muestra el porcentaje de cafeína a lo largo del tiempo en condiciones ácidas (pH = 3.3) en un modelo de epitelio esofágico humano reconstituido tratado con las composiciones sometidas a estudio.

55 La Figura 3: se refiere al análisis histológico en el epitelio esofágico humano reconstituido (HOE2E/S/5), el área dañada tratada con la composición de acuerdo con la invención (B).

La Figura 4: se refiere al análisis histológico en el área de HOE2E/S/5 sin dañar tratada con una composición comparativa (B).

La Figura 5: se refiere al análisis histológico de la HOE2E/S/5, el área dañada tratada con la composición de acuerdo con la invención (A).

La Figura 6: se refiere al análisis histológico de la HOE2E/S/5, el área no dañada tratada con una composición comparativa (A).

La Figura 7: se refiere al análisis histológico de la HOE2E/S/5, el área dañada tratada con una *Aloe vera*: mezcla de gel de miel (C).

La Figura 8: se refiere al análisis histológico de la HOE2E/S/5, el área no dañada tratada con una *Aloe vera*: mezcla de gel de miel (C).

La Figura 9: muestra el porcentaje de cafeína a lo largo del tiempo en condiciones de pH = 7 en un modelo de epitelio esofágico humano reconstituido tratado con las composiciones sometidas a estudio.

5 La Figura 10: muestra el porcentaje de penetración de cafeína a lo largo del tiempo en condiciones ácidas en un modelo de epitelio esofágico humano reconstituido tratado con las composiciones sometidas a estudio.

La presente invención se refiere a una composición líquida acuosa o al líquido hidroalcohólico (C) que comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en una combinación de las siguientes sustancias:

10 (a) un gel de *Aloe vera* (como se define en el contexto de la presente invención); y

(b) un ácido hialurónico o una sal del mismo; y

15 (c) una miel, siempre que dicha miel no sea miel con actividad antibacteriana sin peróxido y siempre que dicha miel no es miel de trébol filtrada y procesada a una temperatura entre 100 y 140 °F; y, opcionalmente, al menos un excipiente o aditivo, adecuado para uso farmacéutico o alimentario.

20 La miel con actividad antibacteriana sin peróxido significa una sustancia que tiene una actividad antibacteriana demostrable in situ que no es destruida por la enzima catalasa y cuya actividad antibacteriana no depende de la producción o presencia de peróxido de hidrógeno, como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente US20110038945 A1, véase, a modo de ejemplo, el párrafo [0142]. Los ejemplos de tipos y fuentes de miel con una actividad antibacteriana sustancial sin peróxido son los descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente US20110038945; véase, a modo de ejemplo, los párrafos [0229]-[0237].

25 Un ejemplo de miel de trébol filtrada y procesada a una temperatura de entre 100 y 140 °F (grados Fahrenheit) es miel de trébol de Montana o Dakota del Norte descrita, por ejemplo, en la solicitud de patente US- 2009/0208588 A1. Los procesos de filtración y pasteurización de dicha miel son los conocidos por el experto en la técnica.

30 En una primera realización, la composición (C) es una solución líquida acuosa para su uso en un método de tratamiento preventivo y/o curativo, de enfermedad de reflujo laringofaríngeo (RLF), o para su uso como adyuvante en un método para el tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo laringofaríngeo (RLF).

35 En una segunda modalidad, la composición (C) es una solución líquida hidroalcohólica. Ventajosamente, dicha composición líquida hidroalcohólica comprende al menos un alcohol en una cantidad en volumen comprendida del 0,01 al 3 %, preferiblemente comprendida del 0,05 al 2,5 %, más preferiblemente del 0,1 al 1,0 %, donde dichas cantidades son relativas al volumen total de la composición (C).

40 Ventajosamente, al menos un alcohol es alcohol etílico o cualquier otro alcohol adecuado para formar una solución hidroalcohólica que puede administrarse a sujetos humanos o animales además de ser compatibles con los componentes (a)-(c) y, opcionalmente, (d).

En el contexto de la presente invención, la expresión composición líquida (C) o composición (C) de acuerdo con la presente invención incluye la composición líquida acuosa o, alternativamente, la composición líquida hidroalcohólica.

45 La presente invención se refiere a la composición líquida acuosa o al líquido hidroalcohólico (c) de la presente invención, que comprende (a), (b), (c) y, opcionalmente, (d) como se define en el contexto de la presente invención, para su uso en el tratamiento de reflujo gastroesofágico y/o reflujo laringofaríngeo; para su uso como adyuvante en el tratamiento sintomático de reflujo gastroesofágico y/o enfermedad de reflujo laringofaríngeo; o para su uso en un tratamiento preventivo y/o curativo para; (i) lesiones de la cavidad oral (por ejemplo, lengua y paladar) y del tracto 50 faringo-laringo-esofágico; (ii) mucositis; y/o (iii) aftas y/o lesiones aftoides, como se define en las reivindicaciones.

55 Se ha descubierto que la administración de la composición (C) de acuerdo con la presente invención es capaz de disminuir considerablemente/reducir y/o eliminar los síntomas y trastornos asociados con reflujo gastroesofágico y el reflujo laringofaríngeo, aliviando así los efectos de la propia enfermedad. Ventajosamente, la composición líquida (C) de la presente invención actúa a lo largo del esófago y el tracto faríngeo y realiza una acción antiinflamatoria, promueve el proceso de re-epitelización tisular y una acción cicatrizada contra lesiones causadas por la mucosa como resultado del flujo ascendente, desde el estómago hacia el esófago y el tracto laringofaríngeo, de vapores y sustancias ácidas o sustancias de un carácter ácido y/o de sustancias básicas o sustancias de un carácter básico y/o, alternativamente, una mezcla de sustancias ácidas y básicas. En particular, la composición líquida (C) de la presente invención permite 60 un mejor contacto de los componentes/las sustancias individuales contenidos en la mezcla con la pared oro-faringo-laringo-esofágica y favorece la protección, lubricación y reparación de las mismas.

65 La composición (C) de acuerdo con la presente invención (acuosa o hidroalcohólica) puede encontrarse en forma de una solución transparente (sin sedimento) o una suspensión (es decir, una fase líquida que exhibe una opalescencia visible, un sólido suspendido en una masa líquida o semilíquida o un sedimento que se puede suspender mediante agitación) y

puede ser un líquido denso y viscoso (como caramelo) o un fluido, fluida (como agua) o puede ser un sistema líquido/líquido bifásico. La composición (C) de acuerdo con la presente invención preferiblemente no es una emulsión.

5 En una realización preferente, la composición de la presente invención se encuentra en forma de un jarabe, por ejemplo, que tiene un peso específico de aproximadamente de 1,2-1,3 kg/dm³ a 20 °C y una viscosidad de aproximadamente 200-205 mPa.s a 20 °C, que comprende agua y al menos un ingrediente de calidad alimentaria o farmacéutica o aditivo y/o excipientes tecnológicos.

10 En el contexto de la presente invención, "tratamiento" significa una intervención que comprende la administración de una sustancia, o mezcla de sustancias o combinación de las mismas, que tiene el objetivo de eliminar, reducir/disminuir o prevenir una patología o una enfermedad y los síntomas o trastornos de los mismos.

15 A menos que se especifique lo contrario, el contenido de un componente o una sustancia en una composición se refiere al porcentaje en peso de ese componente o sustancia con respecto al peso total de la composición. A menos que se especifique lo contrario, la indicación de que una composición "comprende" uno o más componentes o sustancias significa que otros componentes o sustancias pueden estar presentes además de uno o los indicados específicamente.

20 La composición de la presente invención debe entenderse como indicada para uso humano o veterinario, es decir, como una preparación para aplicarse a animales con los usos y métodos conocidos por el experto en la técnica.

25 En el contexto de la presente invención, y de acuerdo con su significado común, el término "miel" se refiere al producto natural dulce producido por las abejas (p. *Apis mellifera*) del néctar de una o más variedades de plantas de cualquier tipo o de secreciones que se originan en partes vivas de plantas o sustancias secretadas por insectos succionadas que se encuentran en partes vivas de plantas, que recogen, transforman, combinándolas con sustancias específicas por sí solas, depósito, deshidratado, almacenamiento y reposo en colmenas para madurar y madurar, de acuerdo con la definición en el decreto Legislativo italiano n.º 179 del 21 de mayo de 2004, Directiva de transposición 2001/110/CE relacionada con la producción y comercialización de miel. Dicha miel puede obtenerse a través de los procesos estándar conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, extracción, separación, decantación, filtración, cristalización guiada y operaciones similares).

