



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 255**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/726 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07075664 .8**
96 Fecha de presentación : **17.04.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1849471**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54 Título: **Composiciones que comprenden un aminoazúcar, condroitina y S-adenosilmetionina.**

30 Prioridad: **28.04.1997 US 845852**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2011

73 Titular/es: **NUTRAMAX LABORATORIES, Inc.**
2208 Lakeside Boulevard
Edgewood, Mariland 21040, US

72 Inventor/es: **Henderson, Robert W.;**
Henderson, Todd y
Hammad, Tarek

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 255 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

ANTECEDENTES DE LA INVENCION1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones para la protección, el tratamiento, la reparación y la reducción de la inflamación del tejido conjuntivo en seres humanos y animales y, en particular, a composiciones capaces de estimular la anti-inflamación, la condroprotección, la condromodulación, la condroestabilización, la condrometabolización y la reparación y sustitución de tejido conjuntivo humano y animal.

2. Antecedentes de la invención

10 Los tejidos conjuntivos de seres humanos y animales están sujetos constantemente a tensiones y esfuerzos procedentes de fuerzas mecánicas y de trastornos que pueden tener como resultado enfermedades, como artritis, inflamación de las articulaciones y rigidez. De hecho, las enfermedades del tejido conjuntivo son bastante comunes y afectan actualmente a millones de americanos. Además, dichas enfermedades no sólo pueden ser dolorosas, sino en su extremo, debilitantes.

15 El tratamiento de las enfermedades del tejido conjuntivo puede ser bastante problemático. A menudo la simple reducción de la tensión a la que está sujeto el tejido conjuntivo no es una opción, especialmente en el caso de atletas y animales como caballos de carreras. Por consiguiente, el tratamiento se dirige a menudo a controlar los síntomas de las enfermedades y no su causa, independientemente de la fase del proceso degenerativo.

20 Actualmente, los esteroides, tales como los corticosteroides y AINES, se usan extensamente para el tratamiento de estas dolencias. [Vidal, et al., *Pharmacol. Res. Commun.*, 10:557-569 (1978)]. Sin embargo, dichos fármacos que inhiben los procesos curativos naturales del propio cuerpo, pueden conducir a un deterioro adicional del tejido conjuntivo.

25 El tejido conjuntivo, por ejemplo el cartílago articular, está equipado de forma natural para auto-repararse mediante la producción y remodelación de cantidades prodigiosas de colágeno (un componente principal de tejido conjuntivo, como el cartílago) y proteoglicanos (PGs) (el otro componente principal de tejido conjuntivo, como el cartílago). El curso de este proceso se somete a tensión cuando se produce una lesión. En estos casos, la producción de la matriz de tejido conjuntivo (colágeno y PGs) puede duplicar o triplicar los niveles normales, incrementando de este modo la demanda de bloques constructivos tanto de colágeno como de proteoglicanos.

30 Los bloques constructivos para colágeno son aminoácidos, especialmente prolina, glicina y lisina. Los PGs son macromoléculas grandes y complejas que comprenden principalmente cadenas largas de azúcares modificados llamados glicosaminoglicanos (GAGs) o mucopolisacáridos. Se entiende que los términos GAGs y mucopolisacáridos son intercambiables. Los PGs proporcionan el armazón para la formación de colágeno y también retienen agua para conferir flexibilidad, elasticidad y resistencia a la compresión.

35 Como casi toda ruta biosintética en el cuerpo, las rutas por las que tanto el colágeno como GAG forman moléculas precursoras individuales son bastante largas. Como es también característico de otras rutas biosintéticas, las rutas por las cuáles se produce colágeno y GAG incluyen lo que se denomina una etapa limitante de la velocidad, es decir, un punto de control altamente regulado, más allá del cuál es obligado acabar. La presencia de dichas etapas limitantes de la velocidad permite que complicados procesos biosintéticos se controlen de forma más sencilla y eficaz, permitiendo al organismo centrarse en un punto. Por ejemplo, si las condiciones requieren producción y toda la materia prima necesaria está en su lugar, la estimulación de la etapa limitante de la velocidad provocará la producción del producto final. Para parar o ralentizar la producción, el organismo necesita simplemente regular la etapa limitante de la velocidad.

