(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 027 183**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2019 PCT/IB2019/055031**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019 WO19243991**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2019 E 19735644 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2025 EP 3806907**

(54) Título: **Composición para enfermedades gástricas y esofágicas**

(30) Prioridad:

18.06.2018 IT 201800006400

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2025

(73) Titular/es:

NEILOS S.R.L. (100.00%)
Via Bagnulo,95
80063 Piano di Sorrento (NA), IT

(72) Inventor/es:

DI MAIO, UMBERTO

(74) Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones:

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

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 enfermedades gástricas y esofágicas

SECTOR DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición para utilización oral que comprende un extracto de Tamarindus indica, ácido hialurónico y/o sus sales, y, como mínimo, un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno para el tratamiento de enfermedades gástricas y esofágicas, en particular el reflujo gastroesofágico. La presente invención se basa en la acción sinérgica de los principios activos mencionados anteriormente.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

El término "reflujo gastroesofágico" significa "el paso involuntario e inconsciente de parte del contenido gástrico al esófago, sin la participación de la musculatura gástrica y abdominal". El esófago es un canal largo que mide 25-30 cm de longitud y conecta la boca con el estómago, en el que es posible distinguir a lo largo de su longitud entre dos estructuras esfinterianas: la primera entre la hipofaringe y el esófago cervical (el esfínter esofágico superior o (EES)), y la segunda, el esfínter esofágico inferior (EEI), en la unión esofágica-gástrica. Este último es una zona de alta presión, que representa la estructura antirreflujo primaria, gracias a su ubicación entre la zona intratorácica de presión negativa y la zona intraabdominal de presión positiva. Por tanto, en condiciones normales, un aumento de la presión abdominal actúa sobre el EEI, impidiendo que retorne el material ingerido al esófago. En condiciones fisiológicas, el EEI está cerrado y se abre durante un período de aproximadamente 3-10 segundos después de la deglución.

Otras estructuras anatómicas, aparte del EEI, que ayudan a mantener la barrera antirreflujo son:
- el ángulo de His, ángulo agudo formado entre el esófago y el fondo gástrico;
- el ligamento frenoesofágico;
- el collar diafragmático, formado por partes del diafragma dispuestas como una bufanda alrededor del esófago, constriñéndolo durante la fase inspiratoria.

Numerosos factores se tienen en cuenta en la patogénesis de la enfermedad por reflujo gastroesofágico ERGE), por ejemplo:

1. Barrera antirreflujo insuficiente del esfínter esofágico inferior, cuyo propósito es impedir mecánicamente que los jugos gástricos pasen hacia atrás al esófago.
2. Retraso en el vaciado gástrico, debido a anomalías o cambios anatómicos: (i) anomalías anatómicas: estenosis del píloro (la región final del estómago, que regula el paso del contenido gástrico en el duodeno); (ii) alteraciones funcionales: alteraciones motoras del fundo (región responsable del vaciado de líquidos)
3. Mecanismo de depuración esofágica insuficiente, cuyo propósito es minimizar el contacto entre la mucosa esofágica y los jugos gástricos, implementado tanto a través peristaltismo esofágico como a través de la neutralización de residuos ácidos gracias a la saliva.
4. Hiperacidez gástrica.
5. Naturaleza agresiva del contenido gástrico, que vuelve al esófago debido a la acción del ácido clorhídrico.
6. Reflujo duodenogástrico con paso al estómago de secreciones pancreáticas-biliares, que, en el caso del reflujo gastroesofágico, puede dar lugar a lesiones más graves.

Otros factores de predisposición incluyen el tabaquismo, los hábitos alimentarios inadecuados (comidas abundantes, alimentos con alto contenido en grasas, cafeína), medicación, embarazo y obesidad pueden exacerbar la ERGE. La hernia de hiato (extensión de una parte del estómago al tórax a través de una abertura en el diafragma, denominada hiato esofágico) también suele ir acompañada de ERGE y puede contribuir a una exposición prolongada al contenido gastroduodenal. Generalmente, las paredes del hiato esofágico están bien adheridas al esófago, sin embargo, puede ocurrir que las estructuras que anclan la parte inferior del esófago pierdan tono, favoreciendo el ascenso de una pequeña parte del estómago al tórax.

