

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 137**

51 Int. Cl.:

A61K 31/734	(2006.01) A61K 9/20	(2006.01)
A61K 31/728	(2006.01) A61K 47/36	(2006.01)
A61K 31/80	(2006.01)	
A61K 33/00	(2006.01)	
A61K 33/10	(2006.01)	
A61K 36/82	(2006.01)	
A61P 27/04	(2006.01)	
A61P 1/04	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 9/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2019 PCT/IB2019/056598**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2020 WO20026205**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2019 E 19768909 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024 EP 3829599**

54 Título: **Combinación para su uso en el tratamiento de síntomas extraesofágicos de reflujo gástrico**

30 Prioridad:

02.08.2018 IT 201800007771

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2025

73 Titular/es:

**DRUGS MINERALS AND GENERICS ITALIA
S.R.L. IN FORMA ABBREVIATA D.M.G. ITALIA
S.R.L. (100.00%)
Via Laurentina Km. 26700
00071 Pomezia (RM), IT**

72 Inventor/es:

MERCURI, LUIGI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 010 137 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

Combinación para su uso en el tratamiento de síntomas extraesofágicos de reflujo gástrico

La presente invención se refiere a una combinación (C) que comprende: (I) una composición (C1) en forma de colirio que comprende:

5 (i) una mezcla (M1) que comprende, o alternativamente, que consiste en:

(i-a) un ácido alginico, o una sal del mismo,

(i-b) un ácido hialurónico, o una sal del mismo, y, opcionalmente,

(ii) al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente farmacéutico o de calidad alimentaria; y

(II) una composición (C2) en forma de comprimido que comprende:

10 (iii) una mezcla (M2) que comprende, o alternativamente, que consiste en:

(iii-a) un ácido alginico o una sal del mismo de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo;

(iii-b) una sal de bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo y/o una sal de carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo;

(iii-c) una simeticona y/o dimeticona; y, opcionalmente,

15 (iv) al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente farmacéutico o de calidad alimentaria;

siendo dicha combinación (C) para su uso en un método para el tratamiento preventivo o curativo de síntomas o enfermedades del globo ocular y el área periocular, en donde dichos síntomas o enfermedades se refieren a, o derivan de, reflujo extraesofágico o reflujo laringofaríngeo (LPR) o del reflujo del contenido gástrico o de los vapores gástricos ácidos del estómago al interior de al menos un área extraesofágica.

20 La presente invención se refiere además a un kit que comprende dicha combinación (C) para dicho uso, en donde dicho kit comprende al menos un carcasa en donde se recibe la composición (C1) en forma de colirio y en donde se recibe la composición (C2) en forma de comprimido.

En el contexto de la presente invención, la expresión "combinación" se usa para indicar dos o más composiciones juntas como se define en el contexto de la presente invención.

25 En el contexto de la presente invención, la expresión "composición" se usa para indicar una composición farmacéutica o composición de dispositivo médico según la normativa europea sobre dispositivos médicos [UE 2017/745 - (MDR), Directiva 93/42/CEE - (MDD)] o producto de suplemento dietético o un producto alimenticio o un alimento para un fin médico especial.

30 En el contexto de la presente invención, se definen las siguientes entidades nosológicas: reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo (definido alternativamente como reflujo extraesofágico) y reflujo no erosivo.

El reflujo gastroesofágico o la enfermedad por reflujo gastroesofágico (abreviado como ERGE) es un proceso para fisiológico caracterizado por el reflujo del contenido gástrico ácido o vapores gástricos ácidos desde el estómago al esófago (de ahora en adelante, simplemente, contenido gástrico), por ejemplo, que comprende pepsina, ácido clorhídrico, jugos gástricos, jugos duodenales y vapores gástricos ácidos.

35 El cardias es la región de comunicación anatómica entre el esófago y el estómago, normalmente situada en el abdomen entre 2 y 4 cm por debajo del diafragma. En el cardias se produce la transición entre la mucosa esofágica y la mucosa gástrica.

Justo más arriba del cardias, las fibras musculares circulares del esófago adquieren una acción de esfínter, en el sentido de que permanecen contraídas en la condición de reposo, mientras que se relajan durante la eructación, el descenso del alimento al estómago y su reflujo cuando se vomita; en las otras etapas del proceso digestivo, en cambio, este esfínter funcional debería permanecer normalmente cerrado y contraído, para evitar que el contenido gástrico ácido del estómago fluya de vuelta al esófago, irritando las paredes internas del mismo. El esfínter del que se está hablando se conoce como esfínter cardiaco, esfínter gastroesofágico, esfínter esofágico inferior (EEI) o cardias.

40 La incapacidad del cardias, más o menos temporal, para hacer posible el movimiento inverso del contenido gástrico, se produce en pacientes que padecen síntomas o enfermedades de reflujo gastroesofágico (ERGE). En pacientes que padecen ERGE, parte del contenido gástrico fluye de vuelta desde el estómago al esófago, que no está provisto de sistemas de protección, por ejemplo, contra el ácido clorhídrico o contra los jugos gástricos o contra los vapores gástricos ácidos producidos por el estómago. El jugo gástrico es una secreción producida por la mucosa interna del estómago que contiene moco, sales, agua, enzimas digestivas (tales como, por ejemplo, pepsina) y ácido clorhídrico.

El pH del contenido gástrico o jugo gástrico es muy bajo, pero por ejemplo variable entre 1 y 2 en cualquier caso.

Así, en pacientes que padecen ERGE, el reflujo - incluso en cantidades muy pequeñas - del contenido gástrico desde el estómago al esófago provoca la irritación del epitelio del esófago, lo que provoca una sensación de ardor en la posición retroesternal y dolores tras la deglución, así como un aumento de caries (debido a la corrosión del esmalte dental causada por los ácidos gástricos), náuseas después de tomar alimentos, sensación de acidez en la parte superior del esófago y en la faringe (particularmente frecuente cuando uno yace horizontalmente después de comer, debido al hecho de que esto facilita el proceso de reflujo del contenido gástrico en el esófago).

El reflujo gastroesofágico es muy común, temporal a veces, a veces un síntoma de una enfermedad mucho más grave. Las causas más comunes pueden ser obesidad, diabetes mellitus, afecciones de secreción gástrica aumentada, embarazo, tabaquismo, alcohol, hernia de hiato (afección congénita en donde la posición del hiato esofágico, la abertura del esófago en el estómago, está en una posición inusual que facilita el reflujo del contenido gástrico).

El reflujo laringofaríngeo (abreviado como LPR por el acrónimo inglés reflujo laringofaríngeo) o la enfermedad de reflujo laringofaríngeo o, alternativamente, el reflujo extraesofágico son los diversos términos usados para identificar los síntomas o enfermedades causados por el reflujo de ácido gástrico, por ejemplo, el reflujo de pepsina, ácido clorhídrico, vapores gástricos ácidos o jugos gástricos y/o duodenales, desde el estómago a las áreas extraesofágicas.

En el contexto de la presente invención, el tracto respiratorio superior, el globo ocular (o el ojo), el área periocular, el aparato lagrimal y el aparato del oído, la trompa de Eustaquio y el oído medio se denominan áreas extraesofágicas.

En el contexto de la presente invención, la cavidad nasal, los senos paranasales, la cavidad oral, la faringe, la epiglotis y la laringe se denominan tracto respiratorio superior.

En el contexto de la presente invención, la región entre el ojo o con respecto al contorno del ojo, tal como por ejemplo la conjuntiva y el aparato lagrimal, se denomina área periocular.

La conjuntiva es una membrana mucosa, que cubre el globo ocular y la parte interna de los párpados.

El aparato lagrimal es el conjunto del sistema secretor de la película lagrimal, que incluye la glándula lagrimal, y del aparato que permite el flujo de salida de la misma. El aparato que permite el flujo de salida de la misma incluye las vías lagrimales, que consisten en: puntos lagrimales, el saco lagrimal y los canales lagrimales o los conductos lagrimales o el conducto nasolagrimal.

En otras palabras, cuando el ácido gástrico fluye de vuelta desde el estómago, pueden producirse afecciones irritantes que pueden implicar, por ejemplo, el globo ocular (o el ojo) y el área periocular (por ejemplo, la conjuntiva y el aparato lagrimal) a nivel de las áreas extraesofágicas.