40 En la producción de PGs, la etapa limitante de la velocidad es la conversión de glucosa en glucosamina para la producción de GAGs. La glucosamina, un aminoazúcar, es el precursor clave para todos los azúcares modificados encontrados en GAGs, incluyendo sulfato de glucosamina, galactosamina, N-acetilglucosamina, etc. La glucosamina constituye también hasta un 50% de ácido hialurónico – el esqueleto de los PGs – al que se añaden otros GAGs, como sulfato de condroitina. Entonces los GAGs se usan para construir PGs y, finalmente, tejido conjuntivo. Una vez se ha formado la glucosamina, no hay vuelta atrás en la síntesis de los polímeros GAG.

45 La glucosamina ha mostrado que se absorbe rápidamente en los seres humanos y los animales tras la administración oral. Una porción significativa de la glucosamina ingerida se localiza en el cartílago y los tejidos de las articulaciones, donde permanece durante largos periodos. Esto indica que la

administración oral de glucosamina alcanza el tejido conjuntivo, donde la glucosamina se incorpora en el tejido conjuntivo recién sintetizado.

5 Los glicosaminoglicanos y el colágeno son los elementos estructurales principales de todos los tejidos conjuntivos. Su síntesis es esencial para el mantenimiento adecuado y la reparación del tejido conjuntivo. In vitro, la introducción de glucosamina ha demostrado incrementar la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos en fibroblastos, que es el primer paso en la reparación del tejido conjuntivo. In vivo, la aplicación tópica de glucosamina ha mejorado la curación de heridas. La glucosamina también muestra una mejora reproducible en los síntomas y en la integridad del cartílago en seres humanos con osteoartritis. [L. Bucci, Nutritional Supplement Advisor, (Julio 1992)].

10 La ruta para la producción de proteoglicanos se puede describir brevemente como sigue. La glucosamina es el bloque constructivo principal del tejido conjuntivo y se puede producir mediante la conversión enzimática de la glucosa a través de la dieta o la administración externa (ver FIG.1). La glucosamina se puede convertir en el otro componente principal del tejido conjuntivo, es decir PGs, incorporando la glucosamina en GAGs (ver FIG. 2).

15 Más específicamente, los GAGs son grandes complejos de cadenas de polisacáridos asociadas con una pequeña cantidad de proteína. Estos compuestos tienen la capacidad de unir grandes cantidades de agua, produciendo así una matriz tipo gel que forma la sustancia base del cuerpo. Los GAGs estabilizan y sostienen los componentes celulares y fibrosos del tejido, manteniendo el balance de agua y sal del cuerpo. La combinación de la proteína insoluble y la sustancia base forma tejido conjuntivo. Por ejemplo, el cartílago es rico en sustancia base, mientras que el tendón se compone fundamentalmente de fibras.

25 Los GAGs son cadenas largas compuestas de unidades disacárido repetidas a partir de monosacáridos (unidades repetidas aminoazúcar-azúcar ácido). El aminoazúcar es típicamente glucosamina o galactosamina. El aminoazúcar también puede estar sulfatado. El azúcar ácido puede ser ácido D-glucurónico o ácido L-idurónico. Los GAGs, con excepción del ácido hialurónico, están unidos covalentemente a una proteína, formando monómeros de proteoglicano. Estos PGs consisten en una proteína núcleo a la que se añaden cadenas de carbohidrato formadas por monosacáridos. En el proteoglicano del cartílago, las especies de GAGs incluyen sulfato de condroitina y sulfato de queratina. Los monómeros de proteoglicano se asocian entonces con una molécula de ácido hialurónico para formar agregados PG. La asociación de la proteína núcleo al ácido hialurónico se estabiliza con proteínas de unión.

