

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 471**

51 Int. Cl.:

A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/716 (2006.01)
A61K 31/80 (2006.01)
A61K 36/45 (2006.01)
A61K 38/40 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2019 PCT/GR2019/000049**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2020 WO20012203**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2019 E 19749778 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2022 EP 3820466**

54 Título: **Suplemento nutricional, apto para administración oral, que comprende lactoferrina, xiloglucano, proantocianidinas y simeticona para la prevención conjunta de infecciones del tracto gastrointestinal y urinario**

30 Prioridad:

09.07.2018 GR 20180100307

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2022

73 Titular/es:

**TSETI, IOULIA (100.0%)
13 Pavlou Mela Street
145 61 Kifissia Attikis, GR**

72 Inventor/es:

TSETI, IOULIA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 928 471 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

Suplemento nutricional, apto para administración oral, que comprende lactoferrina, xiloglucano, proantocianidinas y simeticona para la prevención conjunta de infecciones del tracto gastrointestinal y urinario

La presente invención se refiere a un suplemento nutricional, en forma de suspensión oral monodosis, que comprende como principios activos lactoferrina, xiloglucano, proantocianidinas y simeticona, de ayuda en la prevención conjunta de infecciones del tracto gastrointestinal y urinario. El suplemento nutricional de la invención se caracteriza porque se prepara justo antes de su uso y se puede consumir directamente de su envase, el cual consiste en un vial que contiene una composición líquida saborizada de simeticona, provisto además de un tapón de cierre con almacenamiento que contiene una composición en forma sólida en polvo que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano, estandarizada en proantocianidinas. El tapón de cierre con almacenamiento del dispositivo de la invención asegura que la composición sólida en polvo de lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano se almacene herméticamente separada de la composición líquida de simeticona almacenada en el vial del dispositivo, permaneciendo así intacta durante un tiempo prolongado. El contenido de sólidos del tapón de cierre con almacenamiento se transfiere a la composición líquida del vial mediante un procedimiento inmediato, justo antes del momento de su uso, formando una suspensión oral monodosis saborizada que se puede utilizar directamente de su envase.

La lactoferrina es una glicoproteína de mamíferos catiónica no hemo con un peso molecular promedio de 80 kDa y está presente en muchas secreciones corporales, incluidas la saliva, las lágrimas y la leche materna. La lactoferrina también está presente en la leche de vaca. La lactoferrina tiene propiedades antivíricas, antibacterianas y antifúngicas, además de ser un antioxidante. Se une al hierro y ayuda a transportarlo de manera más eficiente por todo el cuerpo, mientras que, al mismo tiempo, minimiza el daño por radicales libres que puede causar el hierro no unido. Además, la lactoferrina inhibe la supervivencia, el crecimiento y la propagación de las bacterias al unirse a las proteínas de la membrana externa en las bacterias gramnegativas y al ácido teicoico en las bacterias grampositivas, provocando así la ruptura de la membrana bacteriana, lo que lleva a la lisis celular. Finalmente, estimula el crecimiento de una buena flora intestinal dentro del estómago. La lactoferrina es la segunda proteína más abundante en la leche materna y, por todos los efectos beneficiosos mencionados anteriormente, se considera responsable de conferir inmunidad a los recién nacidos en las primeras semanas de vida. La lactoferrina es una proteína estable que conserva sus características fisicoquímicas en condiciones de pH gástrico, y en la mayoría de los casos es bioactiva incluso después de la digestión, por lo que la incorporación de lactoferrina a la dieta facilita su administración. Los suplementos nutricionales disponibles comercialmente que contienen lactoferrina suelen proporcionar entre 250 y 750 mg de lactoferrina al día. Varios estudios en seres humanos sugieren que el consumo de 200 mg de lactoferrina diariamente es suficiente para apoyar la función inmunológica. Las directrices de la Unión Europea aceptan una dosis diaria de hasta 3 g en caso de fines médicos específicos. En general, la lactoferrina parece ser un suplemento nutricional seguro sin efectos adversos conocidos. El documento EP 2968305 se refiere a métodos para reducir la duración de los síntomas de diarrea y reducir la irritación gastrointestinal en niños proporcionando una solución electrolítica oral que comprende lactoferrina.

