

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 876 331**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/722** (2006.01)  
**A61K 31/732** (2006.01)  
**A61K 31/205** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2016 PCT/IB2016/056585**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2017 WO17077459**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2016 E 16812850 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.03.2021 EP 3370700**

54 Título: **Composición de gel oral que comprende quitosano, pectina, L-carnitina y N-acetilcisteína**

30 Prioridad:

**03.11.2015 IT UB20154846**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.11.2021**

73 Titular/es:

**LABOMAR S.P.A. (100.0%)**  
**Vía Nazario Sauro 35/I**  
**31036 Istrana (TV), IT**

72 Inventor/es:

**FRATTER, ANDREA y**  
**BERTIN, WALTER**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 876 331 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 de gel oral que comprende quitosano, pectina, L-carnitina y N-acetilcisteína

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición oral en forma de gel que comprende quitosano, pectina con un alto grado de metoxilación, una sustancia azucarada, L-carnitina y N-acetilcisteína de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, para uso como complemento alimenticio o como medicamento.

10

## TÉCNICA ANTERIOR

La gastritis es una inflamación aguda o crónica de etiología multifactorial que afecta a la pared estomacal a nivel de la mucosa gástrica, con aparición de dolor o malestar en la parte superior del abdomen.

15

El ácido clorhídrico y la pepsina, agentes producidos fisiológicamente dentro del lumen gástrico por las células parietales, son responsables de la irritación gástrica en la base de la respuesta inflamatoria mediada por células estomacales.

20

En condiciones fisiológicas, el epitelio gástrico está recubierto con una barrera física que consiste en mucosa-polisacáridos, destinada a proteger la pared gástrica interna de la acción perjudicial del ácido clorhídrico y enzimas producidas en la etapa de digestión.

25

El consumo de alcohol, tabaquismo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos e infecciones por *Helicobacter pylori* pueden dañar tal capa mucosa protectora, exponiendo de ese modo la pared estomacal a la acción irritante de los jugos gástricos y provocando un adelgazamiento gradual de la misma. La exposición continua a dichos agentes irritantes puede conducir, dependiendo de la duración, a un fenómeno de inflamación crónica de la pared gástrica con complicaciones más graves que pirosis únicamente, tales como sangrado y ulceración epitelial.

30

Las condiciones de aumento de secreción gástrica, junto con cambios anatómicos de las válvulas de contención gástrica, también pueden inducir la aparición de enfermedades asociadas tales como reflujo de ácido gástrico, es decir, un fenómeno que implica el aumento anómalo del contenido del estómago al esófago.

35

Este órgano no está provisto de sistemas de protección frente a la acción nociva del ácido clorhídrico y por lo tanto está sujeto a fenómenos inflamatorios similares a los que afectan al estómago, con síntomas caracterizados por una sensación de ardor en posición retroesternal y dolor al tragar, arcadas y eructos ácidos.

40

Los objetivos principales de la terapia médica de la gastritis y trastornos asociados a ella son el control total de los síntomas, representados básicamente por pirosis con o sin reflujo gastroesofágico, acompañado de una mejor calidad de vida y, lo más importante, la restauración completa de la integridad del epitelio mucosal y erradicación de *Helicobacter pylori*.

45

Los remedios más comunes y extendidos para el tratamiento de los síntomas pépticos son el uso de fármacos antiácidos, que incluyen sales de magnesio y aluminio, agentes neutralizantes de la excesiva acidez de los jugos gástricos, capaces de limitar la acción erosiva del ácido clorhídrico, y el uso de moléculas "inhibidoras de la bomba de protones" tales como Omeprazol y los derivados más novedosos, Pantoprazol y Lansoprazol, capaces de interactuar a nivel farmacodinámico con la bomba de protones dependiente de ATP ubicada en los gastrocitos y responsable de la hiperproducción de ácido.

50

Las composiciones que contienen hidróxidos de aluminio y magnesio deberían administrarse con una separación de al menos dos horas después de la administración de otras preparaciones farmacéuticas ya que pueden interferir con la absorción de numerosos principios activos.