En el contexto de la presente invención, los términos "reflujo laringofaríngeo" (LPR) y "reflujo extraesofágico" se usarán indistintamente para indicar lo que se ha definido anteriormente.

Los síntomas principales de LPR (o reflujo extraesofágico) son, por ejemplo, la tos seca, la disfonía, el globo faríngeo, diferentes de la ERGE clásica "ardor de estómago". Al contrario de lo que ocurre en el reflujo gastroesofágico clásico, donde los eventos de reflujo se producen principalmente por la noche, en caso de LPR se ha demostrado que los eventos se producen durante las 24 horas.

A pesar de que el reflujo laringofaríngeo (LPR) o el reflujo extraesofágico se han considerado inicialmente como una extensión de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), hoy se considera una enfermedad independiente porque es capaz de determinar localmente formas de enfermedad.

Las dos enfermedades, ERGE y LPR, pueden coexistir o manifestarse por separado.

Si coexisten ERGE y LPR, los pacientes con ERGE, además de las enfermedades en la región del esófago, también pueden padecer enfermedades (por ejemplo, dolencia o enfermedad no grave) o síntomas (por ejemplo, manifestación de una afección patológica o incluso una combinación de eventos a través de los cuales se manifiesta la enfermedad) en una o más áreas extraesofágicas.

Si ERGE y LPR no coexistieran, también pueden producirse enfermedades o síntomas que se sienten en una o más áreas extraesofágicas en sujetos no afectados por ERGE, después del reflujo del contenido gástrico desde el estómago al área extraesofágica.

A la luz de lo anterior, las personas que padecen LPR o reflujo extraesofágico pueden verse afectadas, por ejemplo, por el síndrome de disfunción lagrimal (abreviado como LDS u OSD (enfermedad de la superficie ocular) alternativamente definido como síndrome del ojo seco. De hecho, se ha observado la presencia de contenido de ácido gástrico en la secreción lagrimal de sujetos que padecen LPR (Magliulo, G. et al. Medical Hypotheses 2013, 80, 129-130; Iannella, G. et al. Int. J. Pediatr. Otorhinolaringol. 2015, 79, 2312-2315). El síndrome de disfunción lagrimal (LDS) es una enfermedad ocular que consiste en una reducción de la cantidad y/o en una alteración de la calidad de la película lagrimal, que tiene principalmente una función de humectación y protección de la superficie frontal del globo

ocular. La película lagrimal tiene la tarea de llevar a cabo funciones cruciales i) nutritivas: las lágrimas permiten garantizar un contenido correcto de oxígeno y sustancias nutritivas para un recambio apropiado de las células de la superficie ocular; ii) antimicrobianas: la presencia de anticuerpos y enzimas en la película lagrimal garantiza una acción defensiva contra ataques externos; iii) limpieza y iv) lubricación. Por lo tanto, la alteración en la cantidad/calidad de la película lagrimal implica exponer el globo ocular a una mayor fricción (determinada por el movimiento de los párpados) y un mayor riesgo de infecciones. El síndrome de disfunción lagrimal está entre las enfermedades más frecuentes en oftalmología y el impacto del mismo es alto en la población de mediana edad y de edad avanzada.

En el contexto de la presente invención, los términos "síndrome de disfunción lagrimal" (LDS) y "síndrome del ojo seco" se usarán indistintamente para indicar lo que se ha definido anteriormente.

Otro síntoma o enfermedad que puede producirse en sujetos que padecen LPR o reflujo extraesofágico es la inflamación del globo ocular o la inflamación del área periocular, en particular conjuntivitis, es decir, una inflamación que afecta a la conjuntiva, provocando el enrojecimiento de los ojos. La conjuntivitis puede afectar a adultos, niños y neonatos por igual.

Por último, en el marco de la presente invención, se define la entidad nosológica del reflujo no erosivo o de la enfermedad por reflujo no erosivo (abreviada NERD), caracterizada por la presencia de reflujo gastroesofágico o de reflujo laringofaríngeo (LPR) en ausencia de daños endoscópicos visibles bajo gastroscopia, porque el reflujo del contenido de ácido estomacal no provoca esofagitis.

Frecuentemente, los síntomas o enfermedades en áreas extraesofágicas, tales como el tracto respiratorio superior, el globo ocular (o el ojo), el área periocular (por ejemplo, conjuntiva y aparato lagrimal) y el aparato auditivo, se analizan, diagnostican y/o tratan sin considerar una posible correlación con el reflujo del contenido de ácido gástrico desde el estómago a las áreas extraesofágicas.

Por lo tanto, muchos de dichos síntomas o enfermedades en áreas extraesofágicas, tales como, por ejemplo, el síndrome de disfunción lagrimal (LDS), la conjuntivitis o la inflamación ocular o periocular, se tratan usando productos actualmente disponibles en el mercado que no tratan curativa y/o preventivamente el fenómeno relacionado con el reflujo del contenido de ácido gástrico desde el estómago a las áreas extraesofágicas; tales como, por ejemplo, el globo ocular y/o el área periocular.

El documento de la técnica anterior WO 2018/100468 A1 revela una composición oral que comprende al menos una sal de ácido algínico, ácido hialurónico, una molécula natural y agentes espesantes.

El documento de la técnica anterior EP 1 468 677 A2 revela un dispositivo médico en forma de jarabe que contiene aceites de silicona, alginato de magnesio, carboxipolimetileno, compuestos de reepitelización y compuestos sedantes.

El solicitante planteaba el problema técnico de proporcionar combinaciones, composiciones, formulaciones, preparaciones o mezclas (en resumen, combinaciones) para métodos para el tratamiento preventivo y/o curativo de síntomas o enfermedades manifestados en al menos un área extraesofágica, relacionada con o que deriva de reflujo extraesofágico o LPR, como se define en el contexto de la presente invención, en sujetos que padecen reflujo gastroesofágico o en sujetos que no padecen reflujo gastroesofágico.

En particular, el solicitante planteaba el problema técnico de proporcionar combinaciones para su uso en métodos para el tratamiento preventivo y/o curativo de síntomas o enfermedades del globo ocular y/o el área periocular que se relacionan con o derivan de dicho reflujo extraesofágico, tal como por ejemplo el síndrome de disfunción lagrimal (LDS), conjuntivitis o inflamación ocular o periocular.

Además, el solicitante planteaba el problema técnico de proporcionar combinaciones para su uso en dichos métodos de tratamiento que son eficaces y evitan recaídas, que son estables, fáciles de tomar/aplicar y que, una vez administradas, son bien toleradas por la mayoría de los sujetos y básicamente sin efectos adversos.

Por último, el solicitante planteaba el problema técnico de proporcionar combinaciones para su uso en dichos métodos de tratamiento que comprenden composiciones que no contienen sustancias esteroideas y, por lo tanto, sin los efectos adversos observados normalmente en sujetos tratados con sustancias esteroideas, tales como, por ejemplo, el aumento de la presión ocular o el riesgo de glaucoma cuando las combinaciones de la invención, en particular, para el tratamiento de síntomas o enfermedades del globo ocular y/o el área periocular.

Después de una investigación extensa y profunda y una actividad de desarrollo, el solicitante resolvió apropiadamente el problema técnico esbozado anteriormente.

El solicitante descubrió sorprendentemente combinaciones de dos composiciones, sin sustancias esteroideas, para su uso en métodos para el tratamiento de síntomas o enfermedades manifestados en al menos una región extraesofágica (por ejemplo, globo ocular o área periocular), relacionada con o que deriva de reflujo extraesofágico (o LPR), tal como por ejemplo, el síndrome de disfunción lagrimal (LDS), conjuntivitis y/o inflamación ocular o periocular que son eficaces, estables, fáciles de tomar/aplicar, bien tolerados por la mayoría de los sujetos a los que se administra y básicamente sin efectos adversos.

Un objeto de la presente invención es una combinación de dos composiciones para su uso en un método de tratamiento que tiene las características definidas en las reivindicaciones adjuntas.

Además, un objeto de la presente invención es un kit que comprende dicha combinación (C) para dicho uso, en donde dicho kit comprende al menos un carcasa en donde se recibe la composición (C1) en forma de colirio y en donde se recibe la composición (C2) en forma de comprimido, que tiene las características definidas en las reivindicaciones adjuntas.

Las realizaciones preferidas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que sigue y se indican en las reivindicaciones adjuntas.