30 En el contexto de la presente invención, el término "miel" también comprende los productos que se pueden obtener a partir de miel natural, incluyendo aquellos para uso industrial, por ejemplo, mediante procesos de refinación o tratamientos térmicos, tales como la pasteurización. En el contexto de la presente invención, el término "miel" significa lo que se describió anteriormente, siempre que dicha miel no sea miel con una actividad antibacteriana sin peróxido (como se ha definido anteriormente) y siempre que dicha miel no se convierta en miel filtrada y sea procesada a una temperatura entre 100 y 140 °F (como se ha definido anteriormente).

35 35 Se conoce el uso de miel que tiene una actividad de peróxido superior a 5 microgramos de peróxido de hidrógeno por gramo de miel, en combinación con fibras alimenticias crudas (tales como salvado de trigo) para la producción de una composición para combatir trastornos tales como el reflujo gastroesofágico.

40 40 A modo de ejemplo no limitativo, la miel utilizable en la composición de la presente invención puede tener un pH entre 3,5 y 4,5, una pérdida de peso en el secado del 18 % (en peso con respecto al peso total de la miel) y un contenido de azúcares reductores en el producto seco del 70 % (en peso con respecto al peso total de la miel).

45 45 En el contexto de la presente invención, "gel de *Aloe vera*" se refiere al gel mucilaginoso generalmente incoloro obtenido del tejido parénquima de las hojas de las hojas de *Aloe vera* (L) Burm. f. o *Aloe barbadensis* Mill. El gel de *Aloe vera* no tiene un uso como sustancia alimentaria o fibra y no debe confundirse con el jugo (jugo de *Aloe vera*, por ejemplo), que se obtiene de la misma planta por incisión y secado. En la monografía del gel de *Aloe vera* de las monografías de la "OMS sobre plantas medicinales seleccionadas" (Vol. 1 Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999 págs. 43-49) se indica que sus componentes principales, además del agua, son polisacáridos (pectinas, hemicelulosas, glucomananos, acemananos y derivados de la manosa) y que la administración del gel de *Aloe vera* no se ha demostrado que tenga ningún efecto terapéutico significativo (pág. 45).

50 55 Además, el término "gel de *Aloe vera*" en el contexto de la presente invención no debe confundirse con el término general "*Aloe vera*", puesto que el gel de *Aloe vera* es una parte específica obtenida de la planta *Aloe vera* es decir, el gel mucilaginoso obtenido del tejido parénquima de las hojas de *Aloe vera* (L) Burm. f. o *Aloe barbadensis* Miller.

60 65 Los presentes inventores han descubierto, por el contrario, que la administración oral de gel de *Aloe vera*, en combinación con miel, siempre que dicha miel no sea miel con una actividad antibacteriana sin peróxido (como se definió anteriormente) y siempre que dicha miel no es miel de trébol filtrada y procesada a una temperatura entre 100 y 140 °F (como se definió anteriormente), y el ácido hialurónico, de acuerdo con la presente invención, hace posible disminuir considerablemente o eliminar completamente, eficaz y rápidamente, los síntomas y los trastornos asociados al reflujo gastroesofágico y reflujo laringofaríngeo y permite el tratamiento de (i) lesiones de la cavidad oral (por ejemplo, lengua y paladar) y del tracto faringo-laringo-esofágico; (ii) mucositis; y/o (iii) aftas y/o lesiones aftoides.

65 En la composición (C) de la presente invención, el gel de *Aloe vera* es preferiblemente un gel de hoja interna liofilizado, más preferiblemente de *Aloe barbadensis* Miller.

A modo de ejemplo no limitativo, el gel de *Aloe vera* usado en la presente invención puede tener un pH de entre 3 y 6, preferiblemente entre 3,5 y 5,5 o 3,7 y 4,2, y tener un contenido de aloína inferior a 1 ppm.

5 El gel de *Aloe vera* de la presente invención se obtiene por medio de métodos estándar de preparación. Un ejemplo de un método de preparación es el siguiente: el gel de aloe se obtiene por medio de las siguientes etapas: selección de hojas de plantas de aloe adultas; eliminación de la parte exterior, donde se concentran las espinas y las glándulas que secretan antraquinonas (estas sustancias son particularmente conocidas por su acción laxante); presión de la pasta de aloe, a partir de la cual se obtiene el gel, dejando detrás los residuos fibrosos; estabilización del gel con aditivos específicos para proteger los ingredientes activos de la oxidación química; purificación del gel; envasado en recipientes herméticos oscuros u opacos, ya que el gel de aloe se degrada fácilmente si se expone al oxígeno y la luz directa; almacenamiento en un lugar frío (4-20 °C), ya que el gel de aloe está fuertemente comprometido por las altas temperaturas. Alternativamente, el gel de *Aloe vera* se puede preparar como un gel liofilizado de *Aloe vera* de hoja interior de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la técnica.

10 15 El ácido hialurónico es un glucosaminoglucano no sulfatado que tiene una cadena de polisacárido no ramificada derivada de la condensación de unidades de disacáridos que se forman, a su vez, a partir de residuos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina, unidos entre sí mediante enlaces glucosídicos alternos $\beta 1 \rightarrow 4$ y $\beta 1 \rightarrow 3$ (número CAS 9004-61-9).

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 El ácido hialurónico se usa ampliamente también en forma de sal, por ejemplo, como sal de sodio, mediante inyecciones, en cirugía estética y dermatología, en cirugía otológica, en cirugía oftálmica y en artrología. Además, el ácido hialurónico se usa ampliamente para la aplicación tópica contra inflamaciones o lesiones ulcerosas de la boca y como relleno para aplicaciones de la piel en productos faciales y de cuidado corporal.

En el contexto de la presente invención, el ácido hialurónico puede encontrarse en forma de ácido o sal, por ejemplo, como una sal de sodio; el ácido hialurónico se encuentra en forma lineal preferiblemente.

La mezcla contenida en la composición (C) de acuerdo con la presente invención puede comprender ácido hialurónico, o sales del mismo, que tienen un origen diferente y diversos intervalos de pesos moleculares.

El ácido hialurónico, o sales del mismo, usado en la mezcla contenida en la composición (c) de la presente invención, en combinación con las sustancias (a) y (c) y, opcionalmente, (d), es lineal o ramificada; el ácido hialurónico se encuentra en forma lineal preferiblemente.

La mezcla contenida en dicha composición (c) según la presente invención, que comprende (a), (b), (c) y, opcionalmente, (d), comprende preferiblemente ácido hialurónico lineal o ramificado, o sales del mismo, que tiene un peso molecular comprendido entre 400 y 900 kDa, preferiblemente entre 600 y 800 kDa; el ácido hialurónico se encuentra en forma lineal preferiblemente.

Más preferiblemente, la mezcla contenida en dicha composición (C) de acuerdo con la presente invención comprende hialuronato de sodio que tiene un peso molecular comprendido entre 600 y 800 kDalton (número CAS 9067-32-7).

En una realización preferente, la composición (c) de la presente invención, que comprende (a), (b), (c), comprende además al menos otro glucosaminoglicano (GAG), o una sal del mismo, además del ácido hialurónico; más preferiblemente, dicho GAG es una sal de condroitina; aún más preferiblemente, dicho GAG es la sustancia de (d) sulfato de condroitina.

Las cadenas de condroitina, o de sus derivados tales como el sulfato, son polisacáridos sin ramificaciones de longitud variable que contienen dos monosacáridos alternativos: Ácido d-glucurónico (GlcA) y N-acetil-D-galactosamina (GalNAc), donde los residuos de GlcA pueden ser epimerizados en ácido L-idurónico (el disacárido resultante se denomina sulfato de Dermatán).

Se conoce por el Merck Index (14^a edición) que el sulfato de condroitina es un término genérico que indica un polímero que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 50.000 Da.

Existen varias formas de sulfato de condroitina, tales como, la condroitina 4-sulfato A [n.º CAS 2496-93-9], la sal de sodio del mismo [n.º CAS 9082-07-9] o la sal disódica del mismo [n.º CAS 39455-18-0]. La forma de 6-sulfato de condroitina (sulfato de condroitina C) también existe-n.º CAS 25322-46-7.

En el contexto de la presente invención, se prevé usar una de las formas mencionadas anteriormente de sulfato de condroitina (d) en combinación con las sustancias (a), (b) y (c) y dicha condroitina (d) es la condroitina de pollo.

Preferentemente, el sulfato de condroitina (opcionalmente en forma de una sal de sodio) en la composición para su uso de acuerdo con la presente invención tiene un peso molecular promedio que depende de la forma específica de la condroitina usada.