55

Además de los sistemas tampón mencionados anteriormente, otra categoría de fármacos usados comúnmente para el control de la sintomatología inducida por gastritis son los agentes protectores de la mucosa gástrica, es decir, compuestos capaces de formar una película sintética en la pared del estómago mediante la reabsorción del ácido clorhídrico producido.

60

Una vez ingerido, el alginato sódico secuestra el ácido clorhídrico presente en el lumen gástrico, con un mecanismo de desplazamiento de sal, formando de ese modo una estructura gelificada con propiedades de barrera que se estratifica por encima de las secreciones gástricas y el quimo, conteniendo de ese modo mecánicamente el reflujo hacia el esófago.

65

Debido al mecanismo de acción intrínseco, el alginato sódico se usa principalmente en enfermedades por reflujo y es menos eficaz para proteger y curar la úlcera gástrica como lesión epitelial localizada.

Por el contrario, el sucralfato, un agente filmógeno ampliamente usado para el tratamiento de esofagitis por reflujo y gastritis, se estratifica sobre la mucosa esófago-gastro-duodenal y en particular establece una unión selectiva con las proteínas presentes en el fondo de las lesiones ulcerosas, formando una barrera protectora frente a la agresión del clorhidrato péptico.

Dicho agente protector requiere que se activen grandes cantidades de ácido, por lo que su ingesta se sugiere antes de las comidas; una vez hinchado en el lumen gástrico, el sucralfato permanece en su lugar hasta seis horas después de la ingestión, dificultando la coadministración de fármacos de acción sistémica, cuya absorción puede verse alterada.

## SUMARIO DE LA INVENCION

El solicitante ha descubierto ahora sorprendentemente que es posible preparar formulaciones orales líquidas y sólidas con acción protectora de la pared gástrica, que además de reabsorber el ácido clorhídrico presente en el estómago, promueven la reepitelización de la mucosa gástrica y reducen la incidencia de recaída de *Helicobacter pylori*.

La presente invención se refiere a una composición oral en forma de gel que comprende quitosano, pectina con alto grado de metoxilación, clorhidrato de L-carnitina y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, N-acetilcisteína, una sustancia azucarada o al menos un poliol en combinación con excipientes o diluyentes adecuados, en donde:

i) dicho gel es una suspensión oral caracterizada por valores de viscosidad entre 1000 y 5000 cPas medidos con viscosímetro de viscosidad Brookfield digital modelo Haake Viscotester 6 plus a 20 °C;

ii) dicho quitosano forma una sal mixta con clorhidrato de L-carnitina y N-acetilcisteína, en donde la relación en peso de quitosano:clorhidrato de L-carnitina:N-acetilcisteína es igual a 0,2:1:1, con un pH comprendido entre 3,5 y 4,8 de la composición en forma líquida.

La presente invención se refiere además a la composición oral anterior para uso como suplemento o como medicamento en el tratamiento y prevención de gastritis, esofagitis por reflujo gástrico, lesiones por úlcera péptica y lesiones distróficas de las membranas mucosas orales y digestivas con base iatrogénica y de radioterapia.

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Formación de un polication de quitosano soluble.

La Figura proporciona una representación gráfica del mecanismo de polialifcación de polímero en presencia de clorhidrato de carnitina y N-acetilcisteína. Por simplicidad se muestra que el quitosano consiste en la unidad D-glucosamina sola, es decir, la unidad implicada en la formación de la sal mixta.

Figura 2: Mecanismo de liberación de clorhidrato de L-carnitina y N-acetilcisteína en el lumen gástrico, después de la interacción del polication de quitosano soluble con el ácido clorhídrico secretado por el estómago.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El quitosano es un polisacárido lineal que consiste en unidades repetitivas de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina, unidas por enlaces  $\beta$  1-4 glicosídicos, cuya versatilidad de uso es de gran interés desde el punto de vista farmacéutico.