También se describe una combinación (C) que comprende: (I) una composición (C1) que comprende (i) una mezcla (M1), como se define a continuación, y, opcionalmente, (ii) al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente farmacéutico o de calidad alimentaria; y (II) una composición (C2) que comprende (iii) una mezcla (M2), como se define a continuación, y, opcionalmente, (iv) al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente farmacéutico o de calidad alimentaria (en resumen, la combinación (C)); siendo dicha combinación de uso en el tratamiento preventivo y/o curativo de síntomas o enfermedades del globo ocular y el área periocular, en relación con o que se deriva de reflujo extraesofágico, reflujo laringofaríngeo o, generalmente, del reflujo del contenido gástrico o vapores gástricos ácidos del estómago en al menos un área extraesofágica o en más de un área extraesofágica.

Se describe también una combinación (C) que comprende: (I) una composición (C1) en forma de colirio que comprende (i) una mezcla (M1), como se define a continuación, y, opcionalmente, (ii) al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente farmacéutico o de calidad alimentaria; y (II) una composición (C2) en forma de comprimido que comprende: (iii) una mezcla (M2), como se define a continuación, y, opcionalmente, (iv) al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente farmacéutico o de calidad alimentaria (en resumen, la combinación (C)); siendo dicha combinación (C) para su uso en un método para el tratamiento preventivo y/o curativo de síntomas o enfermedades del globo ocular y el área periocular, en donde dichos síntomas o enfermedades se refieren a o derivan de reflujo extraesofágico o reflujo laringofaríngeo (LPR) o del reflujo del contenido gástrico o de los vapores gástricos ácidos del estómago a dicha al menos un área extraesofágica.

Dichos (ii) y (iv), al menos un aditivo tecnológico y/o excipiente farmacéutico o de calidad alimentaria, pueden seleccionarse, a modo de ejemplos no limitantes e independientemente entre sí, de entre un conservante, antioxidante, estabilizante, espesante, modificador de la reología, biocida, colorante, tampones de pH y similares.

A modo de ejemplo no limitante, dichos (ii) y (iv) pueden seleccionarse, independientemente entre sí, de entre sorbitol, manitol, fosfato de calcio dibásico anhidro, aroma, dióxido de silicio, almidón de maíz, estearato de magnesio vegetal, sucralosa, celulosa y derivados y celulosa microcristalina.

En particular, la composición (C1) puede comprender al menos un aditivo tecnológico y/o excipiente conocido por el experto en la técnica y utilizable en formulaciones oftálmicas o para uso ocular tópico, en donde dichas formulaciones pueden ser líquidas, semisólidas o sólidas.

La combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas puede ser para su uso en sujetos humanos o para uso veterinario, a modo de ejemplo no limitante, en mascotas tales como perros o gatos, o en otros mamíferos. Preferiblemente, la combinación (C) según la presente invención es para su uso en seres humanos.

La combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas es para su uso tanto en sujetos enfermos (pacientes a los que se ha diagnosticado una enfermedad) como en sujetos sanos (sujetos no enfermos).

La combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas es para su uso tanto en sujetos que padecen enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), es decir, pacientes que padecen ERGE o en sujetos con los síntomas y problemas típicos relacionados con ERGE, o en sujetos que no padecen ERGE, es decir, en sujetos que no han sido diagnosticados con ERGE o que muestran los síntomas y problemas típicos relacionados con ERGE.

Preferiblemente, la combinación (C) es para su uso en sujetos que padecen enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

En una realización, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas es para su uso en el tratamiento preventivo y/o curativo de enfermedades o síntomas que se manifiestan en el o las enfermedades del globo ocular o el área periocular.

En una realización preferida, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas es para su uso en el tratamiento preventivo y/o curativo de síntomas o enfermedades relacionadas con o derivadas del síndrome de disfunción lagrimal o síndrome del ojo seco, conjuntivitis de la conjuntiva, conjuntivitis de la córnea, inflamación ocular o inflamación periocular.

- En una realización preferida, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas es para su uso en el tratamiento preventivo o curativo simultáneamente de uno o más primeros síntomas o enfermedad relacionada con o que deriva de reflujo extraesofágico y, simultáneamente, de uno o más segundos síntomas o enfermedad relacionada con o que deriva de reflujo extraesofágico, en donde dichos uno o más primeros síntomas o enfermedades son síntomas manifestados en el o las enfermedades del globo ocular, del área periocular y/o del aparato lagrimal, y en donde dichos uno o más segundos síntomas o enfermedades no son síntomas manifestados en el o las enfermedades del globo ocular, del área periocular y/o del aparato lagrimal.
- Ventajosamente, por ejemplo, el uso de la combinación (C) permite el tratamiento preventivo o curativo simultáneo de enfermedades del área del ojo (globo ocular, área periocular y aparato lagrimal), tales como por ejemplo, síndrome de disfunción lagrimal o síndrome del ojo seco, conjuntivitis de la conjuntiva, conjuntivitis de la córnea, inflamación ocular o inflamación periocular, así como enfermedades del tracto respiratorio superior, tales como por ejemplo irritaciones o inflamaciones de las mucosas del tracto respiratorio superior, relacionadas con o derivadas del reflujo extraesofágico o reflujo laringofaríngeo.
- Por lo tanto, según un aspecto ventajoso, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas permite el tratamiento de enfermedades más cercanas a las causas principales (el reflujo extraesofágico o reflujo laringofaríngeo o el reflujo del contenido gástrico o de los vapores gástricos de ácido gástrico del estómago) de dichas enfermedades que se desarrollan en un sujeto en una posición adicional con respecto a, y debido a, dicha causa principal.
- Para expresar dicho concepto de una manera aún más concisa, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas permite el tratamiento de un sujeto tanto en la proximidad de la causa o de la fuente de la enfermedad, así como los síntomas desencadenados por dicha causa que se manifiestan en áreas extraesofágicas relativamente remotas (por ejemplo, en el ojo y el oído).
- Ventajosamente, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas permite llevar a cabo dicho tratamiento simultáneo de dichos uno o más primeros síntomas o enfermedades usando dosis más pequeñas de al menos uno, o ambos, de entre la composición (C1) y la composición (C2) de la presente invención con respecto a las dosis utilizadas de la composición (C1) y/o de la composición (C2) cuando se usan individualmente. El uso de una dosis más pequeña de una o ambas composiciones (C1) y (C2) permite, ventajosamente, reducir el riesgo de aparición de efectos adversos.
- Alternativamente, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas permite llevar a cabo dicho tratamiento simultáneo de dichos uno o más primeros síntomas o enfermedades y dichos uno o más segundos síntomas o enfermedades usando las mismas dosis de la composición (C1) y la composición (C2) de la presente invención con respecto a las dosis usadas cuando (C1) y (C2) se usan individualmente, pero ofreciendo un tratamiento de al menos uno de dichos primeros o segundos síntomas o enfermedades más eficaces con respecto a cuando se obtienen usando (C1) y (C2) individualmente.
- En una realización preferida, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas es para su uso como coadyuvante para los procesos de reepitelización de una mucosa en al menos un área extraesofágica, preferiblemente de la mucosa del globo ocular o área periocular.
- En una realización preferida, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas es para su uso en sujetos con un índice de síntomas de reflujo mayor de 13.
- Existen diversos métodos para el diagnóstico del reflujo laringofaríngeo (LPR), tanto anamnéstico como objetivo o instrumental. Entre ellos, reconocido y aceptado a nivel internacional es el uso de una puntuación de gravedad de síntomas denominada índice de síntomas de reflujo (abreviado como RSI), una puntuación de sintomatología que, a pesar de su simplicidad, permite un diagnóstico preciso de la presencia/ausencia de la enfermedad de reflujo laringofaríngeo y la gravedad de los síntomas.
- En una realización preferida, la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas es para su uso en sujetos con un índice de síntomas de reflujo mayor de 13 e índice de enfermedad de la superficie ocular mayor de 12, preferiblemente con un índice de enfermedad de la superficie ocular mayor de 22, más preferiblemente con un índice de enfermedad de la superficie ocular mayor de 32.
- Existen diversos métodos para el diagnóstico del síndrome de disfunción lagrimal (LDS), tanto anamnéstico como objetivo o instrumental. Entre ellos, reconocido y aceptado a nivel internacional es el uso de una puntuación de gravedad de síntomas llamada índice de enfermedad de la superficie ocular (abreviado como OSDI), que permite un diagnóstico preciso, y la estadificación del síndrome de disfunción lagrimal.
- En una realización, la composición (C1) de la presente invención se administra por vía tópica y en donde la composición (C2) se administra por vía enteral.