Se ha descubierto que la administración de la composición líquida (C) de acuerdo con la invención, que también comprende sulfato de condroitina, tiene el efecto de reducir aún más los síntomas asociados con el reflujo gastroesofágico y/o laringofaríngeo, prácticamente sin efectos indeseables.

5 El sulfato de condroitina en la composición (C) de la invención preferiblemente deriva del pollo, peces (por ejemplo, sulfato de condroitina de tiburón, n.º CAS 9082-07-9), ejemplares bovinos o porcinos o es de origen vegetal; más preferiblemente, el sulfato de condroitina, o sales del mismo, usado en la composición de la presente invención se deriva del pollo. A modo de ejemplo no limitante, el sulfato de condroitina en la composición según la presente invención puede ser la sal sódica de sulfato de condroitina de pollo y contener, en relación con el peso total de la composición, al menos el 91,5 % en peso y no más del 8,5 % en peso de la sal de sulfato de condroitina de sodio; además, puede tener un contenido de proteína no mayor del 6 % en peso y tener un pH comprendido entre 5,5 y 7,5 y/o una rotación específica comprendida entre 10° y 20° (por ejemplo, determinado con los métodos de la Farmacopea Europea 7.0).

10 15 En una realización preferente, la composición líquida (C) de acuerdo con la presente invención comprende:

- (a) un gel de *Aloe vera* en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 5 %, preferiblemente comprendida entre el 0,1 y el 0,5 %;

20 20 - (b) un ácido hialurónico en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 5 %, preferiblemente comprendida entre 0,1 y 0,5 %;

- (c) una miel en una cantidad comprendida entre el 5 y el 50 %, preferiblemente comprendida entre el 10 y el 40 %; y

25 25 - (d) una sal de sulfato de condroitina, preferiblemente una sal de sodio, si está presente, en una cantidad comprendida entre el 0,1 y el 10 %, preferiblemente comprendida entre el 1 y el 4 %; donde todas las cantidades son en peso con respecto al peso total de (C).

30 30 En una realización preferida, la composición líquida (C) de la presente invención comprende, por cada 100 ml de (C);

- (a) un gel de *Aloe vera* en una cantidad comprendida entre 100 y 500 mg, preferiblemente comprendida entre 150 y 300 mg;

35 35 - (b) un ácido hialurónico en una cantidad comprendida entre 100 y 500 mg, preferiblemente comprendida entre 100 y 300 mg;

- (c) una miel en una cantidad comprendida entre 10 y 50 g, preferiblemente comprendida entre 20 y 30 g; y, opcionalmente;

40 40 - (d) una sal de sulfato de condroitina en una cantidad comprendida entre 1 y 5 g, preferiblemente comprendida entre 2 y 3 g.

45 En una realización preferente, la composición líquida (C) comprende, por cada 100 ml de (C):

- (a) gel de *Aloe vera* liofilizado 0,25 g;
- (b) ácido hialurónico 0,2 g;

50 50 - (c) miel 25 g.

55 En otra realización más preferente, la composición líquida (C) comprende, por cada 100 ml de (C):

- (a) gel de *Aloe vera* liofilizado: 0,25 g;
- (b) ácido hialurónico: 0,2 g;
- (c) miel: 25 g;

60 60 - (d) una sal de condroitina, preferiblemente sulfato de condroitina: 2,5 g.

65 La composición líquida (C) de acuerdo con la presente invención, además de los componentes (a)-(c) y, opcionalmente, (d), puede comprender además otros ingredientes activos tales como, a modo de ejemplo no limitante, agentes antiinflamatorios, desinfectantes de cavidad oral, antiácidos, productos para el tratamiento de reflujo gastroesofágico y/o reflujo laringofaríngeo (por ejemplo, procinética, alginatos) y mezclas de los mismos.

La composición (c) como se ha definido anteriormente, que comprende (a), (b), (c) y, opcionalmente, (d), puede comprender además al menos un excipiente, o aditivo, es decir, una sustancia desprovista de actividad terapéutica, adecuada para uso farmacéutico o alimentario.

5 En el contexto de la presente invención, los ingredientes aceptables para uso farmacéutico o alimentario comprenden todas las sustancias auxiliares conocidas por el experto en la técnica y adecuadas para la preparación de formas líquidas para administración oral, tales como, a modo de ejemplo no limitante, diluyentes, disolventes (que incluyen agua, glicerina, alcohol etílico), solubilizantes, espesantes, edulcorantes, saborizantes, colorantes, lubricantes, tensioactivos, antimicrobianos, antioxidantes, conservantes, tampones estabilizantes de pH y mezclas de los mismos.

10 Los ejemplos no limitantes de tales sustancias son maltodextrinas, tampones de fosfato, bases tales como hidróxido de sodio, goma xantana, goma guar, fructosa y saborizantes naturales o artificiales.

En el contexto de la presente invención, se entiende que las composiciones incluyen composiciones farmacéuticas, composiciones para dispositivos médicos y composiciones para suplementos dietéticos.

15 En un aspecto preferente, la composición (C) de la presente invención es una composición farmacéutica, una composición para un dispositivo médico o una composición para un suplemento dietético.

20 En el contexto de la presente invención, el término "dispositivo médico" se usa con el significado estipulado por el Decreto legislativo italiano n.º 46 del 24 de febrero de 1997, es decir, indica una sustancia u otro producto, ya sea usado solo o en combinación, destinado por el fabricante para su uso en humanos con fines de diagnóstico, prevención, monitorización, tratamiento o alivio de una enfermedad, y que no logra su principal acción prevista en o sobre el cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que pueden ser asistidos en su función por dichos medios.

25 A modo de ejemplo no limitante, la composición (C) de la presente invención, por ejemplo en forma de un dispositivo médico o fármaco o complemento dietético, puede estar en una forma farmacéutica de jarabe, preparación líquida o semisólida, gel, suspensión, solución, sistema líquido bifásico y formas equivalentes. Sin embargo, se entiende que la composición de la presente invención no se encuentra en forma de microemulsión de aceite-agua.

30 La composición (C) de la presente invención se encuentra preferiblemente en forma de un jarabe a base de agua.

La presente invención se refiere a una composición que comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en:

35 (a) un gel de *Aloe vera*;

(b) un ácido hialurónico; y

40 (c) una miel, siempre que dicha miel no sea miel con una actividad antibacteriana sin peróxido y siempre que dicha miel no sea una miel de trébol filtrada y procesada a una temperatura entre 100 y 140 °F; y, opcionalmente,

(d) sulfato de condroitina o una sal del mismo, preferiblemente una sal de sodio; y, opcionalmente,

45 aditivos y/o excipientes de calidad farmacéutica y/o alimentaria; siendo dicha composición indicada para su uso en el tratamiento y/o en la prevención del reflujo gastroesofágico y/o enfermedad de reflujo laringofaríngea, para su uso como adyuvante en el tratamiento sintomático de reflujo gastroesofágico y/o enfermedad de reflujo laringofaríngea o para su uso en un tratamiento preventivo y/o curativo para; (i) lesiones de la cavidad oral (por ejemplo, lengua y paladar) y del tracto faringo-laringo-esofágico; (ii) mucositis; y/o (iii) aftas y/o lesiones aftoides, como se define en las reivindicaciones.

50 En aras de la claridad, con el fin de lograr el objeto de la presente invención, (a), (b), (c) y, opcionalmente, (d) también se puede administrar por separado y en cualquier orden pero, preferiblemente, (a), (b), (c) y, opcionalmente, (d) se administran a un sujeto simultáneamente, e incluso más preferiblemente en una sola composición para obtener un efecto más rápido y facilitar la administración.

55 Cuando (a), (b), (C) y, opcionalmente, (d) se administran en una sola composición, dicha composición única corresponde a la composición (C) en forma líquida, preferiblemente acuosa, de la presente invención.

60 Dicha composición de acuerdo con la presente invención preferiblemente comprende además una sal de condroitina, preferiblemente de sulfato de condroitina, como una sal de sodio de sulfato de condroitina. La fuente de condroitina es preferiblemente el pollo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar algunas realizaciones de la invención, sin ninguna intención de limitar el alcance de la misma.

En los siguientes ejemplos, el componente (c) miel es tal como se define en la presente invención, es decir, la miel siempre que dicha miel no sea miel con una actividad antibacteriana sin peróxido y siempre que dicha miel no se coagule, se filtre y se procese a una temperatura de entre 100° y 140 °F como se ha definido anteriormente.