De hecho, se conoce el uso de quitosano para preparar formulaciones mucoadhesivas para aplicación oral, nasal y oftálmica, en donde la interacción química y mecánica del polímero con la mucosa local permite una absorción del fármaco más eficaz.

Sus propiedades de gelificación y biocompatibilidad se usan tanto en el campo farmacéutico para preparar formulaciones y sistemas de liberación modificada, como en otros sectores de servicios tales como la producción de filtros para purificación de agua, producción de películas biodegradables y fibras textiles alternativas. La pectina es un polímero natural presente en la pared celular de todas las plantas superiores, que consiste en unidades de ácido D-galacturónico unidas en una cadena lineal mediante enlaces  $\alpha$  1-4 glicosídicos.

Sus propiedades de gelificación, espesantes y estabilizantes lo hacen particularmente útil para la producción de productos alimenticios y cosméticos, así como en el campo farmacéutico para la administración de fármacos en forma de matrices, cápsulas blandas y formas farmacéuticas con película.

Las pectinas metoxiladas son una forma derivatizada del polímero, en donde la función carboxílica del ácido D-galacturónico está en forma metoxilada; más en particular, las pectinas tienen un alto grado de metoxilación cuando dicha funcionalización afecta al menos a un 50 % de los grupos carboxilo del polímero.

Para los fines de la presente invención, las pectinas usadas en la preparación de la composición descrita anteriormente son pectinas con alto grado de metoxilación.

La L-carnitina es un beta hidroxiaácido sintetizado a partir de los dos aminoácidos L-metionina y L-lisina, caracterizada por un grupo amonio cuaternario con carga positiva.

5 Dicha L-carnitina se encuentra naturalmente en alimentos de origen animal tales como carne y leche, y se usa en la industria nutracéutica como suplemento para promover la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias y por lo tanto producir energía.

10 La N-acetilcisteína (NAC) es un aminoácido modificado, el derivado acetilado de L-cisteína en el grupo amino; NAC tiene actividad dérmica y epiteliotrófica, actividad de retirada de ROS (especies reactivas del oxígeno) y actividad principalmente mucolítica, promoviendo la escisión del enlace S-S de los mucopolisacáridos, por lo que se usa en la preparación de suplementos de productos farmacéuticos.

15 A pesar de los múltiples usos en las industrias farmacéutica, cosmética y alimentaria, los componentes mencionados anteriormente no se usan en combinación entre sí para preparar formulaciones adecuadas para uso como suplementos dietéticos y como medicamentos.

20 El solicitante ha descubierto ahora sorprendentemente que una composición oral puede prepararse en forma de gel, comprendiendo los compuestos anteriores, en donde los mismos pueden combinarse entre sí en un mecanismo químico específico, responsable de las propiedades tanto técnicas como reológicas del producto acabado, fundamental para lograr las acciones anteriores y para su posterior liberación *in vivo* mediada por el contacto con el ácido clorhídrico en el estómago.

25 Más precisamente, dichos componentes se usan para la formulación de suplementos dietéticos o medicamentos para el tratamiento y prevención de gastritis, esofagitis por reflujo gástrico, lesiones por úlcera péptica y lesiones distróficas de la mucosa oral y digestiva con base iatrogénica y de radioterapia.

30 La composición oral en forma de gel, objeto de la presente solicitud de patente, comprende quitosano, pectina con alto grado de metoxilación, una sustancia azucarada o poliol, L-carnitina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y N-acetilcisteína, en combinación con excipientes o diluyentes adecuados.

La composición descrita en la presente solicitud de patente está en forma de gel de baja viscosidad, donde el gel de baja viscosidad es una suspensión oral caracterizada por valores de viscosidad entre 1000 cPas y 5000 cPas medidos con el viscosímetro Brookfield digital modelo HAAKE Viscotester 6 plus a 20 °C.