En otras palabras, la composición (C1) que comprende (i) la mezcla (M1) como se describe a continuación y, opcionalmente, (ii) el al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente de calidad farmacéutica o alimentaria, se administra por vía tópica. La composición (C2) que comprende (iii) la mezcla (M2) como se describe a continuación y, opcionalmente, (iv) al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente de calidad farmacéutica o alimentaria, se administra por vía enteral.

Preferiblemente, la composición (C1) se administra de manera tópica ocular, por ejemplo, en un globo ocular y/o superficie de la zona periocular, y la composición (C2) se administra por vía enteral, tal como, por ejemplo, por vía oral (o medios gastrointestinales), rectal y sublingual (o bucal).

Preferiblemente, la composición (C1) se administra por vía tópica en el globo ocular y/o la superficie del área periocular (ocular por vía tópica) y la composición (C2) se administra por vía oral.

En una realización, la composición (C1) se administra por vía tópica en el globo ocular y/o la superficie del área periocular (ocular por vía tópica) y la composición (C2) se administra por vía oral.

Debe observarse que formando un objeto de la presente invención la combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas es para su uso en el tratamiento preventivo y/o curativo de síntomas o enfermedades relacionadas con o derivadas de reflujo extraesofágico o reflujo laringofaríngeo o, generalmente, del reflujo del contenido gástrico o vapores gástricos ácidos del estómago en al menos una región extraesofágica, tanto cuando la composición (C1) como la composición (C2) se administran a un sujeto en cualquier orden, tanto cuando la composición (C1) como (C2) se administran a un sujeto en una secuencia cerrada a lo largo del tiempo como en una secuencia no cerrada, tanto cuando (C1) como (C2) se administran a un sujeto con la misma frecuencia o con diferentes frecuencias.

Según una realización, la composición C1 en forma de lavado ocular podría administrarse de una a cuatro veces (preferiblemente de dos a tres veces) al día, en una cantidad comprendida entre una a tres gotas por ojo para cada administración. Según otra realización, la composición C2 en forma de comprimido podría administrarse de una a cuatro veces (preferiblemente de dos a tres veces) al día, en una cantidad de un comprimido o dos comprimidos para cada administración.

Ventajosamente, la composición (C) según la presente invención permite el tratamiento curativo y/o preventivo de los síntomas y las enfermedades provocadas por el reflujo gastroesofágico y que se manifiestan en el ojo y/o en el área periocular sin administrar sustancias de tipo esteroideo, que podrían provocar efectos adversos, incluso graves, y pueden deteriorar la enfermedad por reflujo gastroesofágico, además de provocar el aumento de la presión ocular y aumentar el riesgo de glaucoma.

Preferiblemente, la composición (C1) según la presente invención no contiene principios activos de tipo esteroideo.

La mezcla (M1) de la presente invención comprende o, alternativamente, consiste en:

(i-a) un ácido algínico, o una sal del mismo, y

(i-b) un ácido hialurónico, o una sal del mismo.

En una primera realización, la mezcla (M1) consiste en: (i-a) un ácido algínico, o una sal del mismo, y (i-b) un ácido hialurónico o una sal del mismo, y la composición (C1) no contiene principios activos además de los presentes en dicha mezcla (M1).

En una segunda realización, la mezcla (M1) comprende, además de (i-a) un ácido algínico, o una sal del mismo, y (i-b) un ácido hialurónico o una sal del mismo, al menos otro compuesto o principio activo; preferiblemente, dicho al menos otro compuesto o principio activo se selecciona de entre:

(i-c) extracto de té verde (*Camellia sinensis*), preferiblemente extracto glicérico de té verde en una cantidad comprendida entre 0,1 % y 5 % en peso; más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,5 % y 3,5 % en peso; incluso más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 1 % y 2 % en peso, con respecto al peso de la composición (C1);

(i-d) ácido rosmarínico (ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)-2R-[[3-(3,4-dihidroxifenil)prop-2E-enoil]oxil]propanoico), preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,01 % y 3 % en peso; más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,1 % y 2 % en peso; incluso más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,5 % y 1 % en peso, con respecto al peso de la composición (C1); y

(i-e) ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo, preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,05 % y 0,3 % en peso; más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,1 % y 0,25 % en peso; incluso más preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,15 % y 0,20 % en peso, con respecto al peso de la composición (C1).

Preferiblemente, tanto en el caso de la primera realización como de la segunda realización, la composición (C1) comprende (i-a) e (i-b) en los siguientes porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición (C1):

- (i-a) está comprendido entre 0,05 % y 5 % en peso; preferiblemente está comprendido entre 0,2 % y 2 % en peso; incluso más preferiblemente está comprendido entre 0,4 % y 0,8 % en peso, y

- 5 - (i-b) está comprendido entre 0,01 % y 1 % en peso; preferiblemente está comprendido entre 0,05 % y 0,5 % en peso; incluso más preferiblemente está comprendido entre 0,15 % y 0,30 % en peso.

Preferiblemente, tanto en el caso de la primera realización como en la segunda realización, la mezcla (M1) comprende (i-a) un ácido alginico (CAS n.º 9005-32-7), un polisacárido coloidal e hidrófilo, que tiene un peso molecular (medio) comprendido entre aproximadamente 50 kDa y aproximadamente 800 kDa; preferiblemente comprendido entre aproximadamente 100 kDa y aproximadamente 600 kDa; incluso más preferiblemente comprendido entre aproximadamente 200 kDa y aproximadamente 400 kDa, preferiblemente a aproximadamente 240 kDa, en donde kDa (kDa) corresponde a 1000 Dalton (Da) y 1 Dalton corresponde a 1 unidad de masa atómica unificada (u). Preferiblemente, (i-a) se obtiene de algas marinas. Preferiblemente, (i-a) es una sal de alginato, más preferiblemente alginato de magnesio.

- 10
15 La mezcla (M1) según la presente invención comprende (i-b) un ácido hialurónico (CAS n.º 9004-61-9) en forma ácida o salificada, por ejemplo, tal como sal sódica.

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano no sulfatado que tiene una cadena de polisacárido no ramificada que deriva de la condensación de unidades de disacárido, formadas a su vez por residuos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina unidos entre sí, alternativamente, por enlaces glicosídicos $\beta 1 \rightarrow 4$ y $\beta 1 \rightarrow 3$.

- 20 Preferiblemente, tanto en el caso de la primera realización como en la segunda realización, la mezcla (M1) puede comprender (i-b) un ácido hialurónico, o las sales del mismo, que tiene un origen diferente y diversos intervalos de peso molecular y puede ser lineal o ramificado.

Preferiblemente, la mezcla (M1) comprende (i-b) un ácido hialurónico lineal o ramificado, o sales del mismo, por ejemplo sal sódica, con un peso molecular (medio) comprendido entre 200 kDa y 5000 kDa; más preferiblemente está comprendido entre 1000 kDa y 3000 kDa; incluso más preferiblemente está comprendido entre 1500 kDa y 2000 kDa.

- 25 En una realización preferida, la combinación (C) comprende la composición (C1) que comprende la mezcla (M1a) que comprende, o alternativamente, que consiste en:

- (i-a) sal de magnesio de un ácido alginico (un alginato de magnesio),

- (i-b) sal sódica de un ácido hialurónico (un hialuronato sódico), y

- 30 - (i-c) extracto de té verde o *Camellia sinensis*.

Debe observarse que, también se describe el uso de (i-a) e (i-b), como se ha definido anteriormente, en el tratamiento de síntomas o enfermedades relacionadas con o derivadas del reflujo extraesofágico, preferiblemente síntomas o enfermedades manifestados en o enfermedades del globo ocular y/o área periocular, tanto cuando (i-a) como (i-b) se administran simultáneamente, es decir, se mezclan en la misma composición (C1), y cuando (i-a) e (i-b) se administran a un sujeto por separado por medio de dos composiciones separadas (C1-a) y (C1-b), en secuencia cercana a lo largo del tiempo (y, por ejemplo, en el intervalo de tiempo de 30 minutos) y en cualquier orden.