Sin importar la causa, el contacto frecuente y repetido del contenido gástrico regurgitado con la mucosa esofágica tiene un efecto perjudicial sobre ella, que empeora cuanto mayor sea el tiempo de contacto y menor el pH del reflujo. La acción flogística persistente sobre la mucosa esofágica se vuelve responsable de la respuesta inflamatoria, que puede derivar en úlceras, estenosis y lo que se conoce como metaplasia columnar (o mucosa de Barrett, el mayor factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico). Los síntomas considerados típicos son los representados por la pirosis (descrita por el paciente como una sensación de ardor que comienza en el estómago o en la parte inferior del tórax y se extiende hasta el cuello) y la regurgitación (sensación de líquido con sabor amargo y ácido en la cavidad bucal), siendo la especificidad de estos síntomas para la ERGE del 89 % y del 95 %, respectivamente. Los síntomas que se presentan con frecuencia, pero que son menos específicos, incluyen odinofagia, disfagia, eructos, dolor epigástrico, distensión abdominal y dificultad digestiva. Algunos de estos síntomas caracterizan el diagnóstico

de dispepsia funcional, y se sabe que ±1 entre el 10 % y el 17 % de los pacientes que requieren intervención médica para la dispepsia padecen ERGE.

La ERGE es una de las afecciones patológicas que los gastroenterólogos atienden con mayor frecuencia.

Un estudio sobre la prevalencia de la enfermedad reveló que la ERGE tiene una prevalencia del 10-20 % en países occidentales, en comparación con tan solo el 5 % en Asia; en particular, el mayor número de casos se encuentra en América del norte, seguido del norte y el sur de Europa.

Estudios científicos han demostrado cómo los síntomas de la enfermedad tienen un fuerte impacto en la calidad de vida, ya que los síntomas persistentes de reflujo, incluso durante el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, se asocian con una reducción del bienestar físico y mental.

Al ser una enfermedad crónica, el tratamiento convencional casi siempre se administra durante un período de tiempo largo y, según la gravedad, consiste en cambios en el estilo de vida (eliminación del chocolate, la cafeína, el alcohol, el tabaco, pérdida de peso, etc.), medicación y cirugía. Las clases de fármacos que se utilizan actualmente para la ERGE incluyen: antiácidos, antagonistas del receptor de histamina H2, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y agentes procinéticos.

Los antiácidos son medicamentos de venta sin receta que ofrecen un alivio rápido de los síntomas de la enfermedad, pero no proporcionan un efecto curativo de la esofagitis erosiva. Estos medicamentos contienen carbonatos y bicarbonatos que reducen la acidez estomacal, reaccionando con el ácido clorhídrico y liberando dióxido de carbono.

Los fármacos antagonistas H2, tales como la ranitidina, la famotidina y la cimetidina, garantizan un alivio temporal de los síntomas, aunque tienen un inicio de acción más lento que el de los antiácidos. No se recomienda su utilización durante períodos de tiempo prolongados, ya que los pacientes pueden desarrollar tolerancia en una o dos semanas y, en cualquier caso, su efecto no es de carácter curativo.

Los fármacos IBP (pantoprazol, lansoprazol, omeprazol, etc.) representan, de hecho, el tratamiento estándar para las enfermedades por reflujo gastroesofágico, el número de recetas para dichos fármacos se ha duplicado en los últimos 10 años. Estas recetas suelen combinarse con las de fármacos antiinflamatorios, que pueden o no estar basados en esteroides. El mecanismo de acción de los IBP incluye el bloqueo de la bomba de protones en las células parietales del estómago; esta bomba de hidrógeno/potasio ATPasa determina la liberación de ácido clorhídrico en la luz del estómago. En comparación con los fármacos antagonistas H2, estos fármacos tienen una acción más rápida y, sobre todo, tienen un efecto curativo con respecto a las lesiones esofágicas. Los efectos secundarios que se encuentran principalmente en el tratamiento con IBP son náuseas, diarrea, cefalea, insomnio y reacciones anafilácticas.

Los agentes procinéticos, tales como la cisaprida o la metoclopramida, activan los receptores de serotonina o dopamina para aumentar el peristaltismo esofágico o gástrico. Estos fármacos tienen un inicio de acción lento, una duración corta y no tienen un efecto curativo sobre la enfermedad. Además, presentan diversos efectos secundarios, tales como temblores, discinesia, fatiga y un aumento de acontecimientos adversos de origen cardíaco, por lo que su utilización en el tratamiento de la ERGE es bastante limitada.