35 Las cadenas de polisacárido se alargan mediante la adición de azúcares ácidos y aminoazúcares, y la adición es catalizada por una familia de transferasas. Los aminoazúcares, como la glucosamina, se sintetizan a través de una serie de reacciones enzimáticas que convierten la glucosa en glucosamina, o de forma alternativa, se pueden aportar a través de la dieta. La glucosamina se incorpora entonces en los GAGs como se describe arriba. Los azúcares ácidos pueden aportarse mediante la dieta, se pueden obtener a través de la degradación de los GAGs por enzimas degradativas o se pueden producir a través de la ruta del ácido urónico.

40 Como las unidades repetidas de disacáridos contienen un aminoazúcar (como la glucosamina), está claro que es importante la presencia de un aminoazúcar en la producción del tejido conjuntivo. La glucosamina es, con diferencia, el ingrediente más importante en la producción del tejido conjuntivo, ya que es el bloque constructivo esencial de los GAGs. Véase FIG. 1. Los GAGs contienen hexosamina o productos derivados del ácido urónico de la ruta de la glucosa y de glucosaminas exógenas, por ejemplo:

Ácido hialurónico	Glucosamina + Ácido glucurónico
Queratán sulfato	Glucosamina + Galactosa
Sulfato de condroitina	Ácido glucurónico + Galactosamina
Sulfato de heparina	Glucosamina + Ácido glucurónico o idurónico
Heparán sulfato	Glucosamina + Ácido glucurónico o idurónico
Dermatán sulfato	Ácido idurónico + Galactosamina

45 El sulfato de condroitina es un GAG que proporciona un sulfato adicional para la síntesis de proteoglicanos. La provisión de condroitina en forma de sal (p. ej., sulfato) facilita su liberación y absorción por parte de seres humanos y animales en la producción del tejido conjuntivo. Además, la porción sulfato del sulfato de condroitina está disponible para el uso en la catalización de la conversión de glucosamina en GAGs. Los fragmentos de GAGs, incluido el sulfato de condroitina, se pueden usar también para

proporcionar un sustrato para la síntesis de proteoglicanos, ya que la unión a PG tiene lugar en el espacio extracelular.

Además, el sulfato de condroitina ha demostrado ser beneficioso para la salud cardiovascular. [Morrison et al., Coronary Heart Disease and the Mucopolysaccharides (Glycosaminoglycans), páginas 109-127 (1973)]. Así, la forma preferida de los glicosaminoglicanos incluidos en las composiciones de la presente invención es sulfato de condroitina o fragmentos del mismo.

La condroitina puede ser más eficaz que la glucosamina para la rehabilitación de lesiones. [Christensen, Chiropractic Products, páginas 100-102 (Abril 1993)]. Se ha realizado una evaluación de la glucosamina frente a la condroitina para el tratamiento de la osteoartritis y se ha concluido que, contrariamente a Christensen, se prefiere la glucosamina. [Murray, MPI's Dynamic Chiropractic, páginas 8-10 (12 de Septiembre, 1993)]. La referencia no indica ni sugiere la combinación de materiales. Bucci (Townsend Letter for Doctors, páginas 52-54, Enero 1994), da a conocer la combinación de glucosamina y condroitina para el tratamiento de la osteoartritis. Bucci ha reconocido que esta combinación le fue revelada personalmente por uno de los presentes inventores.

El sulfato de condroitina actúa también inhibiendo las enzimas degradativas que rompen el tejido conjuntivo. Haciendo esto, el sulfato de condroitina favorece el mantenimiento del tejido conjuntivo sano. Cuando se combina con la glucosamina, que funciona esencialmente como bloque constructivo para la síntesis del tejido conjuntivo, el sulfato de condroitina actúa en concierto con la glucosamina pero puede trabajar de manera diferente. La capacidad del sulfato de condroitina para bloquear la degradación es una de sus funciones importantes.

Los GAGs pueden ser semi-sintéticos, ya que pueden ser modificados químicamente para contener más grupos sulfuro que en su forma extraída inicialmente. Además, los GAGs pueden ser sintetizados total o parcialmente y por consiguiente sus bloques constructivos (y por tanto, el propio compuesto) puede ser de origen vegetal o animal.

