

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 953**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/736** (2006.01)

**A61K 36/28** (2006.01)

**A61K 36/68** (2006.01)

**A61P 1/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2018 PCT/EP2018/079570**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2019 WO19091812**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2018 E 18792405 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023 EP 3706764**

54 Título: **Composición para el tratamiento agudo y crónico del estreñimiento**

30 Prioridad:

**10.11.2017 IT 201700128680**

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

**06.05.2024**

73 Titular/es:

**NEILOS S.R.L. (100.0%)**

**Via Bagnulo, 95**

**80063 Piano di Sorrento (NA), IT**

72 Inventor/es:

**DI MAIO, UMBERTO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 967 953 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición para el tratamiento agudo y crónico del estreñimiento

5 La presente invención se refiere a una composición que contiene una asociación del extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium*, glucomanano y un extracto de *Matricaria chamomilla* para el tratamiento agudo y crónico del estreñimiento. La composición es particularmente eficaz gracias a la acción sinérgica de sus componentes.

Antecedentes de la invención

El estreñimiento es un trastorno gastrointestinal común que afecta aproximadamente al 28 % de la población del mundo occidental. Los estudios epidemiológicos demuestran que este problema se presenta principalmente en ancianos, niños y mujeres e interfiere profundamente con la calidad de vida de dichos sujetos.

10 En los últimos años, diversos estudios científicos se han centrado en buscar una definición adecuada del término estreñimiento en función de algunos parámetros tales como el peso y la consistencia de las heces, el tiempo de tránsito colónico y las dificultades de evacuación.

15 Las definiciones más importantes se refieren a alteraciones de los parámetros antes mencionados y el estreñimiento se define principalmente como una condición temporal o crónica en la que se produce un tránsito retardado de las heces en el intestino que conlleva evacuaciones poco frecuentes, difíciles o incompletas. Esta condición puede provocar dolor y distensión abdominal además de anorexia y vómitos y otros síntomas menos específicos tales como dolor de cabeza, halitosis, confusión, etc.

20 Las causas del estreñimiento son principalmente tres: estilo de vida (estreñimiento funcional), condición secundaria a otras enfermedades o inducida por el uso de algunos fármacos. Según los criterios más válidos, el estreñimiento funcional se define y diagnostica como la presencia de síntomas durante tres meses con un inicio de los mismos durante al menos seis meses. Los criterios diagnósticos más específicos son: esfuerzo durante al menos el 25 % de las evacuaciones, heces duras y granuladas durante al menos el 25 % de las evacuaciones, sensación de evacuación incompleta durante al menos el 25 % de las evacuaciones, sensación de bloqueo u obstrucción anal durante al menos el 25 % de las evacuaciones, el uso de maniobras manuales para facilitar al menos el 25 % de las evacuaciones, menos de tres evacuaciones por semana y raramente pérdida de heces. La fisiopatología del estreñimiento funcional, sin embargo, aún no está del todo clara, pero se cree que se debe principalmente a un tránsito colónico lento y/o a disfunciones del suelo pélvico. En cuanto al tránsito colónico, esta ralentización puede deberse a contracciones segmentarias excesivas o a una contracción reducida del colon distal.

30 Como se mencionó anteriormente, el estreñimiento también puede deberse al uso de algunos fármacos y en este caso se denomina estreñimiento iatrogénico. Principalmente, los analgésicos opioides pueden inducir alteraciones de la funcionalidad intestinal a través de su acción sobre el sistema nervioso central y principalmente sobre los receptores opioides presentes a nivel entérico. También los fármacos anticolinérgicos pueden inducir estreñimiento al bloquear los receptores de acetilcolina presentes a nivel intestinal. Además, los antidepresivos tricíclicos muestran el mismo mecanismo que los anticolinérgicos en cuanto a causar potencialmente estreñimiento. Los diuréticos, al reducir la absorción de agua durante la formación de las heces o inhibir la secreción, reducen la motilidad intestinal y pueden provocar hipopotasemia y estreñimiento. Otros fármacos que pueden provocar estreñimiento son los agentes antiparkinsonianos, los antihipertensivos, los inhibidores de MAG, los antipsicóticos, la colestiramina, etc.