5 Ejemplo 1

Una composición (C) según la invención se preparó en forma de un jarabe (volumen total de 100 ml) que comprende los siguientes ingredientes:

10	- Gel de <i>Aloe vera</i> liofilizado (a):	0,25 g
	- Hialuronato de sodio (b):	0,23 g
	- Miel (c):	25 g
15	- Fructosa:	23,8 g
	- Hidroxipropilmetylcelulosa:	3 g
	- Benzoatos (conservantes):	0,15 g
20	- Aromatizantes:	0,3 g
	- Espesante:	0,1 g
	- Agua purificada:	cantidad suficiente (c.s.) a 100 ml

25 Ejemplo 2

Una composición (C) según la invención se preparó en forma de un jarabe (volumen total de 100 ml) que comprende los siguientes ingredientes:

30	- Gel de <i>Aloe vera</i> liofilizado (a):	0,25 g
	- Hialuronato de sodio (b):	0,23 g
	- Miel (c):	25 g
35	- Sulfato de condroitina de sodio (d):	2,8 g
	- Fructosa:	23,8 g
	- Hidroxipropilmetylcelulosa:	3 g
40	- Benzoatos (conservantes):	0,15 g
	- Aromatizantes:	0,3 g
	- Espesante:	0,1 g
45	- Agua:	c. s. hasta 100 ml

Ejemplo 3

50 Una composición (C) según la invención se preparó en forma de un jarabe (peso total 100 g) que comprende los siguientes ingredientes:

55	- Gel de <i>Aloe vera</i> liofilizado (a):	0,21 g
	- Hialuronato de sodio (b):	0,24 g
	- Miel (c):	21 g
	- Sulfato de condroitina de sodio (d):	2,3 g
	- Fructosa:	6,2 g
60	- Tampón de fosfato de potasio/dipotasio	2,1 g
	- Hidróxido de sodio	0,15 g
	- Benzoatos (conservantes):	0,15 g
65	- Goma Xantana	0,25 g

	- Aromatizantes:	0,3 g
	- Maltodextrinas	11,6 g
5	- Espesante (harina de guar)	0,2 g
	- Agua:	55 g
	- Otros excipientes:	c. s. hasta 100 g

10 En un aspecto no reivindicado de la presente divulgación, las composiciones de los ejemplos 1, 2 y 3 se administraron por vía oral a sujetos afectados por reflujo gastroesofágico (GERD), diagnosticados mediante análisis endoscópico.

15 Todos los sujetos comunicaron una mejora en los síntomas asociados con GERD, mientras que no se produjeron efectos secundarios significativos.

En la formulación en cuestión (composición líquida (C), preferiblemente acuosa), la invención mencionada anteriormente se presta a su uso en sujetos de todas las edades, de recién nacidos a ancianos.

20 La composición líquida (c) de la presente invención (que comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en (a), (b), (c) y, opcionalmente, (d)): es preferiblemente una asociación (mezcla) de sulfato de condroitina, ácido hialurónico, gel de *Aloe vera* y miel, dotados de las siguientes propiedades:

25 • Hidratante, humectantes, lubricante, mejora de la viscosidad, formación de película y protección, con un efecto de barrera debido a la formación de una capa viscosa que recubre la mucosa esofágica al adherirse a ella (acción de "agarre"), ejerciendo así una acción de barrera útil para evitar el contacto de la mucosa con agentes externos, y contribuir a aliviar los estados irritantes y favorecer, por lo tanto, un trofismo adecuado y una funcionalidad correcta. En virtud de tales efectos, la invención mencionada anteriormente es capaz de ejercer una acción trófica, antiinflamatoria, analgésica (supresión del dolor), reparativa (cicatrizada), restaurativa y reepitelizante (favorece la regeneración del tejido);

30 • El efecto emoliente y relajante, preferiblemente en el epitelio y la mucosa oro-faringo-laríngea y la mucosa esofágica, útiles para proporcionar alivio de los síntomas más comunes de GERD y/o de reflujo laringofaríngeo y los calmante, y otros síntomas relacionados. En virtud de tales efectos, la invención mencionada anteriormente es capaz de ejercer una acción refrescante, balsámica, calmante y sedante para la tos.

35 • Protege el tejido del tracto gastroesofágico y laringofaríngeo dañado y favorece la regeneración de la mucosa dañada, y es útil para evitar el daño inducido por la acción irritante debido, en particular, al contacto con las sustancias regurgitadas en el tracto gastroesofágico. En virtud de tales efectos, la invención mencionada anteriormente es capaz de ejercer una acción gastroprotectora.

40 La composición líquida (c) que comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en (a), (b), (c) y, opcionalmente, (d) se encuentra en forma de solución, jarabe o sobres solubles y permite un mejor contacto de los componentes/sustancias individuales con la pared oro-faringo-laringo-esofágica, favoreciendo la protección, lubricación y reparación de estos:

45 • El sulfato de condroitina se adhiere a la mucosa gastroesofágica y la protege de manera efectiva aislando eficazmente del ataque de los jugos gástricos

50 • El ácido hialurónico, en combinación con las propiedades adhesivas de sulfato de condroitina, protege el tejido gástrico dañado y favorece su regeneración;

55 • La miel ejerce una acción relajante, hidratante y protectora debido a la formación de una película que recubre la mucosa esofágica, con una acción de barrera, protegiendo la mucosa irritada e hidratándola, aliviando así la sensación de dolor. Además, la miel, actuando a nivel de la mucosa orofaríngea, alivia las irritaciones de garganta causadas por la acidez del reflujo

60 • El gel de *Aloe vera*, junto con las propiedades de la miel, ejerce una acción refrescante, relajante y protectora sobre la mucosa esofágica, proporcionando un efecto de barrera. De hecho, el *Aloe vera* gracias a su contenido de mucopolisacáridos, posee propiedades gastroprotectoras, debido a la distribución por sí misma sobre la mucosa del estómago, formando una especie de película que protege todo el tracto gástrico de ácidos o agentes irritantes que alterarían su correcto funcionamiento.

65 Usos previstos preferentes de la composición líquida (c) mencionada anteriormente, que comprende una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en (a), (b), (c) y, opcionalmente, (d): para su uso como adyuvante en el tratamiento sintomático de reflujo gastroesofágico y/o enfermedad de reflujo laringofaríngeo; o para su uso en una

acción preventiva y/o curativa contra: (i) lesiones de la cavidad oral (por ejemplo, lengua y paladar) y del tracto laringofaríngeo-esofágico; (ii) mucositis; (iii) aftas y/o lesiones aftoides.

5 Las características de la composición líquida (C) de acuerdo con la invención se revelan mediante los resultados experimentales presentados a continuación. En particular, la composición líquida (C) de acuerdo con la invención exhibe una mejor acción de formación de película/mucoadhesiva/acción protectora en comparación con las composiciones presentes en el mercado y una mezcla de gel de *Aloe vera* y miel, como se demuestra en el ensayo *in vitro* descrito a continuación (ensayo I). Al mismo tiempo, la composición líquida (C) de acuerdo con la invención tiene un impacto neutro en la integridad de la barrera. Además, la composición líquida (C) de acuerdo con la invención ejerce eficazmente una acción de re-epitelización/reparación al promover la repoblación del área lesionada y favorecer la fase tardía de la re-epitelización de tejido (fase proliferativa después de la fase migratoria) durante un largo período de tratamiento como se demuestra en el ensayo *in vitro* descrito a continuación (ensayo II).

10 **Ensayos experimentales (a)**

15 **Ensayo *In vitro***

El modelo usado fue el epitelio esofágico humano reconstituido (HOE2E/S/5), producido por Episkin®, Lyons (F).

20 a.I) Acción de formación de película/mucoadhesiva/protectora

a.I-i) Composiciones que se someten a estudio y controles

25 • Composición comparativa (A),

• Composición según la invención (B),

30 • Mezcla comparativa ALOE:MIEL (C),

• Control negativo: solución salina (NC),

• Control positivo: vaselina (V).

35 La composición comparativa (a) (Esoxx® one) es una composición de la técnica anterior que comprende hialuronato de sodio, sulfato de condroitina y polímeros bioadhesivos tales como poloxámeros o copolímeros de etileno y óxido de propileno conocido como Lutrol®, por ejemplo, Lutrol F127, y/o polivinilpirrolidona, y otros componentes de acuerdo con lo que se especifica en la Tabla 1. En particular, la composición comparativa (A) corresponde a la descrita en el Ejemplo 1 de la patente EP 2296670 B1.