- 35 La composición (C1) según la presente invención está en forma de colirio.

En una realización, la composición (C1) según la presente invención está en forma de disolución oftálmica, es decir, colirio, que comprende ácido bórico y/o tetraborato sódico preferiblemente, independientemente entre sí, en una cantidad comprendida entre 0,1 y 1 % en peso del peso total de la composición farmacéutica o dispositivo médico.

- 40 En una realización particularmente preferida, la combinación (C) comprende la composición (C1) en forma de disolución oftálmica (colirio) en donde (C1) comprende en % en peso por 500 g de peso total de la composición (C1):

Componente	% de peso/peso total	Peso (g)
- Alginato de magnesio	0,20	1
- Ácido hialurónico	0,15	0,75
- Extracto glicérico de té verde (<i>Camellia sinensis</i>)	1,00	5
y, opcionalmente, excipientes tales como:		
- Tetraborato sódico	0,20	1

ES 3 010 137 T3

Componente	% de peso/peso total	Peso (g)
- Ácido bórico	0,70	3,5
- Cloruro sódico	0,24	1,2
- Agua	97,51	487,55

La composición (C2) de la presente invención comprende una mezcla (M2) que comprende o, alternativamente, consiste en:

- (iii-a) un ácido alginico, o una sal del mismo de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo;

5 - (iii-b) una sal de bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo y/o una sal de carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo; y

- (iii-c) una simeticona y/o una dimeticona.

En la mezcla (M2) de la presente invención se observa que:

10 - (iii-a) el ácido alginico, o una sal del mismo de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo, está presente, junto con (iii-b) y (iii-c), en dicha mezcla en una cantidad en peso comprendida entre 20 % y 70 %; preferiblemente está presente en una cantidad en peso comprendida entre 40 % y 60 %, con respecto al peso final de la mezcla (M2);

15 - (iii-b) la sal de bicarbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo y/o la sal de carbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo, está/están presente(s) en dicha mezcla en una cantidad en peso comprendida entre 5 % y 30 %; preferiblemente está/están presente(s) en una cantidad en peso comprendida entre 10 % y 25 %, con respecto al peso final de la mezcla (M2);

- (iii-c) la simeticona y/o dimeticona, está/están presente(s) en dicha mezcla en una cantidad en peso comprendida entre 5 % y 30 %; preferiblemente está/están presente(s) en una cantidad en peso comprendida entre 10 % y 25 %, con respecto al peso final de la mezcla (M2).

En la composición (C2) de la presente invención se observa que:

20 - (iii-a) el ácido alginico, o la sal del mismo de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo, está presente, junto con (iii-b) y (iii-c), en dicha composición en una cantidad en peso comprendida entre 1 % y 30 %, preferiblemente entre 10 % y 20 % en peso, con respecto al peso final de la composición;

- (iii-b) la sal de bicarbonato está presente en una cantidad en peso comprendida entre 0,1 % y 15 %, preferiblemente entre 1 % y 8 % en peso, con respecto al peso final de la composición;

25 - (iii-c) la simeticona o dimeticona (iii-c) está presente en una cantidad en peso comprendida entre 0,05 % y 15 %, preferiblemente entre 0,5 % y 5 % en peso, con respecto al peso final de la composición (C2).

Ventajosamente, la composición (C2) de la presente invención comprende la mezcla (M2) de la presente invención en una relación en peso comprendida entre 1:10 [mezcla (M2) : composición (C2)] y 1:2 [mezcla (M2) : composición (C2)]; preferiblemente en una relación en peso de aproximadamente 1:4 [mezcla (M2) : composición (C2)] o en una relación en peso de aproximadamente 1:3 [mezcla (M2) : composición (C2)].

35 Preferiblemente, en dicha mezcla (M2) dicho ácido alginico (iii-a) es preferiblemente un ácido alginico que tiene un peso molecular medio comprendido entre aproximadamente 50 kDa y aproximadamente 1000 kDa; más preferiblemente comprendido entre aproximadamente 100 kDa y aproximadamente 800 kDa; más preferiblemente comprendido entre aproximadamente 200 kDa y aproximadamente 600 kDa; más preferiblemente comprendido entre aproximadamente 300 kDa y aproximadamente 400 kDa; en donde kDa (kDa) corresponde a 1000 Dalton (Da) y 1 Dalton corresponde a 1 unidad de masa atómica unificada (u).

Preferiblemente, (iii-a) es un ácido alginico o una sal de ácido alginico que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 240.000 Dalton (unidad de masa atómica unificada, u), es decir, 240 kDa, y (iii-a) se obtiene de algas marinas.

40 El ácido alginico (iii-a) comprendido en la mezcla (M2) está en forma de una sal de alginato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo; más preferiblemente, en dicha mezcla (M2) dicha sal de alginato se selecciona de entre el grupo que comprende o, alternativamente, consiste en: alginato sódico, alginato de potasio, alginato de calcio o alginato de magnesio. El ácido alginico es un polisacárido que consiste en dos tipos de ácido urónico: unidad de ácido manurónico (M) y unidad de ácido gulurónico (G), que forman dos tipos de bloques de segmentos poliméricos: bloques M con enlaces M-M solo; bloques G con enlaces G-G solo; bloques aleatorios MyG con enlaces aleatorios M-G.

45

Los ejemplos de (iii-a) ácido alginico y alginatos usados en la presente invención junto con (iii-b) y (iii-c) están representados por:

- el ácido alginico EP en forma de un polvo amarillo paja con un tamaño medio de grano de aproximadamente malla de 80, una viscosidad menor de o igual a 50 cPs, un índice de acidez mayor de o igual a 230, grupos carboxílicos de aproximadamente 19-25, un pH de aproximadamente 2-3,5;

- alginato de calcio, CAS n.º 90005-35-0, con fórmula general $(C_6H_7Ca_{1/2}O_6)_n$; unidades estructurales 195,16 (teóricas), 219 (media) y macromoléculas: 10.000-600.000 (media típica);

- Alginato de magnesio (KIMICA ALGIN MAG-60, (composición: ácido gulurónico de aproximadamente 65-75 % y ácido manurónico de aproximadamente 25-35 % y un contenido de magnesio de aproximadamente 5,4-6,6) con un valor de pH de aproximadamente 6-9,5, una viscosidad (CPS) (LV, 12 RPM) disolución básica natural al 7,5 %, 25 °C de aproximadamente 1.000-1.800.

- alginato de potasio, CAS n.º 90005-36-1, con fórmula general $(C_6H_7KO_6)_n$; unidades estructurales 214,22 (teóricas), 238 (media) y macromoléculas: 10.000-600.000 (media típica).

- satialgine™ S110 (composición: alginato sódico E401 y sacarosa) con una viscosidad de aproximadamente 550-750 mPas (disol. al 1 %) y pH de aproximadamente 6-8,5 (disol. al 1 %);

- alginato sódico, CAS n.º 90005-38-3, con fórmula general $(C_6H_7NaO_6)_n$; unidades estructurales 198,11 (teóricas), 222 (media) y macromoléculas: 10.000-600.000 (media típica);

Preferiblemente, en la mezcla (M2) (iii-a) hay el ácido alginico que tiene CAS no 9005-32-7.

La mezcla (M2) de la presente invención comprende, combinada con dicho ácido alginico (iii-a), (iii-b) una sal de bicarbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo (b) seleccionado de entre el grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en: bicarbonato sódico, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio y bicarbonato de calcio; y/o (iii-b) una sal de carbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo (b) seleccionado entre el grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en; carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio.

Un ejemplo de bicarbonato de potasio (b) es (E501ii) con la fórmula general $HKCO_3$ peso molecular 100,12 y EINECS n.º 298-14-6 y una densidad aparente de aproximadamente 0,99-1,12 g/cm³ y una densidad compactada de aproximadamente 1,14-1,25 g/cm³.