Los xiloglucanos son moléculas con un esqueleto lineal de [1,4]- β -glucano, al igual que la celulosa, con cadenas laterales cortas de [1,6]- α -xilosa que están parcialmente sustituidas por otros azúcares tales como la arabinosa y la fucosa. El xiloglucano tiene un peso molecular promedio de 55 kDa y forma una solución altamente viscosa en agua con una amplia tolerancia al pH y alta estabilidad térmica. Las semillas de tamarindo (*Tamarindus indica*), un árbol tropical originario del este de África, representan la principal fuente de xiloglucano. Las semillas de tamarindo consisten en aproximadamente 65-72% de polisacáridos, 15-23% de proteína y 4-7% de lípidos, mientras que no contienen azúcares libres. Varios estudios sugieren que el xiloglucano, ya sea solo o en combinación con soluciones de rehidratación oral, es particularmente eficaz en la prevención de la diarrea y las infecciones del tracto urinario. El xiloglucano es considerado como un "protector de la mucosa" y su mecanismo se basa en la formación de una película en la mucosa intestinal y uroepitelial que reduce la permeabilidad de las uniones estrechas de la mucosa, impidiendo así la entrada de los patógenos responsables de las infecciones agudas del tracto intestinal y urinario. El efecto filmógeno no se ve afectado por variaciones en el valor del pH. Estudios in vitro también han demostrado el efecto protector del xiloglucano contra la invasión de células intestinales y uroepiteliales por *Escherichia coli* (Pique, N. et al.).

Las frutas de arándano consisten principalmente en compuestos fenólicos que incluyen flavonoles, flavan-3-oles, antocianinas, proantocianidinas (PAC), catequinas, derivados de ácidos fenólicos y análogos de triterpenoides. Los arándanos contienen un gran porcentaje de PAC de tipo A, donde los dos componentes básicos del flavan-3-ol están condensados con un enlace de tipo éter entre C2 de la unidad superior y el grupo hidroxilo en C7 de la unidad inferior. Estudios in vitro mostraron que las PAC de tipo A de los arándanos previenen la adherencia de las fimbrias de *Escherichia coli* a las células uroepiteliales, bloqueando así que *Escherichia coli* se adhiera a la pared de la vejiga (Vasileiou I. et al.). Sin embargo, debido a la disponibilidad limitada e incierta de las PAC, especialmente en los jugos de arándano disponibles comercialmente, se supone que es probable que no se alcancen en la vejiga las concentraciones necesarias para este modo de acción mecánico.

La simeticona es una mezcla de unidades lineales repetitivas de polidimetilsiloxano de fórmula $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}-]_n$, donde $90 < n < 410$, que termina en un grupo trimetilsiloxi de fórmula $[(\text{CH}_3)_3\text{SiO}-]$, y estabilizada con dióxido de silicio. Tiene un peso molecular mínimo de 6800 y contiene grupos polidimetilsiloxano en un porcentaje entre 90,5% y 99,0% y dióxido de silicio entre 4,0% y 7,0%. La simeticona es capaz de disminuir la tensión superficial de un líquido, por lo tanto, puede prevenir la formación de burbujas y la retención de gas en la espuma y puede ayudar a eliminar la

flatulencia (Brecevic L. et al.). Aprovechando estas propiedades, la simeticona se utiliza como agente antiespumante y antifatulento para aliviar la presión dolorosa causada por el exceso de gases en el estómago y los intestinos.