40 Los tratamientos que se suelen realizar en sujetos que padecen este trastorno varían según la entidad y causa del estreñimiento. Inicialmente se prefiere un tratamiento conservador que incluya cambios en la dieta y el estilo de vida, entre los que sobre todo un mayor consumo de fibra. En particular, a este respecto se hace referencia a un consumo de unos 30 g al día para asegurar efectos beneficiosos y prevenir acontecimientos colaterales tales como dolor abdominal, flatulencias y diarrea.

Otra práctica común es la llamada biorretroalimentación que puede resultar útil para coordinar eficazmente la distensión del suelo pélvico y la relajación del esfínter anal para facilitar el paso de las heces.

45 Cuando una simple variación de los hábitos alimentarios no es suficiente, se recurre a la terapia farmacológica que incluye: laxantes formadores de masa y ablandadores de heces, laxantes estimulantes, laxantes osmóticos, procinéticos y en los casos más graves enemas.

50 Los laxantes formadores de masa tienen el mismo efecto que las fibras e incluyen, por ejemplo, metilcelulosa, psyllium y esterculia. Estos agentes absorben agua y aumentan la masa fecal promoviendo la frecuencia y consistencia de las heces.

El docusato, en cambio, es el principal agente utilizado para ablandar las heces y su mecanismo está vinculado a la capacidad de reducir la tensión superficial de las heces facilitando la entrada de agua. Los laxantes estimulantes incluyen plantas que contienen antraquinonas (sen, cáscara, aloe, frángula, ruibarbo, etc.), derivados de difenilamina (bisacodilo) y picosulfato de sodio.

El uso del mismo es muy común tanto en el estreñimiento agudo como en el crónico y está relacionado con la capacidad de aumentar la motilidad intestinal y la secreción de agua y electrolitos. El picosulfato de sodio se usa principalmente para la preparación de endoscopias u otro tipo de análisis.

5 Los laxantes osmóticos incluyen magnesio y sales de los mismos, azúcares poco absorbibles y preparaciones a base de polietilenglicol (PEG). Estos activos deberían representar el tratamiento de primera línea a seguir en caso de que el tratamiento con fibras u otros cambios en el estilo de vida no dieran los resultados esperados. El mecanismo de acción de los mismos está ligado a su capacidad para llegar al colon de forma inalterada estableciendo un gradiente osmótico que aumenta el volumen fecal y la peristalsis.

10 Los fármacos procinéticos son principalmente colinérgicos o agonistas del receptor 5-HT4 de serotonina o de otro tipo tal como eritromicina, domperidona y metoclopramida.

Los agonistas colinérgicos que más se recomiendan son el betanecol (25-50 mg 3 a 4 veces al día reduce el estreñimiento inducido por los antidepresivos tricíclicos) y la neostigmina, aunque no existen estudios científicos importantes que lo respalden.

15 Entre los agonistas del receptor 5-HT4 el principal es la prucaloprida que se recomienda si el uso de otro tipo de laxantes no ha conseguido el efecto deseado. El uso en dosis entre 1 y 2 mg aumenta la motilidad intestinal y disminuye el tiempo de tránsito colónico. El documento US2009304831 divulga una composición laxante a base de laxantes antranoides y que incluye otros componentes, entre otros, glucomanano en polvo, psyllium en polvo y un extracto de manzanilla.

20 Ahora se ha descubierto sorprendentemente que una asociación de un extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium*, glucomanano y un extracto de *Matricaria chamomilla* es particularmente eficaz en el tratamiento agudo y crónico del estreñimiento gracias a las acciones sinérgicas de sus componentes.

Descripción detallada de la invención

25 Por lo tanto un objeto de la presente invención es una composición que contiene una asociación de un extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium*, glucomanano y un extracto de *Matricaria chamomilla* útil para el tratamiento agudo y crónico del estreñimiento.

Los componentes de la asociación según la presente invención son todos componentes conocidos, ampliamente usados en terapia.

Extracto de una planta perteneciente al género *Plantago* (*Psyllium*)

30 Con el término "psyllium" se identifican comúnmente las plantas o las semillas de distintas plantas pertenecientes al género *Plantago* y a la familia de Plantaginaceae.