35 Para los fines de la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal adecuada para uso médico que no induce toxicidad, irritación o reacciones alérgicas cuando entra en contacto con tejidos vivos humanos y animales y que tiene, en términos de actividad biológica, una relación de beneficio/riesgo razonable.

Dentro del alcance de la presente invención, la sal de L-carnitina farmacéuticamente aceptable es clorhidrato.

40 La sal clorhidrato de L-carnitina se refiere al compuesto iónico caracterizado por la interacción entre el grupo amonio cuaternario del beta-hidroxiaácido y el ion cloruro del ácido clorhídrico.

45 Dentro del alcance de la presente invención, sustancia azucarada se refiere a un compuesto orgánico puro o una mezcla compleja, caracterizada por tener poder edulcorante.

Cuando se trata de una mezcla compleja, la sustancia azucarada de la composición objeto es preferentemente miel.

50 Cuando se usa pura, esa sustancia azucarada se selecciona preferentemente entre los compuestos que pertenecen a las clases de monosacáridos, donde los monosacáridos preferentes son dextrosa, fructosa y mezclas de los mismos.

Los polioles son compuestos orgánicos que contienen al menos 2 grupos hidroxilo, obtenidos generalmente por vía sintética mediante reducción de azúcares.

55 Por ejemplo, son preferentes sorbitol, manitol, isomalt, inositol; el sorbitol es particularmente preferente ya que se transforma en el organismo humano en monosacáridos (principalmente fructosa), sin la intervención de insulina; por lo tanto, puede estar presente en la dieta de los diabéticos.

60 El mecanismo químico característico de la composición objeto se produce en entorno acuoso e implica la formación de una sal mixta de quitosano, cuyo pH en solución acuosa es fundamental para la administración de principios activos así como la liberación de los mismos una vez alcanzado el lumen gástrico.

En presencia de clorhidrato de L-carnitina y NAC, ambas sustancias con hidrólisis ácida, el pH de la composición en forma líquida toma valores entre 3,5 y 4,8, debido al comportamiento ácido del beta-hidroxiaácido y del aminoácido NAC modificado en solución acuosa.

65

Por lo tanto, el entorno químico generado (pH entre 3,5 y 4,8) permite la formación simultánea de una sal mixta de quitosano, en la que los grupos amino de las unidades monoméricas de D-glucosamina forman interacciones iónicas con los grupos carboxilo del clorhidrato de L-carnitina y NAC, generando de ese modo un polication.

5 Para los fines de la presente invención, la sal mixta es una sal en la que un solo polianión o polication interactúa con dos o más contraiones que tienen una naturaleza química diferente al mismo tiempo; en este caso, el polication quitosano interactúa con los aniones carboxilato de L-carnitina y NAC, formando de ese modo la sal mixta respectiva (Figura 1).

10 El pH de la composición en forma líquida es crítico para preparar una formulación eficaz que sea activa a nivel del estómago, es decir, que libere los principios activos quitosano, clorhidrato de L-carnitina y N-acetilcisteína una vez en contacto con los jugos gástricos (Figura 2) y que permita la correcta gelificación en el sitio de la pectina con un alto grado de metoxilación.

15 Por lo tanto, es fundamental que el pH de la composición objeto en forma líquida esté en el intervalo entre 3,5 y 4,8.

20 Cuando la composición anterior llega al estómago, el ácido clorhídrico totalmente dissociado desplaza los contraiones orgánicos clorhidrato de L-carnitina y N-acetilcisteína de los grupos amino de D-glucosamina del quitosano, permitiendo la liberación de los principios activos contenidos en la sal que pueden desencadenar sus mecanismos de acción a nivel de la mucosa gástrica; al mismo tiempo, el quitosano ayuda a retirar protones del estómago, promoviendo de ese modo el aumento del pH gástrico.

25 En la composición oral en forma de gel de la presente invención, la relación en peso de quitosano:clorhidrato de L-carnitina:N-acetilcisteína es igual a 0,2:1:1.