40 Tabla 1

AGUA DESIONIZADA	74.015	8882 mg
HIALURONATO DE SODIO	1 %	120 mg
SULFATO DE CONDROITINA DE SODIO	2,5 %	300 mg
XILITOL C	18 %	2160 mg
LUTROL F127	2 %	240 mg
POLIVINILPIRROLIDONA Kw 24-32	2 %	240 mg
BENZOATO DE SODIO	0,067 %	8 mg
SORBATO DE POTASIO	0,2 %	24 mg
AROMATIZANTE + COLORANTE	0,22 %	26 mg

55 La composición líquida según la invención (B) (GERDOFF PROTECTION®) es una composición según lo que se especifica en la Tabla 2. La composición tiene un valor de pH comprendido de 6,5 a 7,5 y un valor de densidad comprendido entre 1,19 y 1,21 g/ml (medido a 25 °C con un picnómetro en el recipiente de recogida).

60 Tabla 2

INGREDIENTES (GERDOFF PROTECTION®)	%	Amt. por dosis
Agua purificada	55,307	6636,855 mg

65

5	INGREDIENTES (GERDOFF PROTECTION®)	%	Amt. por dosis
10	Miel	21,090	2530,800 mg
15	Maltodextrinas	11,577	1389, 240 mg
20	Fructosa	6,221	746,520 mg
25	Sulfato de condroitina de sodio	2,315	277,778 mg
30	Fosfato de dipotasio	1,400	168,000 mg
35	Fosfato de potasio	0,700	84,000 mg
40	Goma Xantana	0,250	30,000 mg
45	Hialuronato de sodio	0,231	27,778 mg
50	Gel de <i>Aloe vera</i> iofilizado (<i>Aloe barbadensis</i> Miller)	0,208	25,000 mg
55	Aromatizante de <i>caramelo de crema</i>	0,200	24,000 mg
60	sabor de semilla de guar (<i>Cyamopsis tetragonoloba</i> L. Taub)	0,200	24,000 mg
65	Hidróxido de sodio	0,150	18,030 mg
	Metilparabeno de sodio	0,120	14,400 mg
	Sal de sodio de 4-hidroxibenzoato de propilo	0,030	3,600 mg
	Total	100,0000 %	12.000,0000 mg

La MEZCLA ALOE:MIEL (C) es un gel de *Aloe vera* iofilizado (*Aloe barbadensis* Miller):mezcla de miel en una relación de 100:1 que tiene la siguiente composición por volumen de 100 ml:

•agua purificada	78,79 %
• miel	21,00 %
• Gel de <i>Aloe vera</i>	0,21 %

La miel presente tanto en la composición (B) como en la mezcla (C) no es una miel con una actividad antibacteriana sin peróxido, mucho menos un miel de miel filtrada y procesada a una temperatura entre 100 y 140 °F.

40 a-I-ii) Diseño y resultados del estudio

Las composiciones A, B y C mencionadas anteriormente (punto a-i-i) se probaron para sus propiedades formadoras de película en un epitelio esofágico humano reconstituido (HO2E/S/5) como un modelo biológico en diferentes condiciones de pH, estándar = pH 7.0 y condiciones ácidas = pH 3.3.

45 En términos de morfología (multicapa o epitelio) y propiedades bioquímicas y fisiológicas, los modelos de epitelio humano reconstituidos *in vitro* son próximos a los tejidos humanos *in vivo* y actualmente representan la alternativa más prometedora a los animales (*ex vivo*) para evaluar los productos tópicos aplicados (Gordon et al., 2015, Zuang V. 2016).

50 En particular, se evaluó lo siguiente:

la cinética de la penetración de cafeína (efectividad de formación de película) inducida por los productos A, B y C y se comparó con el control negativo (NC) y el control positivo (V).

55 Protocolo

Se utilizaron 0,5 cm² del epitelio esofágico humano reconstituido (HO2E/S/5). El HO2E/S/5 se retiró de la solución de agar nutritivo bajo una cabina de flujo de aire laminar estéril. Los insertos se transfirieron a una placa de 6 pocillos previamente cargada con medio de mantenimiento (1 ml/pocillo) a temperatura ambiente y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂, humedad saturada durante la noche.

Al día siguiente, se cambió el medio de mantenimiento y el HO2E/S/5 se humedeció previamente con 15 µl de solución salina. Después de 15 minutos, se aplicaron 30 µl de CN, V, A, B o C durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de 15 minutos de aplicación, 100 µl de una solución de cafeína al 0,5 % (CAFEÍNA 1 mg/cm²) se aplicó como una solución estándar a pH=7 o una solución ácida a pH=3.3 de forma tópica, directa y uniformemente sobre el epitelio durante 2 horas a temperatura ambiente.

Cinética de penetración de la cafeína (efectividad de formación de película): 15 minutos, 1 hora y 2 horas después de la aplicación, se recogió el fluido del receptor (solución salina 1 ml) en tubos de ensayo (conservados a 2-8 °C para el análisis) y se analizó el contenido de cafeína con la técnica de HPLC.

5 Los controles y las composiciones se evaluaron sobre tres réplicas biológicas.

10 El producto de referencia petrolato (V), según se prevé, inhibe totalmente la penetración de cafeína (no se muestra en la Tabla 1). La efectividad de las composiciones A, B y C se cuantificó como % de cafeína considerando el 100 % de la dosis cuantificada en el control negativo (CN); los resultados se resumen en la Tabla 3 y en las Figuras 1 y 2 (las muestras D-F en las Figuras 1 y 2 son muestras no conformes a la invención).

Tabla 3

		pH 7.0			pH 3.3		
		Muestras	15 min	1 h	2 h	15 min	1 h
	CN	24,5±0,8	41,7±0,2	33,7±2,5	32,4±0,0	40,4±0,5	27,2±0,4
	A	2,3±0,1	21,2±0,2	27,2±4,5	5,1±0,0	18,8±0,5	23,2±1,6
	B	0,3±0,0	10,2±0,2	24,4±0,9	2,8±0,0	12,3±0,0	25,3±3,4
	C	7,3±0,0	34,2±0,2	29,5±0,1	12,3±0,0	32,8±0,1	25,1±0,2

25 Resultados

Bajo ambas condiciones probadas (pH 7 y pH 3.3) se observó la reducción máxima en el paso de cafeína con la composición según la presente invención (B). En general, se observó una reducción del 60 % frente al control negativo (CN). La diferencia más significativa se observó en la primera hora de tratamiento.

30 II) Acción de reparación/re-epitelización

35 II-i) Composiciones que se someten a estudio y controles

35 Las propiedades de re-epitelización de:

40 - Composición comparativa (A)

40 - Composición según la invención (B)

45 - ALOE comparativo MEZCLA DE MIEL (C)

45 que tiene la composición como se ilustra en el punto I-I), se probó en un epitelio esofágico humano reconstituido (HO2E/S/5, descrito en el punto I), en el que se creó una lesión física reproducible.

50 El modelo hace posible investigar los procesos asociados con el mecanismo de reepitelización y evaluar la efectividad de los productos con respecto a:

50 - tejidos no dañados (control negativo-CN) tratados con solución salina,

tejidos dañados (control positivo-INJ) tratados con solución salina y vaselina (V).

55 En particular, la integridad de la membrana y la respuesta inflamatoria se evaluaron al final del tratamiento (24 horas) mediante análisis histomorfológico con tinción con H&E (hematoxilina y eosina).

Protocolo

60 Se utilizaron 0,5 cm² del epitelio esofágico humano reconstituido (HO2E/S/5). El HO2E/S/5 se retiró de la solución de agar nutritivo bajo una cabina de flujo de aire laminar estéril. Los insertos se transfirieron a una placa de 6 pocillos previamente cargada con medio de mantenimiento (1 ml/pocillo) a temperatura ambiente y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂, humedad saturada durante la noche.

65 Al día siguiente, para el control negativo, el HO2E/S/5 no dañado se humedeció previamente con 15 µl de solución salina después de 15 minutos, se aplicaron 30 µl de solución salina durante 24 horas; para el control positivo y los compuestos que se someten a estudio, el HO2E/S/5 se dañó y humedeció previamente con 15 µl de solución salina

durante 15 minutos; a continuación, 30 μ l de solución salina, V, A, B o C y se aplicaron controles local, directa y uniformemente sobre los tejidos dañados para un tratamiento de 24 horas en CO_2 en la incubadora a 37 °C y una R.H. del 90 %. 24 horas después del tratamiento ($T = 24$ horas), se recogieron los HO2E/S/5 para el análisis histológico (H y E). Los controles y las composiciones se evaluaron sobre tres réplicas biológicas.