Además de los remedios farmacológicos convencionales, para el tratamiento sintomático de la ERGE también se utilizan alginatos. Los alginatos, tales como el alginato sódico, son polisacáridos naturales que, al entrar en contacto con el entorno gástrico, precipitan en pocos minutos para formar un gel de baja densidad. El cambio de pH provocado por los bicarbonatos y carbonatos, que también están casi siempre presentes en las formulaciones comerciales, libera dióxido de carbono, que queda atrapado en el gel de alginato, haciendo que flote sobre el contenido gástrico. El gel de alginato se forma en la parte del estómago cercana a la unión gastroesofágica, justo donde se desarrolla la bolsa ácida. De esta manera, bloquea o reduce significativamente el ascenso del ácido estomacal en el canal esofágico.

La Patente WO 2017/055909 A1 da a conocer una composición oral que comprende ácido hialurónico y poloxámero 407 para su utilización en el tratamiento del reflujo gastroesofágico.

El objetivo de la presente invención es dar a conocer una composición alternativa a las conocidas en el estado de la técnica anterior, útil en el tratamiento de enfermedades gástricas y esofágicas, en particular la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

La presente invención se basa en el descubrimiento e identificación de una nueva combinación de principios activos que han demostrado una acción sinérgica y mejorada de los diversos componentes de la combinación que conforma el objeto de la presente invención.

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden o consisten en una mezcla de ácido hialurónico, un extracto de Tamarindus indica y un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno. La presente invención también se refiere a dichas composiciones para su utilización en el tratamiento de enfermedades gástricas y esofágicas, en particular en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La presente invención proporciona las siguientes ventajas en una sola composición:

- El ácido hialurónico proporciona un componente esencial de la matriz extracelular de importancia esencial en los procesos de reparación y tiene la capacidad de promover el recambio celular y de reparar el daño de la mucosa causado por la enfermedad gástrica.
- El extracto de Tamarindus indica, gracias a su contenido de polisacáridos, es capaz de adherirse a las mucosas con un efecto hidratante y calmante;
- Los polímeros que pertenecen a la clase de poloxámeros solos o en combinación son capaces de formar un gel a temperaturas cercanas a las que se encuentran en el cuerpo, promoviendo la adhesión de la formulación a las mucosas esofágica, gástrica e intestinal, asegurando un período prolongado de contacto de los otros principios activos funcionales.

Otras ventajas y características de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención describe una composición que comprende ácido hialurónico y/o sus sales, un extracto de Tamarindus indica y, como mínimo, un poloxámero como principios activos principales.

El ácido hialurónico es un componente importante del líquido sinovial y de la matriz extracelular. Químicamente, es un polímero natural formado a partir de residuos alternos de ácido glucurónico y N-acetil-D-glucosamina y pertenece a la clase de sustancias conocidas como glucosaminoglicanos (GAG). Dentro de esta clase de compuestos, es el compuesto que tiene la estructura más simple y es el único unido de forma no covalente a una proteína y un núcleo no sulfatado. Los fibroblastos son las células principales que liberan ácido hialurónico en la matriz extracelular.

El ácido hialurónico participa en procesos fisiológicos importantes: reparación y regeneración de heridas, y morfogénesis y organización estructural de la propia matriz. La función biológica del ácido hialurónico está estrechamente ligada a sus propiedades hidrófilas e hidrodinámicas, que le permiten retener agua y, de este modo, desempeñar un importante papel estructural en las células.

Su masa molar puede ser de hasta 107 Da y, gracias a sus propiedades viscoelásticas y reológicas, es un componente interesante para su utilización en diversas aplicaciones médicas. El ácido hialurónico se puede utilizar con un peso molecular alto o bajo. El término “ácido hialurónico de alto peso molecular” describe un ácido hialurónico que tiene un peso molecular entre 1,0 millón de Daltons y aproximadamente 4,0 MDa. Por ejemplo, un ácido hialurónico de alto peso molecular podría tener un peso molecular de aproximadamente 2,0 MDa. En otro ejemplo, puede tener un peso molecular de aproximadamente 2,8 MDa. El término “ácido hialurónico de bajo peso molecular” describe un ácido hialurónico que tiene un peso molecular inferior a aproximadamente 1,0 MDa. El ácido hialurónico de bajo peso molecular puede tener un peso molecular entre aproximadamente 200.000 Da (0,2 MDa) y menos de aproximadamente 1,0 MDa, por ejemplo, entre aproximadamente 300.000 Da (0,3 MDa) y aproximadamente 750.000 (0,75 MDa).