La diarrea aguda con molestias abdominales relacionadas con los gases es un trastorno común, generalmente autolimitado, que puede ser causado por un problema temporal, como una infección bacteriana, vírica o parasitaria, efectos secundarios de medicamentos, especialmente antibióticos, intolerancias alimentarias y alergias, o un problema crónico, como una enfermedad intestinal. En la mayoría de los casos, la diarrea se autotrata después de unos días; sin embargo, los efectos morbosos graves aparecen debido a los repetidos ataques de diarrea y están asociados con desequilibrios electrolíticos, deshidratación y respuestas defectuosas del sistema inmunitario. Las soluciones de rehidratación de consumo oral, a base de mezclas de glucosa y sodio, usualmente reponen los líquidos y electrolitos perdidos en el cuerpo humano, mientras que en los casos más graves es necesaria una medicación adecuada.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las enfermedades bacterianas más extendidas. Afecta a más del 30% de las mujeres en todo el mundo a lo largo de su vida, lo que provoca una gran disforia, enfermedades y múltiples tratamientos con antibióticos. El principal patógeno implicado en estas infecciones son las bacterias gramnegativas, principalmente *Escherichia coli*, que pueden colonizar el área genital, incluida la zona periuretral, y puede llegar a la uretra e incluso a la vejiga.

La invención se refiere a un suplemento nutricional que comprende la combinación única de lactoferrina, xiloglucano, proantocianidinas y simeticona en forma de suspensión oral monodosis de agradable sabor, que se prepara justo antes de su uso y ayuda en la prevención tanto de las infecciones del tracto intestinal como urinario.

No existe una sola referencia en el estado de la técnica que se refiera a un suplemento nutricional que comprenda la combinación única de lactoferrina, xiloglucano, extracto de arándano estandarizado en proantocianidinas y simeticona para la prevención de infecciones tanto del tracto intestinal como urinario. Cualquier intento anterior de preparar un suplemento dietético, en forma de una solución o suspensión oral de dosis única que contenga lactoferrina, xiloglucano, proantocianidinas y simeticona, no tuvo éxito. La mayoría de las soluciones o suspensiones propuestas se degradaron rápidamente debido a la agregación de sus componentes, desarrollando una masa coloidal. Este problema se resolvió cuando sorprendentemente se encontró que la mezcla de lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano estandarizado en proantocianidinas permanece estable cuando se almacena en forma sólida y herméticamente separada de la suspensión de simeticona. Además, se encontró que la mezcla sólida de lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano estandarizado en proantocianidinas se mezcla fácilmente con una suspensión saborizada de simeticona, creando una preparación agradable lista para su consumo inmediato.

La separación hermética al aire de la mezcla sólida que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano estandarizado en proantocianidinas, de la suspensión de simeticona, se logra mediante el uso de un recipiente basado en un sistema vial-tapón de cierre con almacenamiento, en el que el tapón de cierre con almacenamiento contiene la composición de lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano en forma de polvo mientras que el vial contiene la suspensión de simeticona. El tapón de cierre con almacenamiento que contiene la composición sólida en polvo se sella herméticamente en el vial que contiene la suspensión de simeticona. El suplemento nutricional de la invención se prepara justo antes de su uso mediante un procedimiento inmediato y se puede consumir directamente del vial.

Existe la necesidad de formas naturales que ayuden a la prevención de infecciones del tracto gastrointestinal y urinario en seres humanos y esto se soluciona proponiendo una composición nutricional que comprenda la combinación de una proteína antimicrobiana, como la lactoferrina, un "protector de mucosas" como es el xiloglucano y el extracto de arándano estandarizado en proantocianidinas y un agente antigases como la simeticona. El suplemento nutricional de la presente invención contiene todos los principios activos anteriores en una dosis profiláctica efectiva, en particular, en una concentración similar a la correspondiente que tiene un efecto beneficioso en el sistema inmunológico, proporcionando así un efecto conjunto y sinérgico en la prevención de infecciones del tracto gastrointestinal y urinario. La dosis efectiva puede ser fácilmente determinada por un experto en la materia.

La presente invención aprovecha el efecto sinérgico de la lactoferrina y el xiloglucano contra los síntomas de la diarrea y el efecto sinérgico del xiloglucano y las proantocianidinas contenidas en el extracto de arándano contra las infecciones del tracto urinario y sugiere una nueva composición que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano, enriquecida además con simeticona, que presenta adecuadamente un efecto beneficioso conjunto contra los trastornos del tracto gastrointestinal y urinario.

Es bien sabido que la lactoferrina es muy sensible a la degradación química y microbiana cuando se almacena en solución a temperatura ambiente. Así, el almacenamiento a largo plazo de lactoferrina en forma sólida estable y la capacidad de transferirla a la solución, justo antes del momento de su uso, es uno de los problemas resueltos por la presente invención.