30 Para los fines de la presente invención, la composición oral en forma de gel tiene un contenido de quitosano entre un 0,1 % y un 0,3 % y un contenido de pectina entre un 0,6 % y un 2,6 % en peso con respecto al peso total de la composición.

35 Para los fines de la presente invención, el quitosano usado en la preparación de la composición anterior es preferentemente quitosano vegetal con un grado de desacetilación igual o superior a un 85 %.

Aunque el quitosano se conoce por sus propiedades gelificantes, la composición oral en forma de gel de la presente solicitud contiene el polímero en forma de sal y, por lo tanto, en forma ya hidratada, impartiendo una consistencia de gel a la formulación final.

40 En contacto con fluidos gástricos, el quitosano solo se hincha de manera limitada, en forma de sal y ya hidratado; sin embargo, el polímero es capaz de secuestrar iones hidrógeno de los contenidos del estómago, mostrando todavía una función de tamponamiento.

45 En este sentido, la pectina con alto grado de metoxilación es necesaria para obtener una composición en forma de gel que tenga la viscosidad adecuada para estratificarse a lo largo del esófago y en el fondo del estómago, donde cubre la zona de la mucosa inflamada y diluye el ácido clorhídrico.

50 El mecanismo de acción por el cual las pectinas con alto grado de metoxilación diluyen el ácido clorhídrico consiste en la capacidad del polímero funcionalizado de unirse a protones modificando su conformación estérica en el medio acuoso y aumentando la capacidad de unión a agua, hinchándose de ese modo.

55 En otras palabras, en entorno ácido y en presencia de sustancias azucaradas, las pectinas ejercen un fuerte poder gelificante y de barrera mecánica que se opone al reflujo gastroesofágico; al mismo tiempo, sustraen protones al entorno gástrico, equilibrando por lo tanto el pH del estómago.

La dilución del gel con secreciones ácidas produce un aumento del pH local, que puede aumentar hasta tres unidades en comparación con las condiciones iniciales (el pH gástrico varía entre 1,5 y 2,5), y un aumento de la viscosidad del gel que crea una barrera mecánica en la superficie de la mucosa gástrica.

60 Junto con estos efectos de protección inmediata, se encuentran los efectos restauradores cutáneos, efectos antibacterianos y prevención de las recaídas por *Helicobacter pylori* ejercidos por L-Carnitina, NAC y pectinas.

65 En la bibliografía el quitosano se conoce por sus propiedades restauradoras cutáneas y curativas frente a la mucosa lesionada; en particular, parece que dicho polímero previene la reducción de la mucosidad inducida por etanol en la mucosa gástrica de ratas (Mikio Ito, Ayako Ban, Masahi Ishihara. Anti-Ulcer Effects of Chitin and Chitosan, Healthy Foods, In Rats. Japanese Journal of Pharmacology, 82, 218-225 (2000)). También se conocen composiciones que comprenden quitosano para el tratamiento del reflujo gastroesofágico por el documento WO 2013/121452 A1, en donde se informa que el quitosano modula la tasa de acidez del contenido gástrico, evitando por lo tanto que suba al esófago.

Un estudio científico realizado por Z. Daoud en octubre de 2012 mostró que la pectina exhibe una actividad antibacteriana particularmente eficaz a pH ácido frente a la infección por *Helicobacter pylori* (Ziad Daoud, Mihir Sura, Roula m., Abdel-Massih. Pectin shows antibacterial activity against Helicobacter pylori. Advances in Biosciences and Biotechnology, 2013, 4, 273-277).