La aplicación tópica de ácido hialurónico, por ejemplo, permite tratar úlceras de la mucosa bucal con una rápida remisión de los síntomas gracias a sus conocidas propiedades antiinflamatorias.

Se utiliza en pacientes con osteoartritis de la rodilla mediante inyección intraarticular, sin embargo, debido a su acción lubricante, también se utiliza en preparaciones oftálmicas, principalmente en forma de gotas, para administración ocular para el síndrome del ojo seco.

En relación con la presente invención, el ácido hialurónico es particularmente interesante debido a su acción protectora, hidratante y calmante sobre las mucosas del tracto gastroesofágico. Además, su acción antiinflamatoria local permite un alivio rápido de los síntomas asociados con la acidez estomacal causada por el contacto de los tejidos con el ácido clorhídrico. La capacidad del compuesto para actuar sobre las prostaglandinas, las metaloproteínas y otros mediadores de la inflamación es conocida en la literatura. El ácido hialurónico y sus sales son principios bioactivos válidos para la preparación de productos farmacéuticos, nutracéuticos y dermocosméticos, o dispositivos médicos para el tratamiento del reflujo gastroesofágico gracias a la acción hidratante, protectora y regeneradora en los tejidos de la mucosa gastrointestinal.

El tamarindo (*Tamarindus indica*) es un árbol perenne que crece hasta 24 metros de altura y 7 metros de circunferencia con flores amarillas y rosas. Requiere un clima seco para crecer y, de hecho, está muy extendido en África, desde Senegal hasta Sudán, en Etiopía, Mozambique, Madagascar, etc. Todas las partes de la planta (raíces, tronco, fruto, hojas) tienen un gran valor nutricional. Por lo tanto, pueden utilizarse en forma de extractos de raíces, tronco, fruto, semillas, hojas o mezclas de los mismos.

En las composiciones de la presente invención, pueden utilizarse extractos de tamarindo en forma de extractos secos o hidroalcohólicos, por ejemplo, disponibles en el mercado u obtenidos mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Según la Organización Mundial de la Salud, el fruto de la planta es una fuente ideal de todos los aminoácidos esenciales, con excepción del triptófano. Las semillas también tienen un valor nutricional comparable y representan una importante fuente de proteínas en países donde existe una desnutrición generalizada. Las utilizaciones de la planta son múltiples: como laxante (en particular los frutos, debido a su alto contenido en ácido málico y tartárico), como relajante del músculo liso (el fruto, debido a su acción bloqueadora de los canales de calcio), como antimicrobiano, antioxidante, antidiabético, antiinflamatorio, etc.

En particular, las semillas de tamarindo son ricas en polisacáridos, entre los que se incluyen las moléculas de xiloglucano formadas por un esqueleto lineal de β-1-4 glucanos con ramificaciones laterales cortas que pueden contener otros azúcares, tales como arabinosa y fucosa, cambiando así el nombre respectivamente a arabino xiloglucanos y fucogalacto xiloglucanos. Las semillas de tamarindo, gracias a su alto contenido en polisacáridos, pueden utilizarse en cremas para la piel y en gotas u otras preparaciones oftálmicas, gracias a su capacidad mucoadhesiva. En relación con la presente invención, los extractos de tamarindo, y en particular las fracciones ricas en polisacáridos pueden utilizarse en el tratamiento de patologías, tales como el reflujo gastroesofágico. De hecho, tras su administración por vía oral, los polisacáridos de tamarindo, debido a sus pronunciadas propiedades mucoadhesivas, pueden recubrir las paredes del tracto gastrointestinal, protegiéndolo de la acción ácida y proporcionando un efecto calmante y emoliente.

El término “poloxámero” se refiere a una serie de polímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. En particular, se refiere a copolímeros tribloque con la siguiente fórmula estructural a modo de ejemplo:

$$HO\text{-}(CH_2\text{-}CH_2\text{-}O)a\text{-}(CH_2\text{-}CH(CH_3)\text{-}O)b\text{-}(CH_2\text{-}CH_2\text{-}O)a\text{-}H$$

Todos los compuestos que pertenecen a esta clase tienen estructuras moleculares similares, también indicadas por el acrónimo PEG-PPG-PEG, con diferencias en el peso molecular y en la composición de los bloques de polioxietileno (a) y los bloques de polioxipropileno (b).