Otro problema resuelto por la presente invención es proporcionar dosis estables y consistentes de proantocianidinas usando un extracto de arándano que está estandarizado en proantocianidinas. Esto verifica que se alcancen cantidades definidas y suficientes de proantocianidinas en la vejiga, algo que no podría lograrse usando los jugos de arándano disponibles comercialmente.

El suplemento nutricional de la presente invención basado en la combinación única de lactoferrina, xiloglucano,

- proantocianidinas y simeticona, que presenta un efecto sinérgico en la prevención de infecciones del tracto intestinal y urinario, se almacena en un sistema de vial-tapón de cierre con almacenamiento como los descritos en los documentos EP 2922767, EP 2674371 y EP 1623932. Aunque el dispositivo de la presente invención no está limitado por los sistemas descritos en los documentos antes mencionados, sin embargo, el sistema de vial-tapón de cierre con almacenamiento descrito en el documento EP 1623932 es uno de los preferidos.
- En una realización preferida, el tapón de cierre con almacenamiento del recipiente del suplemento nutricional de la presente invención contiene una composición sólida en polvo que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano, que comprende además un diluyente y un lubricante, ambos coadyuvantes en la unión de los constituyentes y para mejorar las propiedades reológicas de la mezcla final.
- En una realización preferida, la lactoferrina utilizada en la composición sólida en polvo del suplemento nutricional de la presente invención es una lactoferrina no humana, preferiblemente es lactoferrina bovina aislada de leche de vaca. El xiloglucano utilizado en la presente invención se aísla de semillas de tamarindo. El extracto de arándano usado en la presente invención está estandarizado para que contenga proantocianidinas en el rango de 25% a 60%. Todos los ingredientes activos de la composición sólida provienen de productos disponibles comercialmente.
- De acuerdo con la presente invención, la relación en % en peso de lactoferrina:xiloglucano:extracto de arándano:simeticona en la suspensión final del suplemento nutricional de la presente invención es de 1:1:1:1 a 5:2:2:2, más preferiblemente es 3:1:1:2.
- En una realización preferida, la composición sólida en polvo en el tapón de cierre con almacenamiento comprende de 250 mg a 750 mg de lactoferrina, lo que corresponde a un porcentaje de 2,5% a 7,5% de una unidad de dosificación del suplemento nutricional de la presente invención.
- En una realización preferida, la composición sólida en polvo en el tapón de cierre con almacenamiento comprende de 50 mg a 250 mg de xiloglucano, lo que corresponde a un porcentaje de 0,5% a 2,5% de una unidad de dosificación del suplemento nutricional de la presente invención.
- En una realización preferida, la composición sólida en polvo en el tapón de cierre con almacenamiento comprende de 50 mg a 250 mg de extracto de arándano, lo que corresponde a un porcentaje de 0,5% a 2,5% de una dosis unitaria del suplemento nutricional de la presente invención. De acuerdo con la presente invención, el extracto de arándano está estandarizado en proantocianidinas, más preferiblemente en proantocianidinas de tipo A.
- Según la presente invención, el vial del envase contiene una composición líquida en forma de emulsión saborizada. Esta emulsión comprende simeticona en forma de emulsión al 30%, además comprende excipientes apropiados tales como diluyentes, reguladores de viscosidad y pH, potenciadores del sabor, edulcorantes y conservantes.
- El papel de la simeticona en la composición es doble: actúa como emulsionante ayudando a la mezcla eficiente de todos los ingredientes activos en la composición final y al mismo tiempo como agente antigases en el estómago y los intestinos.
- En una realización preferida, la suspensión en el vial comprende de 200 mg a 600 mg de una emulsión de simeticona al 30% que corresponde a un porcentaje de 2,0% a 6,0% de una unidad de dosificación del suplemento nutricional de la presente invención.
- En una modalidad preferida, la suspensión en el vial comprende agua purificada como solvente en una cantidad correspondiente del 55% al 75% de una unidad de dosificación del suplemento nutricional de la presente invención.
- En una realización preferida, la suspensión en el vial comprende un diluyente entre manitol, maltitol, sorbitol y xilitol, en una cantidad correspondiente de 1500 mg a 4000 mg por unidad de dosificación del suplemento nutricional de la presente invención.
- En una realización preferida, la suspensión en el vial comprende uno o más reguladores de la viscosidad entre celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, en una cantidad correspondiente de 15 mg a 55 mg por unidad de dosificación del suplemento nutricional de la presente invención.
- En una realización preferida, la suspensión en el vial comprende uno o más reguladores de pH entre ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido sórbico, ácido tartárico y sus sales o hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio y combinaciones de los mismos.
- En una realización preferida, la suspensión en el vial comprende un potenciador del sabor, entre sabor a limón, albaricoque, cereza, fresa, frambuesa, caramelo, miel y café.
- En una realización preferida, la suspensión en el vial comprende un edulcorante, entre glucosa, sacarosa, fructosa, sacarinato de sodio y ciclamato de sodio.
- En una realización preferida, la suspensión en el vial comprende un conservante entre ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo y combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, el suplemento nutricional en forma de suspensión preparado a partir de la mezcla de la composición sólida en polvo en el tapón de cierre con almacenamiento con la suspensión en el vial se considera como una unidad de dosificación y tiene un volumen final de 10 mL.