La S-adenosilmetionina (SAM) es un compuesto fisiológico importante que está presente en el tejido corporal y toma parte en numerosas reacciones biológicas como dador de grupo metilo o como activador enzimático durante la síntesis y el metabolismo de hormonas, neurotransmisores, ácidos nucleicos, fosfolípidos y proteínas. La SAM puede ser la segunda, sólo después del trifosfato de adenosina (ATP) en variedad de reacciones en que actúa de cofactor. La SAM se metaboliza vía tres rutas metabólicas de trans-metilación, trans-sulfuración y aminopropilación. [Stramentinoli, Am. J. Med., **83** (5A): 35-42 (1987)]. En los organismos superiores, la SAM juega un papel importante en los procesos de transmetilación con más de 40 reacciones anabólicas o catabólicas que involucran la transferencia del grupo metilo de SAM a sustratos como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, entre otros. O sea, la liberación del grupo metilo de SAM es el inicio de una ruta de "trans-sulfuración" que produce todos los compuestos sulfuro endógenos. Después de donar su grupo metilo, SAM se convierte en S-adenosilhomocisteína, que a su vez se hidroliza a adenosina y homocisteína. Entonces, el aminoácido cisteína se puede formar a partir de la homocisteína. La cisteína así producida puede ejercer un efecto reductor por sí misma o como parte activa del glutatión, que es un anti-oxidante importante de la célula [Stramentinoli, citado arriba].

La SAM se ha usado para tratar varias enfermedades. En varias formas de enfermedades del hígado, la SAM actúa como agente anticoléstató [Adachi et al., Japan Arch. Inter. Med., **33**:185-192 (1986)]. La SAM también se ha administrado como antidepresivo para el uso en la gestión de afecciones psiquiátricas [Caruso et al., Lancet, **1**:904 (1984)], y como compuesto anti-inflamatorio en la gestión de la osteoartritis [Domljan et al., Int. J. Clin. Pharm. Toxicol., **27**(7):329-333 (1989)].

Se cree que bajos niveles de SAM juegan un papel en la reducción del riesgo de ciertos cánceres [Feo et al., Carcinogenesis, **6**:1713-20 (1985)]. Además, la administración de SAM también se ha asociado con una reducción en la cantidad de nódulos reversibles tempranos y la prevención del desarrollo de lesiones pre-neoplásicas tardías y carcinomas hepatocelulares. [Garcea et al., Carcinogenesis, **8**:653-58 (1987)].

Desafortunadamente, la SAM es inestable per se debido a su alta reactividad. Sin embargo, la síntesis relativamente reciente de sales estables ha puesto la SAM a disposición del uso terapéutico y de investigación. [Véanse, p. ej., las patentes nº 4,990,606 y 5,102,791].

SAM se ha usado fuera de los Estados Unidos en numerosos ensayos clínicos concernientes al tratamiento de la osteoartritis. Mientras en estos ensayos se ha usado esencialmente como analgésico y sustituto para la terapia NSAID, la SAM es un precursor de poliaminas. Además de sus propiedades analgésicas y anti-inflamatorias y su capacidad de neutralizar radicales libres, las poliaminas pueden estabilizar las macromoléculas polianiónicas de los proteoglicanos. [Schumacher, Am. J. Med., **83**(5A):2 (1987)]

La SAM también puede funcionar como fuente de sulfuro endógeno, que incrementa la sulfatación de los GAGs que se incorporan en los proteoglicanos. La inclusión de SAM es particularmente beneficiosa en caso de deficiencias subclínicas de SAM, que tiene lugar especialmente en poblaciones de edad avanzada con mayor riesgo de osteoartritis [Frezza et al., Gastroenterol., 99:211-215 (1990)]. El suplemento de SAM puede ayudar en casos de deficiencia de SAM, en los que puede estar comprometida la capacidad del cuerpo para sulfatar los GAGs.