Entre estos polímeros, los más comúnmente utilizados son el poloxámero 188 (en el que a = 80 y b = 27), con un peso molecular entre 7.680-9.510 Da y el poloxámero 407 (a = 101 y b = 56) con un peso molecular que varía de 9.840 a 14.600 Da. Dichos polímeros disfrutan de una amplia utilización en preparaciones farmacéuticas, tales como tensoactivos, emulsionantes, solubilizantes, dispersantes y potenciadores de la absorción. Entre los nombres comerciales de estos productos se incluyen Pluronic, Synperonic, Kolliphor.

También se pueden utilizar otros poloxámeros, seleccionados entre el grupo de poloxámero 101, poloxámero 105, benzoato de poloxámero 105, poloxámero 108, poloxámero 122, poloxámero 123, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, dibenzoato de poloxámero 182, poloxámero 183, poloxámero 184, poloxámero 185, poloxámero 188, poloxámero 212, poloxámero 215, poloxámero 217, poloxámero 231, poloxámero 234, poloxámero 235, poloxámero 237, poloxámero 238, poloxámero 282, poloxámero 284, poloxámero 288, poloxámero 331, poloxámero 333, poloxámero 334, poloxámero 335, poloxámero 338, poloxámero 401, poloxámero 402, poloxámero 403 y poloxámero 407, o mezclas de los mismos.

Así, estos son excipientes funcionales, ya que desempeñan un papel fundamental en las formulaciones. Una de las propiedades más interesantes de dichos polímeros es su capacidad de transición sol-gel en función de la temperatura. Se ha demostrado que la composición del polímero influye en la solubilidad y la temperatura de transición sol-gel en soluciones acuosas: la solubilidad en agua del bloque de polioxietileno aumenta en un intervalo de temperatura de 0 a 100 ºC, mientras que la solubilidad del bloque de polioxipropileno disminuye a temperaturas superiores a 15 ºC. El mecanismo de gelificación se basa en la solubilidad del bloque de polioxipropileno. Un aumento de temperatura por encima de la temperatura de micelización conduce a la agregación de la parte central (de polioxipropileno) del polímero, con la consiguiente formación de micelas que tienen un núcleo de polioxipropileno y cadenas laterales de polioxietileno. Un aumento adicional de temperatura conduce a la gelificación de las micelas. Esto es el resultado del empaquetamiento de las estructuras micelares.

El poloxámero 407 forma soluciones acuosas con una temperatura de transición sol-gel de aproximadamente 25 ºC, mientras que las soluciones de poloxámero 188 tienen una temperatura de transición sol-gel superior a 40 ºC. Mediante la preparación de soluciones acuosas de mezclas de ambos polímeros, es posible tener la

gelificación a temperaturas intermedias.

Por lo tanto, los poloxámeros poseen propiedades mucoadhesivas interesantes, que tienen una importancia particular desde el punto de vista técnico y que pueden resultar especialmente ventajosas para la presente invención. Específicamente, la utilización de un poloxámero o una mezcla del mismo permite la adhesión de la formulación a las mucosas de los tractos esofágico, gástrico e intestinal, impidiendo el contacto con el material producido como resultado del reflujo gástrico y que causa daño a las mucosas. Además, su capacidad mucoadhesiva asegura un contacto prolongado de la formulación y, por lo tanto, de los principios activos funcionales para aumentar la eficacia y la fiabilidad.

Los inventores de la presente invención observaron la mejor acción sinérgica entre los diversos principios activos en las siguientes concentraciones:

- el extracto de Tamarindus indica en una cantidad en peso entre 10 mg y 5000 mg;
- ácido hialurónico y/o sus sales presentes en una concentración en peso entre 1 mg y 2000 mg;
- poloxámero presente en una cantidad en peso entre 1 y 2000 mg.