La mezcla (M2) de la presente invención comprende, en asociación con dicho (iii-a) ácido alginico, o una sal del mismo, y dicha (iii-b) sal de bicarbonato y/o dicha (iii-b) sal de carbonato, (iii-c) un compuesto de simeticona, o (iii-c) un compuesto de dimeticona, o (iii-c) un compuesto de simeticona y un compuesto de dimeticona juntos. Los ejemplos de (iii-c) simeticona para usar en asociación con (iii-a) y (iii-b), están representados por:

- Simeticona antiespumante 30 MG en forma de simeticona soluble en agua (emulsión acuosa) con una actividad antiespumante de 15 segundos como máximo y un contenido activo comprendido entre 29 % y 32 % en peso y una densidad de aproximadamente 1 g/cm³;

- BC simeticona antiespumante C100F, este compuesto consiste en un polidimetilsiloxano fluido (PDMS) y un aerogel de sílice. El aerogel de sílice activa las propiedades antiespumantes del silicio fluido. Este compuesto tiene una gravedad específica a 25 °C de aproximadamente 0,1; una viscosidad a 25 °C de aproximadamente 3000 cP; una eficiencia menor de 15 segundos; una composición de PDMS de aproximadamente 92,5-97,5 % y sílice de aproximadamente 4-7 %;

- Simeticona SILFAR® SE4 en forma de una emulsión con un contenido de sólidos de aproximadamente 31-34 % en peso; un gradiente activo ("simeticona", USP) de aproximadamente 30 % en peso, una densidad a 25 °C de aproximadamente 1 g/ml, una viscosidad a 25 °C de aproximadamente 1500-5000 mPas, un pH a 25 °C de aproximadamente 3-5.

Preferiblemente, dicha simeticona (iii-c) es la simeticona que tiene CAS n.º 8050-81-5; o es una simeticona que pertenece a las siguientes clases de simeticona: simeticona 100, emulsión de simeticona al 30 %, emulsión de simeticona, antiespumante C 100, antiespumante 30 PD, antiespumante PD30 S, antiespumante 30 MG.

Los ejemplos de (iii-c) de dimeticona están representados por:

- Dimeticona ACESIL 350, CAS n.º 63148-62-9, en forma líquida con una viscosidad cinemática a 25 °C de aproximadamente 332,5-367,5 mm²/s, una densidad a 25 °C de aproximadamente 0,9660-0,9720 g/ml, un índice de refracción a 25 °C de aproximadamente 1,4025-1,4045, nombre químico polidimetilsiloxano;

- Dimeticona ABIL® 350, CAS n.º 63148-62-9, en forma líquida con un índice de refracción de aproximadamente 1,4030-1,4050, una densidad a 25 °C de aproximadamente 0,95-0,97 g/ml y una viscosidad a 25 °C de aproximadamente 332-368 mm²/s;

5 - PEG-14 dimeticona ABIL® B 8843 (componentes: PEG-14 dimeticona al 95 % en peso y propilenglicol al 5 % en peso), CAS n.º 68937-54-2, en forma líquida con un índice de refracción de aproximadamente 1,4500-1,4600, una densidad a 25 °C de aproximadamente 1,063-1,077 g/ml y una viscosidad a 25 °C de aproximadamente 300-600 mPas; y

10 - Dimeticona ABIL® WAX 2434 (componente: estearoxidimeticona 100 %), CAS n.º 68554-53-0, con un índice de refracción de aproximadamente 1,4210-1,4270, una densidad a 50 °C de aproximadamente 0,8600-0,9000 g/ml y una recristalización de aproximadamente 20-30 °C.

Los ejemplos preferidos de dimeticona (iii-c) son: cetildimeticona, estearildimeticona, estearoxidimeticona, behenoxidimeticona y todos los polímeros pertenecientes al grupo de copolíoles de dimeticona. Ejemplos no limitantes de copolioldimeticona son: adipato de dimeticona PEG-8, benzoato de dimeticona PEG-8, fosfato de dimeticona PEG-7, fosfato de dimeticona PEG-10, benzoato de dimeticona PEG/PPG-20/23, dimeticona PEG/PG-7, dimeticona PEG-10, dimeticona PEG-9, dimeticona PEG-10, dimeticona PEG-12, dimeticona PEG-3, dimeticona PEG-7, dimeticona PEG-14, dimeticona PEG/PPG-8/14, dimeticona PEG/PPG-3/10, dimeticona PEG/PPG-4/12, dimeticona PEG/PPG-6/11, dimeticona PEG/PPG-4, PEG/PPG-15/15 dimeticona, dimeticona PEG/PPG-16/2, dimeticona PEG/PPG-17/18, dimeticona PEG/PPG-18/18, dimeticona PEG/PPG-19/PPG-20/6, dimeticona PEG/PPG-20/15, dimeticona PEG/PPG-20/20, dimeticona PEG/PPG-20/23, dimeticona PEG/PPG-20/29, dimeticona PEG/PPG-22/23, dimeticona PEG/PPG-22/24, dimeticona PEG/PPG-23/6, dimeticona PEG/PPG-25/25 y dimeticona PEG/PPG-27/27.

25 También se describe el uso de (iii-a), (iii-b) y (iii-c), como se define anteriormente, en el tratamiento de síntomas o enfermedades relacionadas con o derivadas del reflujo extraesofágico, preferiblemente síntomas manifestados en o enfermedades del globo ocular y/o área periocular, tanto cuando (iii-a), (iii-b) como (iii-c) se administran simultáneamente, es decir, mezclados en la misma composición (C2), y cuando (iii-a), (iii-b) y (iii-c) se administran a un sujeto por separado por medio de dos composiciones separadas (C2-a), (C2-b) y (C2-c), en secuencia cercana a lo largo del tiempo (y por ejemplo en el intervalo de tiempo de 30 minutos) y en cualquier orden.

En una realización preferida, la mezcla (M2) comprende (iii-c) simeticona que tiene CAS n.º 8050-81-5.

En una realización preferida, la composición (C2) comprende la mezcla (M2a) que consiste en:

- (iii-a) sal sódica de un ácido algínico (un alginato de magnesio),
- 30 - (iii-b) bicarbonato de potasio;
- (iii-c) una simeticona y/o una dimeticona.

En una realización preferida, la composición (C2), en forma de comprimido, tiene la siguiente composición en peso por 100 g de (C2):

- Sorbitol: 40 g
- 35 - Alginato de magnesio: 17 g
- Manitol: 14 g
- Fosfato de calcio dibásico anhidro: 5 g
- Bicarbonato de potasio: 5 g
- Sabor: 5 g
- 40 - Dióxido de silicio: 4 g
- Almidón de maíz: 4,4 g
- Simeticona: 3,5 g
- 2 g de estearato de magnesio vegetal
- Sucralosa: 0,1 g

45 En una realización preferida, la combinación (C) comprende la composición (C1) que comprende la mezcla (M1a) que comprende, o alternativamente, que consiste en:

- (i-a) sal sódica de un ácido algínico (un alginato de magnesio),

- (i-b) sal sódica de un ácido hialurónico, y

- (i-c) extracto de té verde o *Camellia sinensis*; y, además, la combinación (C) comprende la composición (C2) que comprende la mezcla (M2a) que comprende, o alternativamente, que consiste en:

- (iii-a) sal sódica de un ácido algínico (un alginato de magnesio),

5 - (iii-b) bicarbonato de potasio;

- (iii-c) una simeticona y/o una dimeticona.

También se describe que la combinación (C) comprende la composición (C1) que comprende la mezcla (M1a) mencionada anteriormente y, además, la combinación (C) comprende la composición (C2) que comprende la mezcla (M2a) mencionada anteriormente,

10 en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento preventivo y/o curativo de síntomas o enfermedades relacionadas con o derivadas del síndrome de disfunción lagrimal (LDS) o síndrome del ojo seco, y en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento en sujetos con índice de síntomas de reflujo (RSI) mayor de 13.

15 También se describe que la combinación (C) comprende la composición (C1) que comprende la mezcla (M1a) mencionada anteriormente y, además, la combinación (C) comprende la composición (C2) que comprende la mezcla (M2a) mencionada anteriormente,

20 en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento preventivo y/o curativo de síntomas o enfermedades relacionadas con o derivadas del síndrome de disfunción lagrimal (LDS) o síndrome del ojo seco, y en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento en sujetos con índice de síntomas de reflujo (RSI) mayor de 13 e índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) mayor de 12; preferiblemente con índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) mayor de 22; más preferiblemente con índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) mayor de 32.