Este género comprende numerosas especies de plantas (por ejemplo *Plantago arenaria*, *Plantago indica*, *Plantago afra*, *Plantago lanceolata*, *Plantago major*, *Plantago media*) y en particular, las más reconocidas y cultivadas son las especies de *Plantago ovata* ("ispaghula") y *Plantago psyllium* a lo que se suele hacer referencia cuando se habla de psyllium.

35 La parte funcional de la planta está representada por las semillas de las que se obtiene el tegumento que las envuelve y que comúnmente se identifica con el nombre de cutícula (véase, por ejemplo, Informe de evaluación sobre *Plantago ovata* Forssk., de la EMA).

40 La cáscara de psyllium contiene grandes cantidades de hemicelulosa, mientras que la semilla está compuesta por un 35 % de fibras solubles y un 65 % de polisacáridos insolubles. El psyllium es considerado una fibra mucilaginosa porque es capaz de formar un gel en solución acuosa. Esta capacidad está relacionada con su papel dentro del endospermo de las semillas de las plantas, donde almacena agua evitando que se sequen.

45 Al psyllium se le atribuyen varias propiedades potencialmente útiles para tratar el estreñimiento: dicha fibra es capaz de aumentar el peso de la masa fecal y favorecer la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), particularmente importantes para el bienestar intestinal. El aumento de la masa fecal así como de la hidratación de las heces se debe a la capacidad de la fibra para tragarse en contacto con fluidos biológicos y llegar al ciego intestinal en forma intacta y altamente polimerizada. Además, mediante la fermentación parcial de las fibras de psyllium se producen SCFA, entre los que se encuentran acetato, propionato y butirato. El ácido butírico es particularmente importante para los enterocitos y, según estudios científicos, parece potencialmente valioso en casos de cáncer de colon y recto y colitis ulcerosa.

50 Por estas propiedades el psyllium ha sido evaluado como un remedio válido en casos de estreñimiento, incontinencia fecal, hemorroides, colitis ulcerosa, para reducir el apetito, dislipidemias y diabetes mellitus.

Sin embargo, su uso principal sigue siendo el relacionado con el estreñimiento, sobre el cual se han llevado a cabo varios estudios clínicos.

En particular, en un estudio realizado en 1997 por Voderholzer y colaboradores, el consumo de 15-30 g de psyllium al día aseguró una mejora o resolución de la sintomatología en pacientes que padecían estreñimiento crónico después de un período de 6 semanas. El estudio destaca cómo el psyllium es especialmente eficaz cuando no existe una condición patológica clara que provoque estreñimiento, mientras que resulta menos eficaz en pacientes con tránsito colónico lento o en pacientes con trastornos graves como rectocele, prolapsos internos, hiposensibilidad rectal o anismo.

También en estudios comparativos el psyllium ha mostrado buenos resultados en términos de eficacia, por ejemplo en un estudio comparativo con docusato de sodio (100 mg 2 veces al día) el psyllium (5-1 g dos veces al día) ha demostrado ser superior en pacientes con estreñimiento crónico idiopático. En particular, el estudio demostró que los pacientes tratados con un preparado a base de psyllium mostraron un mayor contenido de agua en las heces y una mejora general de los síntomas de estreñimiento, que fue más significativa a medida que aumentó el tiempo de tratamiento (la duración del tratamiento en el estudio fue de 2 semanas).

A la luz del amplio uso en el producto comercial y sobre la base de los buenos documentos científicos, un extracto de planta perteneciente al género *Plantago* puede considerarse un componente válido para la prevención, el tratamiento o la mejora del estreñimiento.

#### Glucomanano

El glucomanano es un polisacárido neutro producido por varias plantas donde desempeña un papel de suministro de energía y en algunos casos de soporte estructural. Este polisacárido está formado principalmente por residuos de manosa con glucosa como azúcar secundario y puede contener residuos acetilados y galactosa en cadenas laterales. Las características en términos de peso molecular y relación manosa/glucosa del glucomanano varían según el tipo de planta y el método de extracción. Principalmente la fuente más utilizada es el glucomanano obtenido del bulbo de *Amorphophallus konjac* que es una planta perteneciente a la familia Araceae. La harina obtenida del bulbo se usa convencionalmente como gelificante y espesante y también está permitida en la normativa europea como ingrediente alimentario (E425). De hecho, el glucomanano tiene una gran capacidad de hincharse cuando se hidrata.