- 5 En una realización preferida, el suplemento nutricional en forma de suspensión preparado a partir de la mezcla de la composición sólida en polvo en el tapón de cierre con almacenamiento con la suspensión en el vial se administra una vez al día.

De acuerdo con la presente invención, la composición sólida de lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano, almacenada en el tapón de cierre con almacenamiento del envase del suplemento nutricional de la presente invención, se prepara mezclando las cantidades apropiadas previamente tamizadas de los principios activos en presencia de un diluyente que ayuda a la unión eficiente de los tres componentes y un lubricante que ayuda a mejorar las propiedades reológicas de la mezcla final. Las características de flujo de la mezcla en polvo final se evalúan midiendo la densidad aparente y la densidad del polvo tras compactarlo y calculando la relación de Hausner que debe garantizar un buen carácter de flujo. De acuerdo con la presente invención, la suspensión saborizada contenida en el vial del recipiente del suplemento nutricional de la presente invención se prepara disolviendo los excipientes tales como diluyentes, reguladores de viscosidad, potenciadores del sabor, edulcorantes y conservantes en agua purificada, seguido de la adición de emulsión de simeticona al 30% y finalmente regulando el valor de pH de la solución final antes de llevarla al volumen final con agua purificada.

Los rasgos característicos del recipiente del suplemento nutricional de la presente invención basado en el sistema vial-tapón de cierre con almacenamiento se entienden mejor con referencia a las Figuras 1 y 2 adjuntas, ya que éstas ya han sido descritas en el documento EP 1623932 B1. La Figura 1a muestra una vista del sistema de tapón de cierre con almacenamiento (3) y vial (2) antes de mezclar las composiciones contenidas en el vial 2 y en el tapón de cierre con almacenamiento 3, respectivamente; la Figura 1b muestra una vista del sistema de tapón de cierre con almacenamiento y vial después de mezclar las sustancias contenidas en el vial 2 y en el tapón de cierre con almacenamiento 3, respectivamente. En consecuencia, la Figura 2 muestra una sección del tapón de cierre con almacenamiento 3 donde se almacena la composición sólida del suplemento nutricional de acuerdo con la presente invención.