Parece que la ingesta de N-acetilcisteína está relacionada con un menor riesgo de recaída de úlcera por *Helicobacter pylori*, también en combinación con terapia con antibióticos; se cree que dicho aminoácido promueve la reepitelización de las mucosas mediante un mecanismo de reducción del estrés oxidativo característico de la degeneración tisular (Mohammad Hassan Enami, Mehdi Zobeiri, Hojatolah Rahimi, Fariba Arjomandi, Hamed Daghagzadeh, Pyman Adibi, Jalal Hashemi. N-acetyl cysteine as an adjunct to standard anti-Helicobacter pylori eradication regimen in patients with dyspepsia: A prospective randomized, open-label trial. Advanced Biomedical Research, 8 de septiembre de 2014; 3:189; Makipour K, Friedenberf FK. The Potential Role Of N-Acetylcysteine For The Treatment Of Helicobacter Pylori. Journal of Clinical Gastroenterology, 2011; 45(10): 841-843; Gurbuz AK1, Ozel AM, Ozturk R, Yildirim S, Yazgan Y, Demirturk L. Effect Of N-Acetyl Cysteine On Helicobacter Pylori. South Medical Journal, noviembre de 2005; 98(11):1095-7).

Los estudios científicos realizados en ratas han permitido identificar una correlación *in vivo* entre la ingesta de L-carnitina y el efecto gastroprotector frente a la gastritis inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos y alcohol (Dikmen Dokmeci, Meryem Akpolat, Nurettin Aydogdu, Latife Doganay, F. Nesrin Turan. L-carnitine inhibits ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. Pharmacological Reports 2005, 57, 481-488; Izgut-Uysal VN, Agac A, Derin N. Effect of carnitine on stress-induced lipid peroxidation in rat gastric mucosa. Journal of Gastroenterology, abril de 2001, 36(4): 231-6; Derin N, Izgut-Uysal VN, Agac A, Aliciguzel Y, Demir N. L-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation. Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society, septiembre de 2004; 55(3): 595-606).

La composición oral en forma de gel descrita en la presente invención permite la administración de todos los componentes anteriores en una única formulación, mediante la formación de la sal mixta de quitosano, en donde el pH específico entre 3,5 y 4,8 es funcional por un lado para la formación de una barrera mecánica protectora, por otro lado para la liberación de los principios activos *in vivo* para el efecto terapéutico.

La hidratación parcial de la formulación tiene la gran ventaja de no requerir que se activen grandes cantidades de jugos y se diluyan rápidamente en las secreciones gástricas ya en el primer contacto con las mismas, reduciendo de manera inmediata y eficaz la hiperacidez gástrica percibida por el paciente, sin los inconvenientes de administración e interacción relacionados con el sucralfato y el alginato sódico y superando los límites de eficacia ya descritos anteriormente.

Para los fines de la presente solicitud, la composición oral objeto en forma de gel está destinada al uso humano y animal en forma de un suplemento dietético o medicamento.

La composición oral de la presente invención está en forma de gel tras la ingesta y puede formularse en formas farmacéuticas sólidas o líquidas, en donde dichas formas farmacéuticas sólidas deben reconstituirse en agua antes de la administración.

Más preferentemente, en la presente solicitud de patente, las formas farmacéuticas sólidas para reconstituirse en agua son comprimidos, cápsulas y polvos.

Más preferentemente, las formas farmacéuticas líquidas en las que puede formularse la composición oral de la presente invención son geles y jarabes, siempre que dicha forma farmacéutica final mantenga una viscosidad entre 1000 cPas y 5000 cPas que permita la estratificación de la composición *in vivo*.

En particular, la composición oral en forma de gel de la presente invención está destinada al tratamiento y prevención de gastritis, esofagitis por reflujo gástrico, lesiones por úlcera péptica y lesiones distróficas de la mucosa oral y digestiva con base iatrogénica y de radioterapia. Las lesiones distróficas de la mucosa oral y digestiva con base iatrogénica y de radioterapia son las alteraciones anatómicas y funcionales de las mismas, relacionadas con el uso continuado de fármacos y/o terapias médicas y en particular con la toxicidad inherente al propio tratamiento.

Enfermedades iatrogénicas muy comunes son las producidas por el uso crónico de fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos que son necesarios para controlar la inflamación aguda o, con mayor frecuencia, artritis y osteoartritis muy graves.

A menudo el tratamiento con radio y quimioterapia antitumoral es responsable de lesiones iatrogénicas en la mucosa oral, tales como estomatitis y mucositis.