Estos compuestos tales como el glucomanano suelen ser poco absorbidos a nivel intestinal y pueden representar una interesante fuente de fibra que favorece el equilibrio intestinal. El glucomanano es una fibra soluble que a diferencia de otras tales como la pectina y la goma guar se puede consumir en menor cantidad y no tiene olor ni sabor particular. El mecanismo de acción del glucomanano se debe a su capacidad para absorber grandes cantidades de agua aumentando los movimientos intestinales y la masa fecal, además al mismo tiempo es capaz de mejorar y mantener en su mejor estado la flora intestinal potenciando el crecimiento de lactobacilos y bifidobacterias e inhibiendo el crecimiento de microorganismos dañinos tales como *Clostridium*.

Varios estudios clínicos evaluaron la eficacia del consumo de glucomanano en niños y adultos comprobando su capacidad para mejorar la sintomatología de pacientes que padecen estreñimiento.

El estudio más amplio es un estudio multicéntrico llevado a cabo en Italia en 1991 en el que participaron 93 pacientes con estreñimiento crónico. El estudio se subdividió en una fase inicial que preveía el consumo de 1 g de glucomanano tres veces al día durante un mes, y una fase de mantenimiento que preveía el consumo de 1 g de glucomanano dos veces al día durante otro mes. Después del primer mes, todos los pacientes registraron una mejora estadísticamente significativa en todos los parámetros observados (número de deposiciones por semana y número de enemas). El glucomanano ha demostrado ser bien tolerado sin efectos secundarios significativos.

Otro estudio publicado en 2013 sobre 7 pacientes con una dieta baja en fibra proporcionó un período de 21 días con placebo, un período de adaptación de 7 días y 21 días de suplementación con glucomanano (1.5 g tres veces al día). La suplementación con glucomanano ha demostrado ser capaz de aumentar la frecuencia de defecación semanal de  $4.1 \pm 0.6$  a  $5.3 \pm 0.6$  (30 %) favoreciendo el movimiento intestinal. Además, el suplemento aumentó la cantidad de lactobacilos y bifidobacterias en las heces, reduciendo así la cantidad de clostridios.

En la literatura también están presentes algunos artículos relativos a la administración de glucomanano en niños.

En particular, en un artículo publicado en *Pediatrics* en 2004 el consumo de 100 mg/kg del principio activo (máximo 5 g al día) mejoró la frecuencia de las deposiciones, la consistencia de las heces, el dolor abdominal y en general el tratamiento del estreñimiento en comparación con el placebo.

Aunque se necesitan más estudios que lo respalden, el glucomanano parece ser una alternativa valiosa a otros tipos de fibras para ser utilizado como ingrediente activo dentro de una formulación para el tratamiento de la sintomatología del estreñimiento gracias a su capacidad de absorber grandes cantidades de agua y al mismo tiempo, tras la fermentación bacteriana, favorecen el pH colónico y la proliferación de bacterias beneficiosas para nuestro organismo.

#### Manzanilla

Con el término manzanilla se suele hacer referencia a dos géneros diferentes de plantas tales como son *chamaemelum* y *matricaria*, En particular, las especies *Chamaemelum nobile* (*Antemís nobilis*) se identifica como manzanilla romana