5 Análisis histológico (tinción con H y E)

La evaluación histológica es útil para obtener una comprensión más completa del tipo de interacción entre la composición que se somete a estudio (A, B o C) y el tejido vivo.

10 Al final del tratamiento ($T = 24$ horas) los tejidos se enjuagan con solución salina y se fijan en un fijador adaptado. Los tejidos se seccionan (5 μ m), se tiñen con hematoxilina y eosina, y se analizan bajo un microscopio.

15 Para el control positivo (tejido dañado tratado con solución salina), los resultados de H y E en el área dañada reveló la presencia de células necróticas en la superficie del epitelio, células migratorias aplanadas y una integridad recuperada de la capa escamosa superficial. En el área no dañada, no se observaron modificaciones significativas frente al control negativo (tejido no dañado tratado con solución salina).

20 Para la composición según la invención (B), los resultados de H y E en el área dañada (Figura 3) mostraron un estímulo proliferativo muy alto para reposar el área lesionada. En el área no dañada (figura 4), el tejido mostró una arquitectura modificada con un mayor grosor correlacionado con una mayor producción de matriz de ECM. Este mecanismo podría asociarse con un potencial de curación en la fase tardía de la re-epitelización de tejido (fase proliferativa después de la fase migratoria) e indica una posible efectividad del producto (B) después de un largo período de tratamiento.

25 Figura 3, área dañada tratada con (B), muestra:

- Células necróticas: pocas en la superficie del epitelio.
- Células migratorias aplanadas: ausentes excepto en la capa más profunda.
- Integridad superficial (escamosa): recuperación parcial.
- Matriz extracelular: no es posible llegar a una conclusión precisa con respecto a las modificaciones de la ECM debido a la alta proliferación de los tejidos y la producción de ECM alrededor del área lesionada.

35 Figura 4, el área no dañada tratada con (B), muestra:

- Células basales: las células están rodeadas por una ECM modificada.
- Capa intermedia: integridad reducida de las interacciones célula-célula y ECM abundante. Pocos núcleos pirocóticos.
- Capa de superficie (escamosa): no modificada.
- Matriz extracelular: en general, el tejido muestra una arquitectura modificada en todas las capas, lo que sugiere una alta tasa de proliferación en la capa basal para reparar la lesión. Este mecanismo podría asociarse con un potencial de curación en la fase tardía de la re-epitelización de tejido (fase proliferativa después de la fase migratoria).
- Espesor 97,40 μ m.

50 Para la composición comparativa (A) y ALOE:MIEL (C), los resultados de H y E en el área dañada (respectivamente la Figura 5 y la Figura 7) confirmaron que la integridad de la capa superficial se perdió. En el área no dañada (respectivamente, Figura 6 y Figura 8) no se observaron modificaciones significativas frente al control negativo en las capas basales, pero resultó evidente una reducción significativa en las conexiones celulares con una pérdida de la estructura de tejido en la capa intermedia.

55 Figura 5, área dañada tratada con (A), muestra:

- Células necróticas: diversas con residuos en la superficie del epitelio.
- Células migratorias aplanadas: no se observan.
- Integridad de la superficie (escamosa): perdida.
- Matriz extracelular: cerca de la lesión hay una pérdida de tejido y una matriz extracelular.

Figura 6, área no dañada tratada con (A), muestra:

- Células basales: sin modificaciones significativas.

5 - Capa intermedia: la estructura del tejido se pierde parcialmente; reducción significativa en las conexiones entre células.

- Capa superficial (escamosa): no aplicable debido a la reducción del espesor.

10 - Matriz extracelular: reducción significativa en el espesor del tejido y matriz reducida alrededor de las conexiones entre células.

- Espesor 65,23 μm .

15 Ensayos experimentales (b)

El solicitante se realizó ensayos *in vitro* para evaluar la acción formadora de película, en un modelo de epitelio esofágico humano (formación de película/mucoadhesiva/acción protectora), de una composición según la invención en comparación con los productos comerciales de acuerdo con el protocolo descrito en el punto (a-i-ii) de los ensayos experimentales (a).

20 b-i) Composiciones que se someten a estudio y controles

- control negativo: solución salina (CN);

25 - control positivo: vaselina blanca (V);

- composición A: producto comercial ESSOX® one (líquido), composición comparativa de acuerdo con lo que se especifica en la Tabla 1;

30 - composición B: producto comercial GERDOFF® Protection (líquido), composición de la invención según lo que se especifica en la Tabla 2;

- MEZCLA DE ALOE:MIEL según lo que se especifica en el punto (a-i-i);

35 - composición D: producto comercial NEOBIANACID™ (sólido), composición comparativa como se describe a continuación;

- composición E: producto comercial MARIAL® GEL (líquido), composición comparativa como se describe a continuación.

40 La composición D comprende como sustancias funcionales:

- Poliprotect®: complejo de polisacáridos (obtenido a partir de *Aloe vera* *Malva silvestris* y *Althea officinalis*) y minerales (piedra caliza y nacolita);
- fracción flavonoide (obtenida de *Matricaria recutita* y *Glicirrhiza glabra*).

45 La composición E comprende: E-Gastryal® (ácido hialurónico, queratina hidrolizada, goma tara, goma xantana, agua purificada), alginato de magnesio, sucralosa, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ϵ -polilisina, aromatizante, agua purificada.

50 b-ii) Resultados

55 El producto de referencia petrolato (V), según se prevé, inhibe casi totalmente la penetración de la cafeína. La efectividad de las composiciones A, B, C, D y E se cuantificó como % de cafeína considerando la dosis cuantificada en el control negativo (CN) como 100 %; los resultados se resumen en las Tablas 4 y 5, y en las Figuras 9 y 10.

60 En ambas condiciones probadas (pH 7 y pH 3,3) se observó la reducción máxima en el paso de cafeína con la composición B (GERDOFF® Protection), la composición líquida según la invención. En particular, en condiciones de pH estándar, la composición B (GERDOFF® Protection) mostró una eficacia máxima en la reducción del paso de cafeína (paso eficaz del 34,8 % después de 2 horas) en comparación con las composiciones A (Essox x® one de 50,8 %), C (mezcla de Aloe:Miel 71,0 %), D (Neobianacid™, 83,2 %) y E (Marial® gel, 89,4 %), Tabla 4 y Figura 9. Además, en condiciones de pH ácido, la composición B (GERDOFF® Protection) mostró una eficacia máxima en la reducción del paso de cafeína (paso eficaz del 40,5 % después de 2 horas) en comparación con las composiciones A (Essox x® 47,0 %), C (mezcla de Aloe:Miel, 70,3 %), D (Neobianacid™, 75,3 %) y E (Marial® gel, 83,5 %), Tabla 5 y Figura 10.

Tabla 4

		% DE CAFEÍNA en condiciones de pH 7 en comparación con el control negativo			
		15 min	1 h	2 h	
5	CN	SOLUCIÓN SALINA	24,5	66,3	100,0
10	A	ESSOX® one	2,3	23,6	50,8
15	B	GERDOFF® PROTECTION	0,3	10,5	34,8
20	C	MEZCLA ALOE:MIEL	7,3	41,5	71,0
25	D	NEOBIANACID™	8,7	42,9	83,2
30	E	MARIAL® GEL	16,7	52,1	89,4

Tabla 5

		% DE CAFEÍNA en condiciones de pH 3,2 en comparación con el control negativo			
		15 min	1 h	2 h	
25	CN	SOLUCIÓN SALINA	32,4	72,8	100,0
30	A	ESSOX® one	5,1	23,8	47,0
35	B	GERDOFF® PROTECTIO N	2,8	15,2	40,5
40	C	MEZCLA ALOE:MIEL	12,3	45,1	70,3
	D	NEOBIANACID™	7,7	42,4	75,3
	E	MARIAL® GEL	19,3	54,9	83,5