En una realización preferida, el recipiente del suplemento nutricional de la presente invención comprende un tapón de cierre con almacenamiento apto para sellar un vial cilíndrico (2), comprendiendo dicho tapón: a) una cápsula hueca (3) provista de medios fijos de unión a dicho vial, comprendiendo dicha cápsula un depósito (4) en el que se encuentra contenida la composición sólida en polvo que consiste en lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano, con el fin de mantenerla separada de la composición líquida saborizada de simeticona contenida en dicho vial cilíndrico (2) hasta el momento de uso; b) medios de rotura de la base de dicho depósito que pueden ser accionados con presión desde la parte superior de dicha cápsula, dichos medios de rotura comprenden al menos un punto de fractura (311) apto para penetrar en una membrana (41) provocando su rotura y provocando que la primera sustancia contenida en el depósito (4) caiga por gravedad en el vial cilíndrico (2). La cápsula (3), el depósito (4) y los medios de rotura están realizados en un solo cuerpo, dicha cápsula comprende una parte superior (31) en la que está integrado dicho depósito (4) y una parte inferior (32), que tiene un diámetro mayor que el diámetro de la parte superior, provisto de dichos medios fijos de unión al vial, además, dicha cápsula comprende un sector anular de debilitamiento (34) dispuesto entre la parte superior y la parte inferior de la cápsula, el cual se fractura al ejercer presión en la parte superior de la cápsula, provocando que la parte superior de la propia cápsula se inserte en la parte inferior, con rotura simultánea de la membrana (41) colocada hasta el punto del borde (33), que también especifica la unión de la parte superior con la parte inferior de la cápsula, a través del punto de fractura (311), que está dispuesto a lo largo de dicho sector anular de debilitamiento (34).

La invención se describe adicionalmente con los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. Composición en polvo que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano

Cada uno de los ingredientes activos en forma sólida, a saber, lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano, se pasan por un tamiz de malla 150 para garantizar que el tamaño de partícula de cada ingrediente activo sea inferior a 105 μm . Posteriormente, los principios activos tamizados se colocan en un mezclador de tambor. Se añaden sorbitol y dióxido de silicio coloidal al mezclador y la mezcla sólida se homogeneiza durante 45 min a 40 rpm (revoluciones por minuto). El carácter fluido de la mezcla final se evalúa mediante la relación de Hausner. Se midieron la densidad aparente y tras compactar de muestras recolectadas de cinco lugares diferentes del mezclador de tambor y los resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Análisis de flujo del polvo de la composición que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano.

Muestra	Densidad aparente (g/mL)	Densidad tras compactar (g/mL)	Relación de Hausner
1	0,575	0,487	1,18
2	0,558	0,483	1,15
3	0,572	0,485	1,18
4	0,582	0,489	1,19
5	0,590	0,488	1,21

En base a los resultados obtenidos, las muestras de la composición en polvo que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano, se consideran de "buenas" a "muy buenas" en cuanto a su fluidez en base a los valores de la Relación de Hausner. Esto asegura el flujo efectivo de la composición sólida ubicada en el tapón de cierre con almacenamiento hacia el vial del recipiente del suplemento nutricional de la invención, en el momento de su uso. La mezcla en polvo final que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano, que muestra muy buenas características de fluidez, se coloca en los tapones de cierre con almacenamiento y se sella en presencia de un gas inerte.

En una modalidad preferida, la composición sólida en polvo contenida en un tapón de cierre con almacenamiento del dispositivo del suplemento nutricional de la presente invención contiene los siguientes ingredientes:

Ingredientes en la tapa de cierre con almacenamiento	Cantidad (mg) por unidad de dosificación
Lactoferrina	300,0
Xiloglucano	100,0
Extracto de arándano (estandarizado en 40% PAC)	100,0 (corresponde a 40 mg de PAC)
Sorbitol	50,0
Dióxido de silicio anhidro	4,0

Ejemplo 2. Preparación de la suspensión rellenada en el vial

Se colocó agua purificada, igual al 70% de la cantidad total utilizada en la composición líquida, en un reactor de acero inoxidable. La cantidad total de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (como el AVICEL comercialmente disponible® RC-591) se colocó en el reactor y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente, y bajo agitación continua, se añadieron al reactor, en el orden especificado, los siguientes ingredientes: maltitol líquido, ácido cítrico, citrato trisódico, benzoato de sodio, saborizante de frambuesa y sacarina sódica. La mezcla se siguió agitando durante 45 min hasta obtener una solución homogénea. Luego, se añadió hidroxietilcelulosa y la mezcla se agitó durante otros 15 min. Finalmente, se añadió bajo agitación la emulsión de simeticona al 30% y se ajustó el pH de la composición líquida a 3,8 con HCl 0,1 N y luego se enrasó al volumen final con agua purificada. La composición líquida final se colocó en los viales del dispositivo de la invención, que luego se sellaron herméticamente con las tapones de cierre con almacenamiento que contenían la composición sólida en polvo de lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano.