Además, numerosos metabolitos de SAM colaboran en la reparación del tejido conjuntivo, incluyendo glutatión, poliaminas, metiltioadenosina y adenosina. El glutatión actúa como un producto neutralizador de los productos relacionados con el oxígeno [Schumacher, Am. J. Med., 83(sup. 5a):1-4(1987); Matthews & Lewis, Pharmacol. (Life Sci. Adv.), 9:145-152 (1990); Szabo et al., Science, 214:200-202 (1981)] y de este modo tiene un efecto anti-inflamatorio. Las poliaminas, incluyendo espermina, espermidina y putresceína, estabilizan las macromoléculas polianiónicas de los proteoglicanos [Schumacher, citado arriba; Conroy et al., Biochem. J., 162:347-350 (1977)], protegiendo así los enzimas proteolíticos y glucolíticos. Estas poliaminas también tienen un efecto anti-inflamatorio [Bird et al., Agents Actions, 13:342-347 (1983); Oyangui, Agents Actions, 14:228-237 (1984)], probablemente como neutralizador de productos relacionados con el oxígeno [Kafy et al., Agents Actions, 18:555-559 (1986); Matthews & Lewis, citado arriba] y tienen un efecto analgésico [Bird et al., citado arriba; Oyangui, citado arriba]. El metabolito de SAM metiltioadenosina tiene un pronunciado efecto anti-inflamatorio [Matthews & Lewis, 1990], mientras que la adenosina tiene un efecto anti-inflamatorio más modesto [Matthews & Lewis, 1990].

Los estudios han mostrado que varias formas de SAM exógena son estables en los jugos digestivos cuando se administran oralmente. [Stramentinoli et al., citado arriba; Vendemiale et al., Scand. J. Gastroenterol., 24:407-415 (1989)]. El metabolismo de la SAM exógena parece seguir rutas conocidas del metabolismo de la SAM endógena. [Kaye et al., Drugs, 40(supl.3):124-138 (1990)]. En seres humanos, la SAM oral fue tolerada en la misma extensión que el placebo, con efectos secundarios muy débiles, no específicos. [Schumacher, citado arriba; Frezza et al., citado arriba].

El manganeso juega un papel en la síntesis de GAGs, colágeno y glucoproteínas que son constituyentes importantes del cartílago y el hueso. El manganeso es importante para la actividad enzimática de las glucosiltransferasas. Esta familia de enzimas es responsable de la unión de azúcares con glicosaminoglicanos, añadiendo azúcares a otras glucoproteínas, añadiendo sulfato a aminoazúcares, convirtiendo los azúcares en otros azúcares modificados y añadiendo azúcares a lípidos. Las funciones enzimáticas de las glucosiltransferasas son importantes en la síntesis del glicosaminoglicano (ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfato de queratán, sulfato de heparina y sulfato de dermatán, etc.), la síntesis del colágeno y en las funciones de muchas otras glucoproteínas y glucolípidos.

El manganeso también juega un papel en la síntesis de glicosaminoglicanos y glucoproteínas, que son constituyentes importantes del cartílago y el hueso. Muchos problemas reproductivos en caballos y anomalías esqueléticas en yeguas han sido atribuidos a deficiencia de manganeso. [Current Therapy in Equine Medicine, 2:404-403 (1987)].

La deficiencia de manganeso conduce a un crecimiento anormal del hueso, articulaciones hinchadas y dilatadas y tendones dislocados en seres humanos y animales. En seres humanos, las deficiencias de manganeso se asocian también con pérdida ósea y artritis. Los niveles de todos los glicosaminoglicanos se reducen en los tejidos conjuntivos durante las deficiencias de manganeso, agotándose en su mayoría los sulfatos de condroitina. Los organismos deficientes en manganeso normalizan rápidamente la síntesis de glicosaminoglicanos y de colágeno cuando se repone el manganeso.