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida acuosa o composición líquida hidroalcohólica (C) que comprende
 - 5 (I) una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en:
 - (a) un gel de *Aloe vera*;
 - (b) un ácido hialurónico o una sal del mismo; y
 - 10 (c) una miel, siempre que dicha miel no sea miel con una actividad antibacteriana sin peróxido y siempre que dicha miel no es miel de trébol filtrada y procesada a una temperatura entre 100 °F y 140 °F; y, opcionalmente,
 - 15 (II) aditivos y/o excipientes farmacéuticos o de grado alimentario, donde dicha composición (C) es
 - para su uso en un método de tratamiento preventivo y/o curativo, de la enfermedad de reflujo laringofaríngeo (RLF), o
 - para su uso como adyuvante en un método para el tratamiento sintomático de la enfermedad de reflujo laringofaríngeo (RLF); por administración a un sujeto que lo necesita.
2. Composición (C) para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha solución líquida hidroalcohólica comprende al menos un alcohol en una cantidad en volumen comprendida del 0,01 % al 3 %, preferiblemente comprendida del 0,05 % al 2,5 %, más preferiblemente del 0,1 % al 1,0 %, en donde dichas cantidades son relativas al volumen total de la composición (C) y en donde al menos un alcohol es preferiblemente alcohol etílico.
3. La composición (C) para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el ácido hialurónico tiene un peso molecular comprendido de 400 a 900 kDa, preferiblemente de 600 a 800 kDa.
- 30 4. La composición (C) para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha mezcla comprende además:(d) una sal de condroitina, preferiblemente de sulfato de condroitina, más preferiblemente una sal de sulfato de condroitina de sodio.
- 35 5. La composición (C) para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el gel de *Aloe vera* es un gel liofilizado de *Aloe vera* de hojas internas.
6. La composición (C) para su uso según la reivindicación 5, en donde el gel de *Aloe vera* es un gel obtenido de *Aloe barbadensis* Miller.
- 40 7. La composición (c) para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en donde los componentes (a), (b), (c) y, si está presente (d), están presentes en las cantidades:
 - (a) está en una cantidad comprendida del 0,01 % al 5 %, preferiblemente comprendida del 0,1 % al 0,5 %
 - 45 (b) está en una cantidad comprendida del 0,01 % al 5 %, preferiblemente comprendida del 0,1 % al 0,5 %
 - (c) está en una cantidad comprendida del 5 % al 50 %, preferiblemente comprendida del 10 % al 40 %; y
 - 50 (d), si está presente, está en una cantidad comprendida del 0,1 % al 10 %, preferiblemente comprendida del 1 % al 4 %,

En donde todas las cantidades en %son en peso relativo al peso total de (C).
- 55 8. La composición (C) para su uso según una de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición (C) comprende por cada 100 ml de (C):
 - (a) en una cantidad en peso comprendida de 100 mg a 500 mg, preferiblemente comprendida de 150 mg a 300 mg;
 - (b) en una cantidad en peso comprendida de 100 mg a 500 mg, preferiblemente comprendida de 100 mg a 300 mg;
 - (c) en una cantidad en peso comprendida de 10 g a 50 g, preferiblemente comprendida de 20 g a 30 g; opcionalmente
 - (d) en una cantidad en peso comprendida de 1 g a 5 g, preferiblemente comprendida de 2 g a 3 g.
- 65 9. Una composición líquida hidroalcohólica (C) que comprende

(I) una mezcla que comprende o, alternativamente, consiste en:

5 (a) un gel de *Aloe vera*;

(b) un ácido hialurónico o una sal del mismo; y

10 (c) una miel, siempre que dicha miel no sea miel con una actividad antibacteriana sin peróxido y siempre que dicha miel no es miel de trébol filtrada y procesada a una temperatura entre 100 °F y 140 °F; y, opcionalmente,

10 (II) aditivos y/o excipientes farmacéuticos o de grado alimentario.

10. La composición (C) según la reivindicación 9, en donde dicha solución líquida hidroalcohólica comprende al menos un alcohol en una cantidad en volumen comprendida del 0,01 % al 3 %, preferiblemente comprendida del 0,05 % al 2,5 %, más preferiblemente del 0,1 % al 1,0 %, donde dichas cantidades son relativas al volumen total de la composición (C).