En una realización preferida, la suspensión contenida en un vial contiene los siguientes ingredientes:

Ingredientes en forma líquida (volumen final 10 mL)	Cantidad (mg) por vial
Emulsión de simeticona al 30%	400,0
Celulosa microcristalina + carboximetilcelulosa (AVICEL RC-591)	10,0
Hidroxietilcelulosa	26,0
Ácido cítrico anhidro	12,0
Citrato de trisodio	5,0
Maltitol líquido (Licasina)	2000,0
Benzoato de sodio	25,0
Sabor a frambuesa	25,0
Sacarina de sodio	5,0
Agua purificada	c.s. hasta 10 mL

Ejemplo 3. Descripción de la administración

El suplemento nutricional de la presente invención, caracterizado porque se coloca en un sistema vial-tapón de cierre con almacenamiento como el descrito en el documento EP 1623932, donde el tapón de cierre con almacenamiento contiene una composición sólida en polvo que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano y el vial contiene una composición líquida saborizada de simeticona, funciona de la siguiente manera. Llegado el momento de su uso, el consumidor ejerce presión con un dedo sobre la parte superior del sistema vial-tapón de cierre con almacenamiento (a través de la cúpula 312), donde el sector anular de debilitamiento 34 se fractura y la parte superior se inserta dentro de la parte inferior del tapón de cierre. En este punto, el punto de fractura 311 penetra en la membrana 41 y la rompe, provocando así que la composición en polvo de lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano, contenida en el depósito 4 del tapón de cierre con almacenamiento, caiga por gravedad en el vial cilíndrico 2 entrando, en consecuencia, en contacto con la composición líquida basada en simeticona contenida en el mismo. Una vez que se ha producido la mezcla entre las dos composiciones en el vial 2, el tapón de cierre con almacenamiento puede desenroscarse y retirarse. La suspensión líquida creada en el vial, compuesta por lactoferrina, xiloglucano, extracto

de arándano y simeticona, presenta un valor de pH de 4,3 aceptable para la administración oral, tiene un sabor agradable y se puede consumir por vía oral como unidad de dosificación única.

Referencias citadas

1. Documento EP 2 968 305: Oral electrolyte solution containing lactoferrin and uses thereof.
- 5 2. Piqué, N.; Gómez-Guillén, M.C.; Montero, M.P. Xyloglucan, a Plant Polymer with Barrier Protective Properties over the Mucous Membranes: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, 19, 673.
3. Vasileiou, I.; Katsargyris, A.; Theocharis, S.; Giaginis, C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutrition Research* **2013**, 33, 595.
- 10 4. Brecevic, L.; Bosan-Kilibarda, I.; Strajnar, F. Mechanism of Antifoaming Action of Simethicone. *J. Appl. Toxicol.* **1994**, 14, 207.
5. Documento EP 2922767: Device for the fluid-tight conservation of a substance to be mixed to another substance contained in a container.
6. Documento EP 2674371: Bottle cap for the conservation of Substances to be kept separate until their use.
- 15 7. Documento EP 1623932: Closing Device with chamber for a container of substances to be kept separate until dispensing.

REIVINDICACIONES

1. Suplemento nutricional, en forma de suspensión oral monodosis, que comprende lactoferrina, xiloglucano, extracto de arándano y simeticona, caracterizado porque la lactoferrina, el xiloglucano y el extracto de arándano se almacenan en forma de polvo herméticamente separados de la simeticona, que se mantiene como emulsión en un sistema de recipiente vial-tapón de cierre con almacenamiento, caracterizado además porque la composición sólida que comprende lactoferrina, xiloglucano y extracto de arándano se coloca en el tapón de cierre con almacenamiento del recipiente y se mezcla inmediatamente justo antes de su uso con la composición líquida de simeticona contenida en el vial del recipiente, formando así una suspensión oral apta para uso inmediato desde el vial.
2. El suplemento nutricional según la reivindicación 1, en el que la relación en % en peso de lactoferrina:xiloglucano:extracto de arándano:simeticona en la suspensión final es de 1:1:1:1 a 5:2:2:2.
3. El suplemento nutricional según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el extracto de arándano está estandarizado entre 25% y 60% en proantocianidinas.