Las composiciones según la presente invención se pueden formular en cualquier forma y para cualquier procedimiento de administración, y pueden combinarse con cualquier otro componente de diversas maneras, pero preferentemente se formulan para la utilización oral, por ejemplo, en forma de cápsulas, cápsulas blandas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos, soluciones, suspensiones, geles, jarabes o elixires. Dichos excipientes se pueden seleccionar, por ejemplo, entre los conocidos de forma rutinaria en la técnica, e incluyen, sin que esta lista sea limitativa: a) vehículos, por ejemplo, citrato de sodio y fosfato de calcio; b) cargas, tales como amida, lactosa, celulosa microcristalina, sacarosa, glucosa, manitol y sílice coloidal; c) humectantes, tales como glicerol; d) disgregantes, tales como alginatos, carbonato de calcio, amidas, derivados de amida, de celulosa y de polivinilpirrolidona, silicatos y carbonato de sodio; e) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, derivados poliméricos de celulosa, derivados de amida; f) retardantes, tales como parafina, polímeros de celulosa, ésteres de ácidos grasos; g) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; h) agentes humectantes y surfactantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; i) adsorbentes, tales como bentonita y arcillas de caolín, k) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol, lauril éter sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio; j) agentes de deslizamiento, tales como talco, sílice coloidal.

Las formas farmacéuticas sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas, gelatinas, píldoras y gránulos, se pueden recubrir mediante recubrimientos del tipo entérico o gástrico o de otros tipos conocidos en la técnica anterior. Pueden contener agentes opacificantes y ser de un tipo que permita la liberación de los principios activos solo o preferentemente en una sección específica del intestino, posiblemente de forma retardada. Las sustancias que permiten dicha utilización retardada incluyen, pero sin limitación a los mismos, polímeros y ceras.

Las cápsulas blandas pueden contener los principios activos antioxidantes en forma líquida, solos o en soluciones, suspensiones o emulsiones de los principios activos en un disolvente líquido. Las cápsulas blandas se caracterizan por una envoltura cualitativamente similar a la de las cápsulas duras, pero más gruesa y blanda.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral son, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones preparadas o extemporáneas, jarabes y elixires. Los excipientes adecuados para las formulaciones según la presente invención en forma líquida para su utilización oral incluyen, pero sin limitación a los mismos, diluyentes, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes seleccionados entre etil alcopropilenglicol, glicerol, polietilenglicol y ésteres de sorbitol. Estas formulaciones también pueden contener edulcorantes y saborizantes.

Las composiciones serán, por ejemplo, un dispositivo médico, un complemento alimenticio, una composición nutracéutica, dietética y nutricional, un alimento, una bebida, un producto nutracéutico, un medicamento, un alimento medicinal, un alimento para fines médicos especiales o un alimento. Las composiciones estarán destinadas principalmente para su utilización en seres humanos, pero también se podrían utilizar en animales.

La combinación de los principios activos mencionados anteriormente puede utilizarse formulada en una sola composición, según las diversas realizaciones descritas anteriormente, o en un kit que contenga los diversos ingredientes por separado, por ejemplo, en composiciones individuales, tales como cápsulas o píldoras para la administración secuencial o concomitante de los diversos ingredientes.

Las composiciones y los kits descritos anteriormente se pueden utilizar/administrar/consumir para el tratamiento de enfermedades gástricas o esofágicas, en particular para el reflujo gastroesofágico.

EJEMPLOS

A continuación, se presentan algunos ejemplos no limitativos de las dosis diarias de la combinación de principios activos utilizados en las composiciones de la presente invención.

EJEMPLO 1

Principio activo	Dosis diaria
Tamarindus indica e.s.	100 mg
Ácido hialurónico	10 mg
Poloxámero 407	20 mg

EJEMPLO 2

Principio activo	Dosis diaria
Tamarindus indica e.s.	200 mg
Ácido hialurónico	50 mg
Poloxámero 407	10 mg
Poloxámero 188	10 mg

EJEMPLO 3

Principio activo	Dosis diaria
Tamarindus indica e.s.	50 mg
Ácido hialurónico	10 mg
Poloxámero 407	50 mg

EJEMPLO 4

Principio activo	Dosis diaria
Tamarindus indica e.s.	150 mg
Ácido hialurónico	100 mg
Poloxámero 407	25 mg
Poloxámero 188	25 mg

Datos experimentales

Los autores de la presente invención encontraron que la administración simultánea de los principios activos seleccionados por ellos proporciona un tratamiento más eficaz del reflujo gastroesofágico en individuos que lo necesitan, en comparación con una terapia en la que los principios activos se administran por separado.

La acción sinérgica de los componentes individuales se evaluó mediante procedimientos *in vitro* o *in vivo*.

Las pruebas *in vitro* incluyen, por ejemplo, el estudio de la viscosidad como una función de la temperatura u otros parámetros aplicables capaces de demostrar cualquier tipo de efecto mejorado atribuido a la sinergia de los tres componentes.