Aproximadamente el 40% del manganeso de la dieta es absorbido por el tejido del cuerpo. El almacenamiento de manganeso en el cuerpo es mínimo – en un momento dado sólo están presentes 12 a 20 mg en el cuerpo. También se sabe que grandes cantidades de calcio y fósforo en el intestino interfieren con la absorción del manganeso. Las fuentes más ricas de la dieta son los alimentos menos consumidos por el público general, como los cereales y el pan integrales, los guisantes secos, las judías y los frutos secos. La forma ascorbato del manganeso es preferida debido a la alta biodisponibilidad y la necesidad de vitamina C (ácido ascórbico) para la producción de colágeno. La vitamina C también mejora la absorción del manganeso por el cuerpo.

Otros ingredientes opcionales en las composiciones de la presente invención son los dadores de metilo o cofactores para dadores de metilo, como las vitaminas B₁₂ y B₆, el ácido fólico, la dimetilglicina, la trimetilglicina y la betaína. Estos ingredientes aumentan la función de la SAM actuando como cofactores en la metilación o estimulando la producción de SAM endógena [Véase, p. ej., A. Barak et al., Alcoholism: Clin. And Exp. Res., 17(3):552-555 (1993)]. Además, es probable que estos compuestos falten en pacientes que sufren afecciones del tejido conjuntivo. Por ejemplo, se estima que el 12% de la población de edad avanzada de Estados Unidos sufre de deficiencia de vitamina B₁₂, el grupo que con más probabilidad de sufrir afecciones del tejido conjuntivo.

Una cantidad adecuada de vitamina B₁₂, por ejemplo, tiene una importante influencia ambiental en la acumulación de homocisteína que resulta del metabolismo de la SAM. En otras palabras, los dadores de metilo o cofactores para dadores de metilo, como la vitamina B₁₂ y las otras indicadas en el párrafo precedente, pueden reducir los niveles de homocisteína cuando se administran solas y combinadas.

Se sabe que generalmente la vitamina B₁₂ funciona como un coenzima en reacciones bioquímicas tales como la síntesis de ácido propiónico y de metionina. Evidencias recientes sugieren que niveles elevados de homocisteína plasmática incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares oclusivas. Las cantidades adecuadas de vitamina B₁₂ se consideran la influencia ambiental más importante en la acumulación de homocisteína innecesaria. [Joosten et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, 58(4):468-76 (1993)]. Además, también se entiende que la vitamina B₁₂ puede jugar un papel en la metilación del selenio. [Chen y Whanger, *Tox. and Appl. Pharm.*, 118:65-72 (1993)]. Específicamente, niveles elevados de vitamina B₁₂ contribuyen significativamente en la metilación del selenio y pueden reducir la toxicidad global del selenio, previniendo su acumulación en los tejidos [Chen y Whanger, citado arriba].

3. Descripción de los antecedentes de la técnica

Varias publicaciones sugieren aportar cantidades exógenas de glucosamina para eludir la etapa limitante de la velocidad de la conversión de glucosa a glucosamina en las rutas que producen PGs. Por ejemplo, la administración intravenosa de glucosamina (un precursor de GAGs) y derivados de ésta se ha publicado en la patente de Estados Unidos nº 3,232,836, concedida a Carozzi et al., para asistir en la curación de heridas en la superficie del cuerpo. En la patente de Estados Unidos nº 3,682,076, concedida a Rovati, se revela el uso de glucosamina y sales de la misma para el tratamiento de condiciones artríticas. Finalmente, el uso de sales de glucosamina también se ha dado a conocer para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal en la patente de Estados Unidos nº 4,006,224, concedida a Pudden. In vitro, la glucosamina aumenta la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos, la primera etapa en la reparación del tejido conjuntivo, en los fibroblastos. In vivo, la aplicación tópica de la glucosamina ha mejorado la curación de heridas.

Varias publicaciones también sugieren, dando un paso adelante en eludir la etapa limitante de velocidad de glucosa a glucosamina, proporcionar cantidades exógenas de varios de los azúcares modificados encontrados en GAGs para la producción de proteoglicanos. Por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 3,679,652 concedida a Rovati et al., se publica el uso de N-acetilglucosamina para el tratamiento de afecciones degenerativas de las articulaciones.