- 5 y la especie *Matricaria chamomilla* o *Matricaria recutita* se conoce como manzanilla alemana. La manzanilla representa una de las plantas más conocidas y se usa desde hace miles de años. Botánicamente la manzanilla es una planta anual perteneciente a la familia *Asteraceae* o *Compositae* con raíces delgadas que penetran el suelo. El tallo está poco ramificado y crece entre 10 y 80 cm. Las hojas son largas y estrechas y las flores se combinan en pequeños capullos con un olor muy agradable que lo caracteriza.
- La manzanilla representa una fuente muy importante de compuestos bioactivos pertenecientes a las clases de sesquiterpenos, flavonoides, cumarinas y poliacetilenos. Las cumarinas que están presentes son umbeliferon y herniarin. Los flavonoides que se encuentran en mayor concentración son la apigenina, la luteolina y la quercetina, mientras que los sesquiterpenos más abundantes son el chamazuleno y el alfa bisabolol.
- 10 A la manzanilla y en particular a los extractos de flores se les atribuyen varias propiedades beneficiosas, tales como actividad antiinflamatoria, espasmolítica, antioxidante y un papel protector en enfermedades a nivel respiratorio y gastrointestinal. En particular, los componentes flavonoides de los mismos y compuestos sesquiterpénicos son los principales responsables de dichos efectos.
- 15 En relación con la presente invención, la manzanilla es particularmente apropiada en el tratamiento de trastornos intestinales leves tales como hinchazón, flatulencia, dificultades de digestión, irritaciones gastrointestinales, espasmos que ocurren a menudo en personas con estreñimiento agudo o crónico o también después del uso de algunos fármacos para el estreñimiento que pueden provocarlos.
- 20 Este efecto está mediado por la acción antiinflamatoria, carminativa y antiespasmódica de sus componentes principalmente apigenina y otros flavonoides. Además, se ha informado en la literatura que la acción potencial de la apigenina a nivel de los receptores GABA puede contribuir a un efecto sedante apaciguador leve. También otras sustancias tales como el umbelliferón o los espiroéteres muestran actividad antiespasmódica y por tanto relajante. Tal como se indica en la monografía de la EMA sobre las flores de manzanilla, la indicación relativa al uso para trastornos gastrointestinales leves está vinculada al amplio uso tradicional y también a un estudio clínico realizado en pacientes con trastornos gastrointestinales de diversa gravedad.
- 25 Además, la eficacia potencial de la manzanilla para facilitar las evacuaciones en personas que sufren estreñimiento se evaluó en otro estudio clínico sobre pacientes con colon irritable. En este caso, el consumo de un producto a base de manzanilla durante 4 semanas aseguró una defecación normal en el 80 % de los pacientes con mejora de la consistencia de las heces.
- 30 La potencial acción beneficiosa de la manzanilla dentro de un producto para el mantenimiento en caso de estreñimiento crónico o en caso de una dieta baja en fibra, puede justificarse por su acción coadyuvante en trastornos que pueden coexistir con el estreñimiento tal como hinchazón, flatulencias o problemas digestivos de diversa magnitud. También la presencia de mucílagos puede resultar especialmente útil para calmar las paredes del aparato digestivo.
- Además, el buen perfil de seguridad de los extractos de manzanilla los hace muy adecuados también para la administración a niños y mujeres embarazadas.
- 35 En una realización preferida, la composición objeto de la presente invención contiene la asociación del extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium*, glucomanano y un extracto de *Matricaria chamomilla* en mezcla con un portador aceptable apropiado.
- 40 Los portadores aceptables apropiados son aquellos comúnmente conocidos para el experto en la técnica para la preparación de composiciones para administración oral tales como soluciones, suspensiones, polvos o granulados, comprimidos, cápsulas, pellas. A modo de ejemplo no limitante, dichos portadores aceptables pueden consistir en aglutinantes, diluyentes, lubricantes, deslizantes, desintegrantes, agentes solubilizantes (humectantes), estabilizadores, colorantes, agentes antiaglomerantes, emulsionantes, espesantes y agentes gelificantes, agentes de recubrimiento, humectantes, secuestrantes y edulcorantes.
- 45 Ejemplos concretos de diluyentes pueden ser: carbonato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón, lactosa y sacarosa; como los lubricantes usados principalmente son estearato de magnesio, ácido esteárico y estearilfumarato de sodio. Como deslizantes la sílice coloidal y el silicato de magnesio, como disgregantes las polivinilpirrolidonas reticuladas y el glicolato sódico de almidón, como agentes solubilizantes, tensioactivos tales como el TWEEN o el lauril sulfato sódico, y como estabilizantes pueden mencionarse toda clase de conservantes (ácido sórbico y derivados, ácido benzoico y derivados, parabenos), antioxidantes (ácido ascórbico y derivados, tocoferol) y agentes acidificantes (ácido fosfórico, ácido tartárico). Los espesantes y agentes gelificantes pueden ser carragenina, pectinas y almidones,
- 50 los agentes de recubrimiento incluyen, por ejemplo, ceras y derivados, los agentes antiaglomerantes incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio o magnesio, los humectantes incluyen, por ejemplo, sorbitol y manitol, los secuestrantes incluyen, por ejemplo, EDTA y derivados, los edulcorantes incluyen por ejemplo aspartamo y acesulfamo potásico.
- 55 La composición objeto de la presente invención es preferiblemente una composición líquida o sólida para uso oral, aún más preferiblemente una solución acuosa, una suspensión, un polvo o granulado, un comprimido, una cápsula, unas pellas.