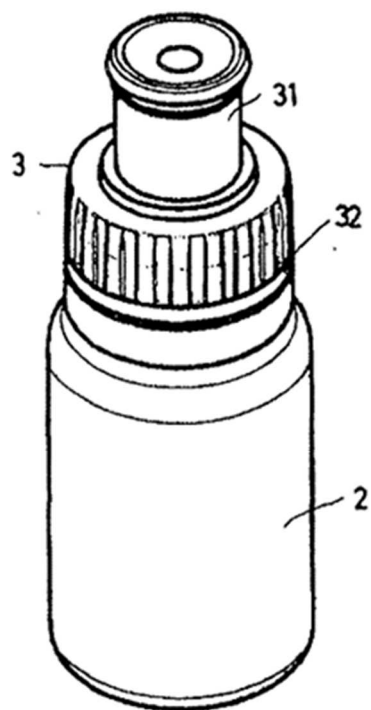


Figura 1a

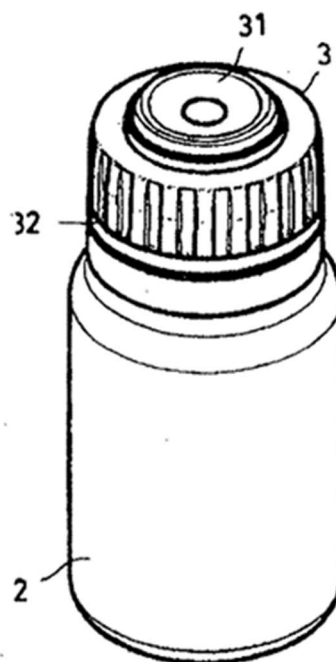


Figura 1b

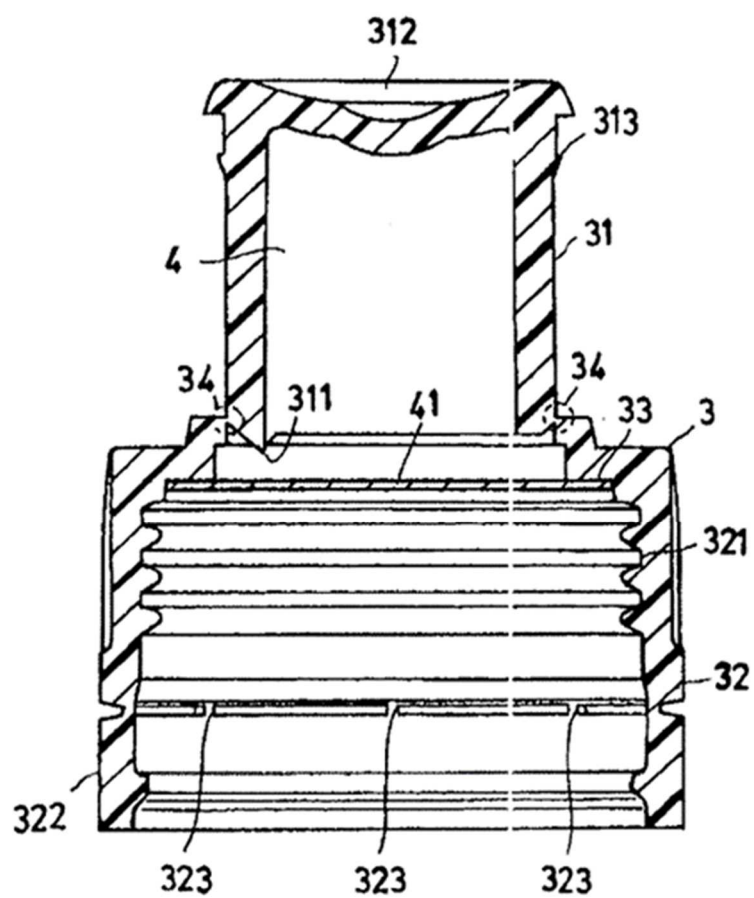


Figura 2