En una realización preferida, la combinación (C) comprende:

25 (I) la composición (C1) en forma de disolución oftálmica (colirio) que tiene la siguiente composición en % en peso de 500 g de peso total de la composición (C1):

Componente	% en p/p	Peso (g)
- Alginato de magnesio	0,20	1
- Ácido hialurónico	0,15	0,75
- Extracto glicérico de té verde (<i>Camellia sinensis</i>)	1,00	5
y, opcionalmente, aditivos/excipientes tales como:		
- Tetraborato sódico	0,20	1
- Ácido bórico	0,70	3,5
- Cloruro sódico	0,24	1,2
- Agua	97,51	487,55; y

(II) la composición (C2) que tiene la siguiente fórmula por 100 g de (C2):

Componente	% en p/p	Peso (g)
- Sorbitol:	0,4	40
- Alginato de magnesio:	0,17	17
- Manitol:	0,14	14
- Fosfato de calcio dibásico anhidro:	0,05	5
- Bicarbonato de potasio:	0,05	5

Componente	% en p/p	Peso (g)
- Sabor:	0,05	5
- Dióxido de silicio:	0,04	4
- Almidón de maíz:	0,044	4,4
- Simeticona:	0,035	3,5
Estearato de magnesio vegetal	0,02	2
- Sucralosa:	0,001	0,1

Además, un objeto de la presente invención es un kit que comprende dicha combinación (C) para su uso según las reivindicaciones adjuntas, en donde dicho kit comprende al menos una carcasa en donde se recibe la composición (C1) en forma de colirio y en donde se recibe la composición (C2) en forma de comprimido.

- 5 Preferiblemente, el kit comprende o, alternativamente, consiste en un envase secundario que recibe la composición (C1) y la composición (C2). Más preferiblemente, la composición (C1) y la composición (C2) se reciben cada una en un envase primario separado - directamente en contacto con la composición (C1) y con la composición (C2) - recibiendo los dos envases primarios en el envase secundario.

- 10 Según una realización, el kit comprende una única carcasa en donde se recibe la composición (C1) en forma de colirio y en donde se recibe la composición (C2) en forma de comprimido, preferiblemente en donde se reciben los dos envases.

Según otro modo de realización, el kit comprende:

- una primera carcasa en donde se recibe la composición (C1) en colirio, preferiblemente el envase primario de la composición (C1);

- 15 - una segunda carcasa, separada de dicha primera carcasa, en donde se recibe la composición (C2) en forma de comprimido, preferiblemente el envase primario de la composición (C2).

- 20 A menos que se especifique lo contrario, la indicación de que una composición "comprende" uno o más componentes significa que otros componentes además del uno, o los unos, indicados específicamente, están presentes incluso aunque no estén necesariamente indicados, lo que significa que la composición también puede contener exclusivamente dichos componentes, y la indicación de que una composición "consiste" en componentes determinados significa que se excluye la presencia de otra composición.

En la presente invención, la expresión "tratamiento" de un síntoma o enfermedad se usa para indicar la terapia destinada a restaurar las condiciones de salud de un sujeto, mantener las condiciones actuales y/o prevenir el deterioro de dichas condiciones de salud.

- 25 En la presente invención, la expresión "prevención" de una enfermedad se usa para indicar una terapia destinada a impedir la aparición de dicho síntoma o enfermedad en un sujeto, que incluye, pero no exclusivamente, la complicación o efecto de una enfermedad preexistente.

A menos que se indique lo contrario, en la presente invención, se considerará que los porcentajes y cantidades de un componente en una mezcla se refieren al peso de dicho componente con respecto al peso total de la mezcla.

- 30 A menos que se indique lo contrario, en la presente invención, en lo que respecta a los intervalos de valor de valores numéricos para una característica dada, la indicación "de X a Y" comprende las extremidades, es decir, X e Y, así como todos los valores numéricos intermedios posibles.

- 35 La expresión "dispositivo médico" en el contexto de la presente invención se usa según el significado establecido por el Decreto legislativo Italiano n.º 46, fechado el 24 de febrero de 1997, correspondiente a la definición proporcionada por la Organización mundial de la salud y disponible en http://www.who.int/medical_devices/full_definition/en/, es decir, indica una sustancia u otro producto, usado solo o en combinación, diseñado por el fabricante para usarse en seres humanos con fines de diagnóstico, prevención, control, terapia o atenuación de enfermedades, no ejerciendo el producto la acción principal, en o sobre el cuerpo humano, para el que se diseña, ni con medios farmacológicos o inmunológicos ni por medio de un proceso metabólico, sino que la función del mismo puede ayudarse por dichos medios.

Tanto las mezclas como las composiciones objeto de la presente invención se preparan usando técnicas, métodos y equipo conocidos por el experto en la técnica.

Ventajas

- 5 Se observó que a través de la combinación según la invención es posible obtener un efecto sinérgico de la composición (C1) con la composición (C2) para el tratamiento preventivo y/o curativo de síntomas o enfermedades directa o indirectamente relacionadas con o derivadas de reflujo extraesofágico o reflujo laringofaríngeo o, generalmente, del reflujo del contenido gástrico o vapores gástricos ácidos del estómago en al menos un área extraesofágica, en sujetos que padecen reflujo gastroesofágico o en sujetos que no padecen reflujo gastroesofágico, preferiblemente en sujetos que padecen reflujo gastroesofágico.

Parte experimental

- 10 Los siguientes ejemplos proporcionan realizaciones prácticas de la invención, sin limitar el alcance de protección de la misma de ninguna manera en absoluto.

Composición 1, disolución oftálmica (colirio) que comprende en % en peso por 500 g de peso total:

Componente	% en p/p	Peso (g)
- Alginato de magnesio	0,20	1
- Ácido hialurónico	0,15	0,75
- Extracto glicérico de té verde (<i>Camellia sinensis</i>)	1,00	5
y, opcionalmente, aditivos/excipientes tales como:		
Tetraborato sódico	0,20	1
Ácido bórico	0,70	3,5
Cloruro sódico	0,24	1,2
Agua	97,51	487,55

Composición 2, para administración oral (comprimido) que tiene la siguiente fórmula para 100 g:

Componente	% en p/p	Peso (g)
- Sorbitol:	0,4	40
- Alginato de magnesio:	0,17	17
- Manitol:	0,14	14
- Fosfato de calcio dibásico anhidro:	0,05	5
- Bicarbonato de potasio:	0,05	5
- Sabor:	0,05	5
- Dióxido de silicio:	0,04	4
- Almidón de maíz:	0,044	4,4
- Simeticona:	0,035	3,5
Estearato de magnesio vegetal	0,02	2
- Sucralosa:	0,001	0,1

REIVINDICACIONES

1. Una combinación (C) que comprende:
 - (I) una composición (C1) en forma de colirio que comprende:
 - (i) una mezcla (M1) que comprende, o alternativamente, que consiste en:
 - 5 (i-a) un ácido algínico, o una sal del mismo,
 - (i-b) un ácido hialurónico, o una sal del mismo, y, opcionalmente,
 - (ii) al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente de calidad farmacéutica o alimentaria; y
 - (II) una composición (C2) en forma de comprimido que comprende:
 - (iii) una mezcla (M2) que comprende, o alternativamente, que consiste en:
 - 10 (iii-a) un ácido algínico o una sal del mismo de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo;
 - (iii-b) una sal de bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo y/o una sal de carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo;
 - (iii-c) una simeticona y/o dimeticona; y, opcionalmente,
 - (iv) al menos un aditivo tecnológico y/o al menos un excipiente de calidad farmacéutica o alimentaria;
 - 15 siendo dicha combinación (C) para su uso en un método para el tratamiento preventivo o curativo de síntomas o enfermedades del globo ocular y el área periocular, en donde dichos síntomas o enfermedades se refieren a, o derivan de, reflujo extraesofágico o reflujo laringofaríngeo (LPR) o del reflujo del contenido gástrico o de los vapores gástricos ácidos del estómago al interior de al menos un área extraesofágica.
 - 20 2. La combinación (C) para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento preventivo o curativo del síndrome de disfunción lagrimal (LDS) o síndrome de ojo seco, conjuntivitis de la conjuntiva, conjuntivitis de la córnea, inflamación ocular o inflamación periocular; en donde dichos síntomas o enfermedades se refieren a, o derivan de, reflujo extraesofágico o reflujo laringofaríngeo (LPR) o del reflujo del contenido gástrico o de los vapores gástricos ácidos del estómago en dicha al menos un área extraesofágica.
 - 25 3. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento en sujetos con índice de síntomas de reflujo (RSI) mayor de 13.
 - 30 4. La combinación (C) para su uso según las reivindicaciones 2 y 3, en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento en sujetos con un índice de síntomas de reflujo (RSI) mayor de 13 y un índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) mayor de 12; preferiblemente con un índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) mayor de 22; más preferiblemente con un índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) mayor de 32.
 - 35 5. La combinación (C) para su uso según la reivindicación 3 o 4, en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento preventivo o curativo de síntomas o enfermedades relacionadas con, o derivadas de, el síndrome de disfunción lagrimal (LDS) o el síndrome del ojo seco, y en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento en sujetos con índice de síntomas de reflujo (RSI) mayor de 13; preferiblemente en sujetos con índice de síntomas de reflujo (RSI) mayor de 13 e índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI) mayor de 12 o mayor de 22 o mayor de 32.
 - 40 6. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición (C1) se administra por vía tópica y en donde la composición (C2) se administra por vía enteral; preferiblemente en donde la composición (C1) se administra por vía tópica sobre la superficie del globo ocular y/o el área periocular y en donde la composición (C2) se administra por vía enteral; preferiblemente en donde la composición (C1) se administra por vía tópica sobre una superficie del globo ocular y/o el área periocular y en donde la composición (C2) se administra por vía oral.
 - 45 7. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento como coadyuvante para los procesos de reepitelización de al menos una mucosa en dicha al menos un área extraesofágica; preferiblemente la mucosa del globo ocular o la mucosa del área periocular.

8. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha combinación (C) es para su uso en un método para el tratamiento preventivo o curativo simultáneo de al menos un primer síntoma o enfermedad y de al menos un segundo síntoma o enfermedad, en donde dicho al menos un primer síntoma o enfermedad y dicho al menos un segundo síntoma o enfermedad se refieren a, o derivan de, reflujo extraesofágico o reflujo laringofaríngeo (LPR) o del reflujo del contenido gástrico o vapores gástricos ácidos del estómago en una región extraesofágica, en donde dicho al menos un primer síntoma o enfermedad es un síntoma o enfermedad manifestado en el globo ocular o el área periocular, y en donde dicho al menos un segundo síntoma o enfermedad no es un síntoma o enfermedad manifestado en el globo ocular o el área periocular.
9. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en dicha mezcla (M1) comprendida en dicha composición (C1):
- (i-a) está comprendido entre 0,05 % y 5 % en peso, preferiblemente comprendido entre 0,2 % y 2 % en peso, incluso más preferiblemente comprendido entre 0,4 % y 0,8 % en peso, con respecto al peso total de la composición (C1); y
 - (i-b) está comprendido entre 0,01 % y 1 % en peso, preferiblemente comprendido entre 0,05 % y 0,5 % en peso, incluso más preferiblemente comprendido entre 0,15 % y 0,30 % en peso, con respecto al peso total de la composición (C1).
10. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en dicha mezcla (M1) comprendida en dicha composición (C1):
- (i-a) es un ácido algínico o una sal del mismo que tiene un peso molecular medio comprendido entre 50 kDa y 800 kDa, preferiblemente comprendido entre 100 kDa y 600 kDa, incluso más preferiblemente comprendido entre 200 kDa y 400 kDa; y (i-a) es un ácido algínico o una sal del mismo obtenido de algas marinas; preferiblemente (i-a) es una sal de un ácido algínico, más preferiblemente (i-a) es alginato de magnesio; y/o
 - (i-b) es un ácido hialurónico lineal o ramificado que tiene un peso molecular medio comprendido entre 200 kDa y 5.000 kDa, preferiblemente comprendido entre 1.000 kDa y 3.000 kDa; más preferiblemente comprendido entre 1.500 kDa y 2.000 kDa; preferiblemente (i-b) es una sal de ácido hialurónico o, más preferiblemente (i-b) es hialuronato de sodio.
11. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mezcla (M1) comprende además al menos un tercer compuesto (i-c) seleccionado de entre el grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en:
- (i-c1) extracto de té verde (*Camellia sinensis*), preferiblemente extracto glicérico de té verde en una cantidad comprendida entre 0,1 % y 5 % en peso, más preferiblemente comprendida entre 0,5 % y 3,5 % en peso, incluso más preferiblemente comprendida entre 1 % y 2 % en peso, con respecto al peso de la composición (C1);
 - (i-c2) ácido rosmarínico o ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)-2R-[[3-(3,4-dihidroxifenil)prop-2E-enoil]oxi]propanoico, preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,01 % y 3 % en peso, más preferiblemente comprendida entre 0,1 % y 2 % en peso, incluso más preferiblemente comprendida entre 0,5 % y 1 % en peso, con respecto al peso de la composición (C1);
 - (i-c3) ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo, preferiblemente en una cantidad comprendida entre 0,05 % y 0,3 % en peso, más preferiblemente comprendida entre 0,1 % y 0,25 % en peso, incluso más preferiblemente comprendida entre 0,15 % y 0,20 % en peso, con respecto al peso de la composición (C1);
- y sus mezclas.
12. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en dicha mezcla (M2) comprendida en dicha composición (C2):
- (iii-a) está comprendido entre 20 % y 70 % en peso; preferiblemente comprendido entre 40 % y 60 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla (M2),
 - (iii-b) está comprendido entre 5 % y 30 % en peso; preferiblemente comprendido entre 10 % y 25 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla (M2), y
 - (iii-c) está comprendido entre 5 % y 30 % en peso; preferiblemente comprendido entre 10 % y 25 % en peso, con respecto al peso total de la mezcla (M2).
13. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en dicha mezcla (M2) comprendida en dicha composición (C2):
- (iii-a) es un ácido algínico o una sal del mismo de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo que tiene un peso molecular medio comprendido entre aproximadamente 50 KDa y aproximadamente 1000 KDa, preferiblemente comprendido entre aproximadamente 100 KDa y aproximadamente 800 KDa, más preferiblemente comprendido entre

- aproximadamente 200 KDa y aproximadamente 400 KDa; más preferiblemente tiene un peso molecular medio de aproximadamente 240 kDa o una unidad de masa atómica; y (iii-a) es un ácido alginico o una sal del mismo de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo obtenido de algas marinas; preferiblemente (iii-a) es una sal de ácido alginico, más preferiblemente dicha sal de ácido alginico se selecciona de entre el grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en: alginato sódico, alginato de potasio, alginato de calcio y alginato de magnesio, más preferiblemente (iii-a) es alginato de magnesio; y/o
- 5
- (iii-b) es una sal de bicarbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo seleccionado de entre el grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en: bicarbonato sódico, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio y bicarbonato de calcio, y/o una sal de carbonato de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo seleccionado de entre el grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en: carbonato sódico, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio; más preferiblemente (iii-b) es bicarbonato de potasio; y/o
- 10
- (iii-c) es una simeticona seleccionada de entre el grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en: simeticona 100, emulsión de simeticona al 30 %, emulsión de simeticona, antiespumante C100 (o C100F), antiespumante 30PD, antiespumante de simeticona PD30, antiespumante de simeticona 30 MG; y/o una dimeticona seleccionada de entre el grupo que comprende o, alternativamente, que consiste en: cetildimeticona, estearildimeticona, estearoxidimeticona, behenoxidimeticona y todos los polímeros que pertenecen al grupo de copolíoles de dimeticona.
- 15
14. La combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha mezcla (M1) comprende o, alternativamente, consiste en:
- 20
- (i-a) alginato de magnesio,
- (i-b) hialuronato sódico, y
- (i-c) extracto de té verde o *Camellia sinensis*; y
- en donde dicha mezcla (M2) comprende o, alternativamente, consiste en:
- (iii-a) alginato de magnesio;
- 25
- (iii-b) bicarbonato de potasio;
- (iii-c) simeticona y/o dimeticona.
15. Un kit que comprende la combinación (C) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho kit comprende al menos una carcasa en donde se recibe la composición (C1) en forma de colirio y en donde se recibe la composición (C2) en forma de comprimido;
- 30
- comprendiendo dicho kit preferiblemente:
- una primera carcasa en donde se recibe la composición (C1) en colirio;
- una segunda carcasa, separada de dicha primera carcasa, en donde se recibe la composición (C2) en forma de comprimido.