La composición objeto de la presente invención puede ser un dispositivo médico, un complemento alimenticio, una composición nutracéutica, dietética y nutricional, un producto alimenticio, una bebida, un producto nutracéutico, un medicamento, un alimento medicado, una composición farmacéutica o un alimento para fines médicos especiales.

5 La composición objeto de la presente invención contiene el extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium*, glucomanano y un extracto de *Matricaria chamomilla*.

El extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium* está presente preferiblemente en una cantidad entre 50 mg y 10 g, preferiblemente entre 100 mg y 7000 mg, aún más preferiblemente entre 200 mg y 5000 mg.

El glucomanano está presente en una cantidad entre 50 mg y 10 g, preferiblemente entre 100 mg y 7000 mg, aún más preferiblemente entre 200 mg y 5000 mg.

10 El extracto de *Matricaria chamomilla* está presente en una cantidad entre 1 mg y 2000 mg, preferiblemente entre 10 mg y 1000 mg, aún más preferiblemente entre 30 mg y 700 mg.

15 Las composiciones objeto de la presente invención son particularmente eficaces en el tratamiento agudo o crónico del estreñimiento permitiendo obtener al mismo tiempo la regularidad del tránsito intestinal, aumento del peso y consistencia de las heces, disminución de síntomas tales como hinchazón, flatulencias y espasmos y la consecución de un bienestar intestinal general gracias a la acción sinérgica de sus componentes.

Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención es una composición que contiene la asociación del extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium*, glucomanano y un extracto de *Matricaria chamomilla* en mezcla con un portador aceptable apropiado para su uso en el tratamiento agudo y crónico del estreñimiento.

20 Sin estar ligados a una teoría específica, los inventores opinan que el efecto sinérgico de la asociación del extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium*, glucomanano y un extracto de *Matricaria chamomilla* según la presente invención, deriva de las siguientes actividades de los componentes de la asociación.

El extracto de *Plantago*, la hinchazón en contacto con fluidos biológicos, es capaz de aumentar el peso y mejorar la consistencia de las heces. Además favorece la producción de ácido butírico, especialmente importante para el bienestar de los enterocitos.

25 El glucomanano es una fibra soluble inodora e insípida que favorece la evacuación y potencia la proliferación de lactobacilos y bifidobacterias contrastando el desarrollo de bacterias nocivas.

La manzanilla, gracias a sus numerosos componentes, es un valioso coadyuvante para eliminar síntomas tales como hinchazón, flatulencias, dificultades digestivas y espasmos ejerciendo además un efecto lenitivo sobre las mucosas del sistema digestivo.

30 La eficacia de la composición objeto de la presente invención se evalúa con el siguiente protocolo experimental.

El estreñimiento se induce mediante la administración a animales (ratones y ratas, preferiblemente ratón) de compuestos tales como la loperamida (3 mg/Kg) que se une a los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  provocando una reducción de la contractilidad muscular a nivel intestinal y una reducción de las secreciones. Además dicho fármaco aumenta la absorción de agua y reduce la contracción de los esfínteres reduciendo la frecuencia de evacuación. También se pueden usar como modelo experimental de estreñimiento otros compuestos que inducen este tipo de efectos o variación en la dieta (tal como dietas ricas en fibra o con alto contenido en proteínas).

35 Después de la inducción del estreñimiento, las composiciones según la presente invención y las composiciones comparativas se administran por vía oral a animales en dosificaciones establecidas comparándolas con un grupo de control al que normalmente se le administra una solución salina o, sin embargo, una sustancia inerte. Para evaluar el potencial efecto laxante, se recolectan las heces de los animales todos los días durante un período de tiempo variable. A partir de las heces excretadas se determina el número, la consistencia en términos de peso y el contenido de agua (%), que se obtiene de la proporción entre el peso de las heces húmedas menos el peso de las heces secas dividido por el peso de las heces húmedas, todo multiplicado por cien.