La composición oral en forma de gel de la presente invención de hecho también puede usarse para el tratamiento y prevención de lesiones esofágicas inducidas por reflujo ácido y para estomatitis y mucositis, como fenómenos

causados por la disminución de las defensas normalmente presentes en la cavidad oral o de las defensas de inmunidad sistémica y por la radioquimioterapia antitumoral.

5 Los factores que pueden contribuir a la aparición de gastritis, esofagitis, lesiones por úlcera gástrica y lesiones distróficas mucosales del tracto oral y digestivo pueden ser múltiples e incluyen hábitos alimentarios inadecuados, estrés, tabaquismo, consumo de alcohol, consumo de bebidas ácidas, anomalías congénitas de las válvulas gástricas que pueden provocar reflujo gástrico, uso habitual de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), quimio y radioterapia (mucositis).

10 Para los fines de la presente invención, la composición oral en forma de gel reivindicada también puede usarse para el tratamiento y prevención de gastritis inducida por infección bacteriana de *Helicobacter pylori*.

15 La composición oral en forma de gel que es el objeto de la presente solicitud de patente comprende preferentemente miel como agente dispersante de los principios activos y favorecedor de la gelificación de las pectinas; dicha sustancia, por su poder edulcorante, calmante y regenerador, puede ser de particular ayuda para enmascarar el sabor de la composición además de tener por sí misma una acción bactericida y regeneradora.

20 La viscosidad de la miel y su hidrofilia también permiten controlar mecánicamente el reflujo de ácido gástrico y al mismo tiempo diluir los jugos ácidos del estómago.

En este caso, la composición oral se prepara preferentemente con un proceso que comprende las siguientes etapas:

- a. Dispersar pectinas en miel con agitación para obtener un sistema homogéneo.
- 25 b. Añadir agua purificada en volúmenes sucesivos a la mezcla obtenida en a., dejando el sistema en agitación hasta la homogeneización completa de los componentes.
- c. Añadir L-carnitina y/o su sal farmacéuticamente aceptable, un conservante y N-acetilcisteína a la mezcla obtenida en b., dejando en agitación hasta la dispersión completa.
- d. Dispersar el quitosano en la mezcla obtenida en c. y dejar hidratar.
- e. Añadir el sabor a la mezcla d.
- 30 f. Comprobar que el pH de la mezcla e. está entre 3,8 y 4,5.
- g. Agitar la mezcla final obtenida en f.

35 Para los fines de la presente invención, los excipientes o diluyentes adecuados son todos aquellos componentes que pueden hacer que la formulación sea tecnológicamente adecuada para su administración.

Más preferentemente, dichos excipientes o diluyentes son: agua purificada, aromatizantes, conservantes; más precisamente, el conservante usado preferentemente en la composición objeto de la presente invención es sorbato potásico.

40 Ejemplo

Un ejemplo de preparación de una formulación oral en gel, de acuerdo con los fines de la presente invención, se da a modo de ilustración no limitante.

Componente	Concentración peso/peso total de la composición
Quitosano mín. vegetal 85 %	0,20 %
Pectina con alto grado de metoxilación	1,60 %
Base de L-carnitina	4,00 %
Clorhidrato de L-carnitina	1,00 %
Miel de flores	45,00 %
Agua purificada	46,80 %
Sorbato potásico	0,10 %
Saborizante de cualquier fruto líquido	0,30 %
N-acetil-L-cisteína	1,00 %

45 La composición oral en forma de gel formada de ese modo se prepara de acuerdo con el proceso que se describe en lo sucesivo en el presente documento (por 100 gramos de producto):

- 50 a. Dispersar pectinas en miel con agitación para obtener un sistema homogéneo.

b. Añadir 5 g de agua purificada de una vez a la mezcla obtenida en a., dejando el sistema en agitación hasta la homogeneización completa de los componentes.