La actividad sinérgica de los componentes se puede evaluar *in vitro* mediante pruebas de mucoadhesión realizadas en células (por ejemplo, en células epiteliales de la mucosa yugal) o mediante otros procedimientos validados (por ejemplo, plano inclinado con mucina).

Los procedimientos *in vivo* utilizados para evaluar el efecto antirreflujo de la formulación en comparación con componentes individuales son: vaciado gástrico, y/o esofagitis por reflujo, y/o secreción gástrica y/o úlcera gástrica. Dichos parámetros se evalúan tras la administración a animales de los componentes individuales y su combinación.

El vaciado gástrico se realizó en ratones o ratas a los que se les había administrado una suspensión de rojo de fenol en carboximetilcelulosa. Después de aproximadamente 20 minutos, los animales fueron sacrificados en una atmósfera saturada de CO_2 y se les extrajo el estómago y se colocó en un tubo con solución fisiológica. Se añadió NaOH a cada tubo para alcanzar la máxima intensidad de color. A continuación, se realizaron análisis espectrofotométricos (560 nm) y se calculó el porcentaje de vaciado gástrico mediante la siguiente fórmula:

100 x (1-[cantidad de rojo de fenol presente en el estómago después de 20 minutos)/(cantidad de rojo de fenol presente en el estómago en el tiempo 0])

Se indujeron esofagitis por reflujo y secreción gástrica, con los animales teniendo libre acceso a agua con ayuno durante 24 horas; a continuación, los animales se anestesiaron, se les abrió el abdomen y se ató el píloro. Después de aproximadamente 4 horas después del procedimiento quirúrgico, los ratones se sacrificaron en una atmósfera saturada de CO_2 y se extrajo el estómago y el esófago con el fin de evaluar: el daño esofágico y gástrico macroscópico, el grado de inflamación esofágica y gástrica (actividad de mieloperoxidasa), el volumen del contenido gástrico, el pH y la acidez total. Se utilizó formalina como fármaco de referencia administrado a una dosis de 40 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Composición para utilización oral que comprende un extracto de Tamarindus indica, ácido hialurónico y/o sus sales, y, como mínimo, un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno.

2. Composición, según la reivindicación 1, en la que dicho copolímero es un poloxámero.

3. Composición, según la reivindicación 2, en la que dicho poloxámero se selecciona entre el grupo de poloxámero 101, poloxámero 105, benzoato de poloxámero 105, poloxámero 108, poloxámero 122, poloxámero 123, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, dibenzoato de poloxámero 182, poloxámero 183, poloxámero 184, poloxámero 185, poloxámero 188, poloxámero 212, poloxámero 215, poloxámero 217, poloxámero 231, poloxámero 234, poloxámero 235, poloxámero 237, poloxámero 238, poloxámero 282, poloxámero 284, poloxámero 288, poloxámero 331, poloxámero 333, poloxámero 334, poloxámero 335, poloxámero 338, poloxámero 401, poloxámero 402, poloxámero 403 y poloxámero 407 o su mezcla.

4. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho polímero es el copolímero poloxámero 188 y/o el poloxámero 407.

5. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en una forma seleccionada entre cápsula, cápsula blanda, comprimido, píldora, polvo, gránulo, emulsión, solución, suspensión, gel, jarabe.

6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que

- el extracto de Tamarindus indica se encuentra en una concentración en peso de 10 mg a 5000 mg, preferentemente de 10 a 600 mg; y/o
- el ácido hialurónico y/o sus sales se encuentran en una concentración en peso de 1 mg a 2000 mg, preferentemente de 10 a 600 mg; y/o
- el copolímero está en una concentración en peso entre 1 y 2000 mg, preferentemente entre 10 y 500 mg.

7. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición es un dispositivo médico, un complemento alimenticio, una composición nutracéutica, dietética y nutricional, un alimento, una bebida, un producto nutracéutico, un medicamento, un alimento medicinal o un alimento para fines médicos especiales.

8. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en el tratamiento de enfermedades gástricas y esofágicas.

9. Composición para su utilización, según la reivindicación 8, en la que dicha patología es el reflujo gastroesofágico.

10. Kit que comprende un extracto de Tamarindus indica, ácido hialurónico y/o sus sales y, como mínimo, un poloxámero.