15. La composición (C) según la reivindicación 10, en donde al menos un alcohol es alcohol etílico.

ES 2 959 546 T3

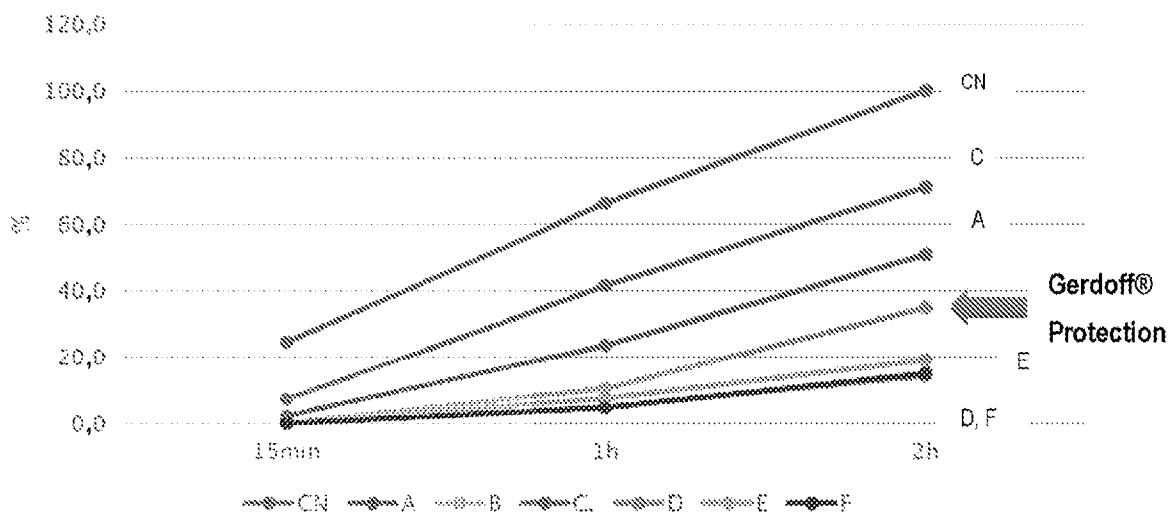


Figura 1

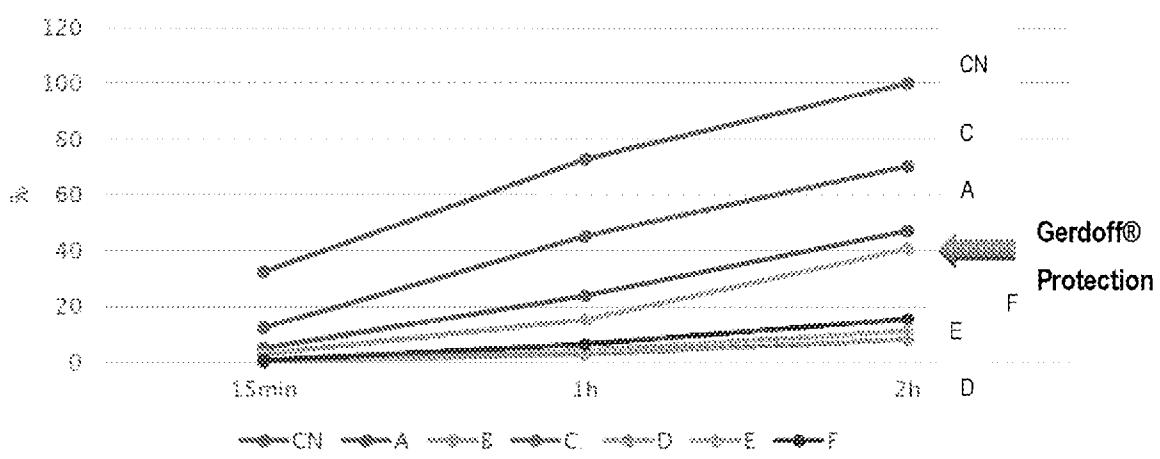


Figura 2

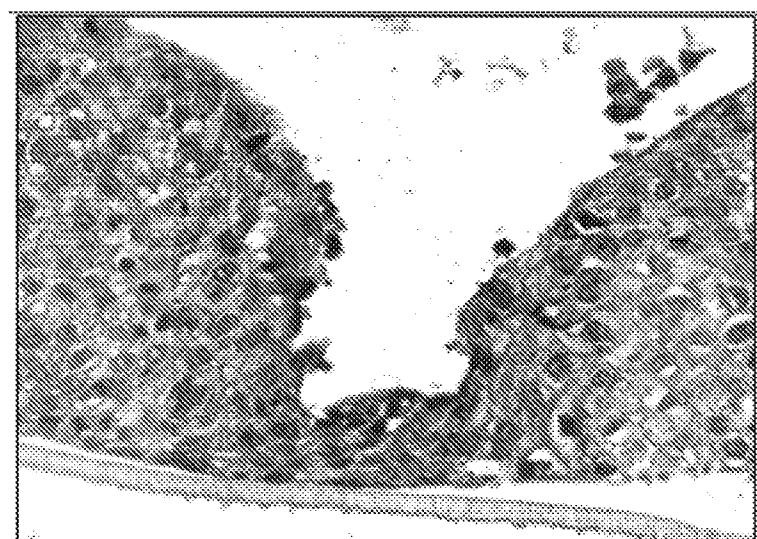


Figura 3



Figura 4

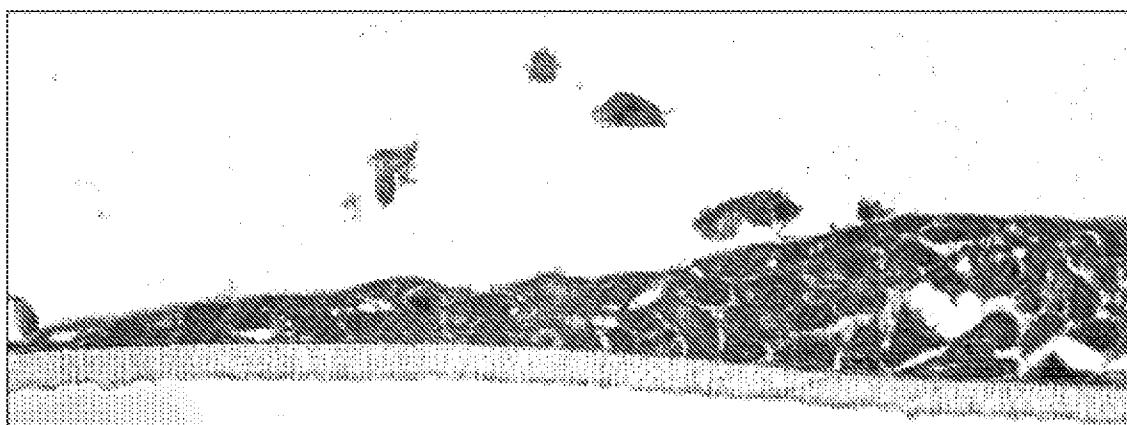


Figura 5

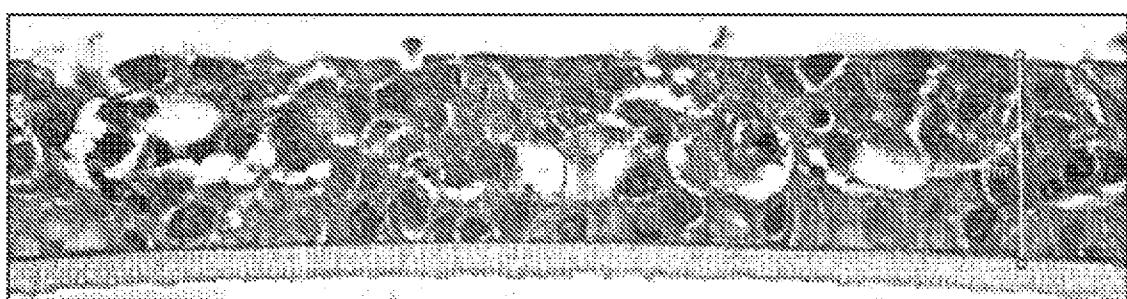


Figura 6



Figura 7

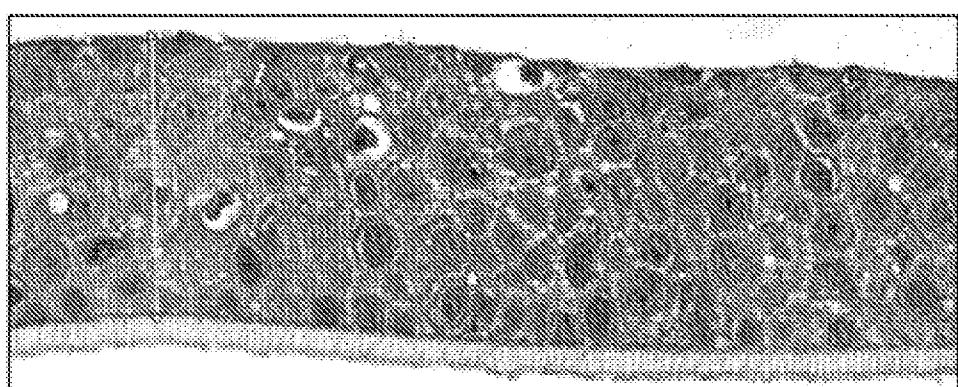


Figura 8

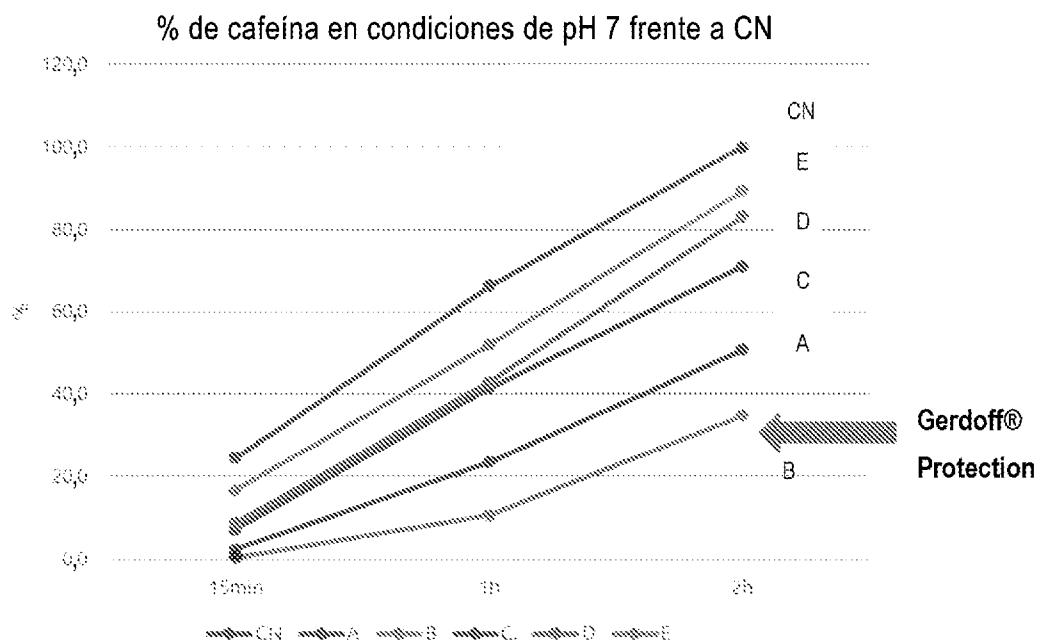


Figura 9

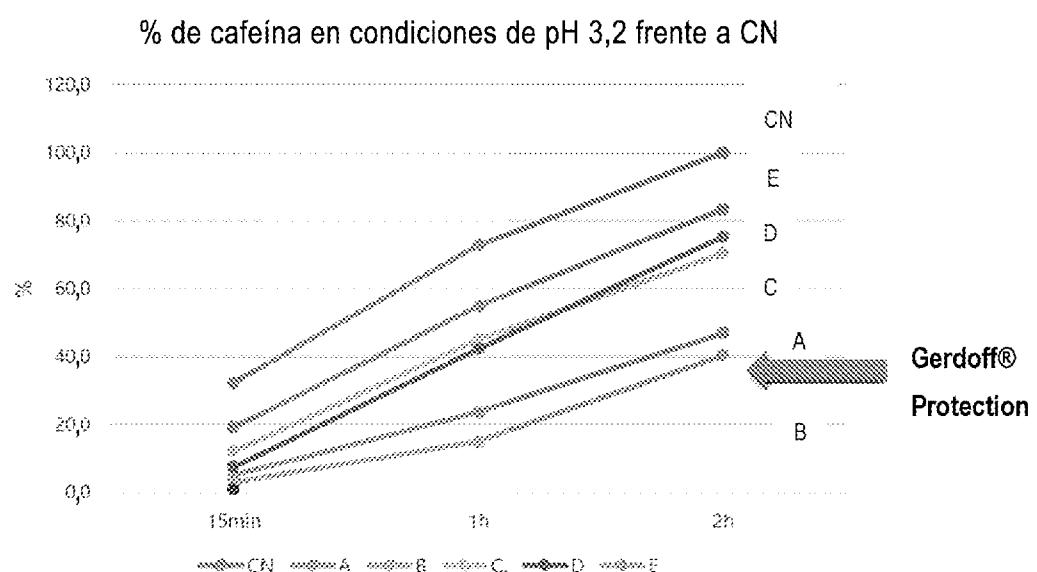


Figura 10