5 c. Añadir L-carnitina y/o su sal farmacéuticamente aceptable, un conservante y N-acetilcisteína a la mezcla obtenida en b., dejando en agitación hasta la dispersión completa.

d. Dispersar el quitosano en la mezcla obtenida en c. y dejar hidratar.

10 e. Añadir el sabor a la mezcla d.

f. Comprobar que el pH de la mezcla e. está entre 3,8 y 4,5.

g. Agitar la mezcla final obtenida en f.

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición oral en forma de gel que comprende quitosano, pectina con alto grado de metoxilación, clorhidrato de L-carnitina y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, N-acetilcisteína, una sustancia azucarada o al menos un poliol en combinación con excipientes o diluyentes adecuados, en donde
- 10 i) dicho gel es una suspensión oral caracterizada por valores de viscosidad entre 1000 y 5000 cPas medidos con el viscosímetro de viscosidad Brookfield digital modelo HAAKE Viscotester 6 plus a 20 °C;  
ii) dicho quitosano forma una sal mixta con clorhidrato de L-carnitina y N-acetilcisteína en donde la relación en peso de quitosano:clorhidrato de L-carnitina:N-acetilcisteína es igual a 0,2:1:1, con un pH comprendido entre 3,5 y 4,8 de la composición en forma líquida.
- 15 2. Composición oral en forma de gel de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el contenido de quitosano está comprendido entre un 0,1 % y un 0,3 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 20 3. Composición oral en forma de gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el contenido de pectina con alto grado de metoxilación está comprendido entre un 0,6 % y un 2,6 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 25 4. Composición oral en forma de gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sustancia azucarada es miel.
- 30 5. Composición oral en forma de gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el poliol es sorbitol.
- 35 6. Composición oral en forma de gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento y prevención de al menos una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en gastritis, esofagitis por reflujo gástrico, lesiones por úlcera péptica y lesiones distróficas de la mucosa oral y digestiva con base iatrogénica y de radioterapia.
- 40 7. Composición oral en forma de gel para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dichas gastritis y lesiones por úlcera péptica están inducidas por *Helicobacter pylori*.
8. Composición oral en forma de gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso humano o animal como suplemento dietético o medicamento.
9. Composiciones orales en forma de gel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde son formas sólidas para reconstituirse en agua antes de su administración, o formas líquidas de gel o jarabe, a condición de que la forma farmacéutica final sea un gel que tenga el valor de viscosidad de acuerdo con la reivindicación 1.
10. Composición oral de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dichas formas sólidas para reconstituirse en agua se seleccionan entre comprimidos, cápsulas y polvos.

Figura 1

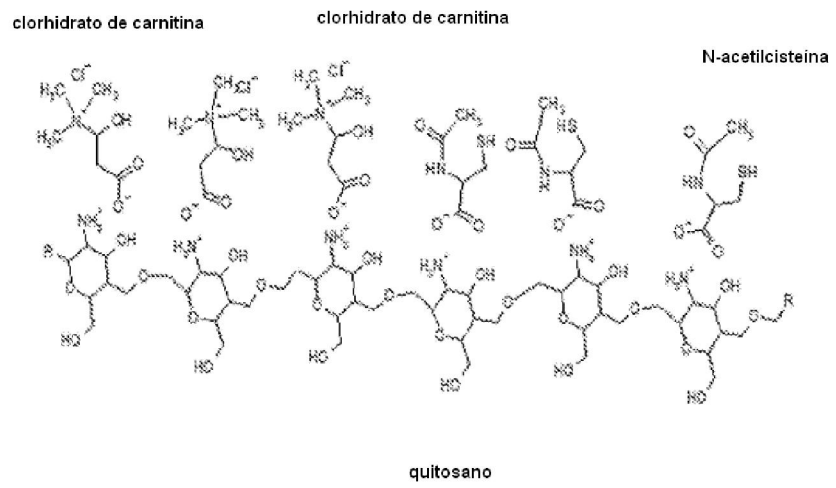


Figura 2