40 Otra prueba que se puede realizar para evaluar la potencial acción laxante en términos de aumento de la motilidad intestinal es el estudio del tránsito intestinal que se suele realizar mediante la administración de carbón u otros compuestos similares a los animales tras la administración de loperamida. Sucesivamente a la inducción del estreñimiento, los animales se mantienen sin alimento en jaulas con mallas anchas para facilitar la caída de las heces.

45 Después de la administración (preferiblemente después de 30 minutos) de las composiciones según la presente invención, o de las composiciones comparativas, a los animales se les administra una suspensión (que contiene agentes tales como metilcelulosa o preferiblemente goma arábiga) de carbón (por ejemplo a 3-10 %). Después de unos 20-30 minutos se sacrifican los animales y el porcentaje de tránsito de carbón se obtiene de la siguiente ecuación: longitud total del intestino delgado - distancia recorrida por el carbón/longitud total del intestino delgado \*100

Además, se puede destacar el efecto sinérgico de la composición evaluando la propulsión en el colon distal después de seis días desde la administración de loperamida. Treinta minutos después de la administración de las muestras (o del control y del vehículo), se inserta una perla de vidrio de 3 mm a través del ano en el colon distal durante 2 cm. Para cada animal se evaluará el tiempo medio de expulsión (MET) de la perla de vidrio; un valor alto de MET indica una reducción elevada de la motilidad intestinal.

5 Usando los protocolos experimentales antes descritos, se demostró la acción laxante de la asociación del extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium*, glucomanano y un extracto de *Matricaria chamomilla*, según la presente invención, y de los componentes individuales de la asociación se evalúa para verificar el efecto sinérgico.

Ejemplos

10 A modo de ejemplo se proporcionan ahora algunos ejemplos no vinculantes de dosis diarias de componentes activos de las composiciones objeto de la presente invención.

Las dosis diarias deben administrarse en una forma de dosificación oral apropiada y dividirse en una o más unidades de dosificación.

Ejemplo 1 (polvo o granulado para uso oral)

Ingrediente activo	Cantidad por dosis diaria
<i>Plantago ovata</i>	4 g
Glucomanano	2 g
<i>Matricaria chamomilla</i>	100 mg

15

Ejemplo 2 (polvo o granulado para uso oral)

Ingrediente activo	Cantidad por dosis diaria
<i>Plantago psyllium</i>	4 g
Glucomanano	1 g
<i>Matricaria chamomilla</i>	200 mg

Ejemplo 3 (polvo o granulado para uso oral)

Ingrediente activo	Cantidad por dosis diaria
<i>Plantago ovata</i>	3.5 gramos
Glucomanano	1.5 gramos
<i>Matricaria chamomilla</i>	300 mg

20 Las formulaciones orales se preparan mediante técnicas convencionales tales como mezcla.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que consiste en un extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium*, glucomanano y un extracto de *Matricaria chamomilla* en mezcla con un portador aceptable apropiado.
2. Una composición según la reivindicación 1 en forma de una composición líquida o sólida para uso oral.
- 5 3. Una composición según la reivindicación 2 en forma de solución acuosa, suspensión, polvo o granulado, cápsula, comprimido, pellas.
- 10 4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el extracto de *Plantago ovata* o *Plantago psyllium* está presente en una cantidad entre 50 mg y 10 g, preferiblemente entre 100 mg y 7000 mg, aún más preferiblemente entre 200 mg y 5000 mg, el glucomanano está presente en una cantidad entre 50 mg y 10 g, preferiblemente entre 100 mg y 7000 mg, aún más preferiblemente entre 200 mg y 5000 mg, y el extracto de *Matricaria chamomilla* está presente en una cantidad entre 1 mg y 2000 g, preferiblemente entre 10 mg y 1000 mg, aún más preferiblemente entre 30 mg y 700 mg.
- 15 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la composición es un dispositivo médico, un complemento alimenticio, una composición nutracéutica, dietética y nutricional, un producto alimenticio, una bebida, un producto nutracéutico, un medicamento, un alimento medicado, una composición farmacéutica o un alimento para usos médicos especiales.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento agudo y crónico del estreñimiento.