En otras publicaciones de las que estamos enterados se enseña a ir un paso aún más adelante, eludiendo la etapa limitante de velocidad de glucosa a glucosamina proporcionando cantidades exógenas de los propios GAGs (con y sin varios de los azúcares modificados). Por ejemplo, en la patente de Estados Unidos concedida a Furuhashi, se da a conocer un conservante para material de injerto ocular, que incluye galactosa, N-acetilglucosamina (un azúcar modificado encontrado en los GAGs) y sulfato de condroitina (un GAG). Adicionalmente, la patente de Estados Unidos nº 4,486,416 concedida a Soll et al., publica un método de protección de células endoteliales de la córnea expuestas al trauma de la cirugía de implantación de lentes intraoculares al administrar una cantidad preventivamente eficaz de sulfato de condroitina. También la patente de Estados Unidos nº 5,141,928 concedida a Goldman publica la prevención y el tratamiento de heridas oculares usando polisulfatos de glicosaminoglicanos.

La patente de Estados Unidos nº 4,983,580 concedida a Gibson publica métodos para mejorar la curación de incisiones en la córnea. Estos métodos incluyen la aplicación a la incisión de una composición motora de la córnea, de fibronectina, sulfato de condroitina y colágeno.

En la patente de Estados Unidos nº 4,801,619 concedida a Lindblad, se publica la administración intra-articular de ácido hialurónico para el tratamiento de la degeneración progresiva del cartílago causada por la degradación de los proteoglicanos.

El uso de una composición de SAM y selenio como complemento nutritivo se publica en la solicitud de patente de Estados Unidos nº 08/725,194 (WO-A-9811122) presentada por uno de los presentes inventores. Además, uno de los inventores de la presente invención ha mostrado, en la patente de Estados Unidos nº 5,587,363, la combinación de un aminoazúcar como la glucosamina y un glicosaminoglicano, como la condroitina, para el tratamiento de las enfermedades degenerativas de las articulaciones. Uno de los presentes inventores también ha mostrado la inclusión opcional de manganeso en una composición de un aminoazúcar y un glicosaminoglicano en la patente de Estados Unidos nº 5,364,845.

Por consiguiente, se puede ver que continúa habiendo necesidad de composiciones que incluyan componentes analgésicos, anti-inflamatorios y antidepresivos, así como componentes que proporcionen los bloques constructivos para la producción de tejido conjuntivo en seres humanos y que también protejan contra la degradación de este tejido.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para la protección y reparación y para reducir la inflamación del tejido conjuntivo en seres humanos y animales.

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición para la protección, el tratamiento o la reparación de tejido conjuntivo o para reducir la inflamación del mismo, donde dicha composición comprende: a) un aminoazúcar o una sal del mismo o mezclas del mismo; b) condroitina o un fragmento de condroitina o una sal de uno de estos; y c) S-adenosilmetionina. Preferiblemente el aminoazúcar es glucosamina, hidrocloreto de glucosamina, sulfato de glucosamina, N-acetilglucosamina o galactosamina. Preferiblemente, la sal de condroitina es sulfato de condroitina. Preferiblemente, la SAM es SAM natural, sintética o semi-sintética.

La composición puede comprender además manganeso o una sal del mismo, y preferiblemente ascorbato de manganeso.

15 La presente invención también proporciona el uso de una composición como se ha descrito más arriba en la preparación de un agente para la protección, el tratamiento o la reparación de tejido conjuntivo o para reducir la inflamación en el mismo.

Preferiblemente, el agente está destinado al tratamiento de seres humanos o animales pequeños y comprende el aminoazúcar en una cantidad de 50 a 5000 mg. Preferiblemente, el agente está destinado al tratamiento de seres humanos o animales pequeños y comprende condroitina o una sal de la misma en una cantidad de 15 a 5000 mg. Preferiblemente, el agente está destinado al tratamiento de seres humanos o animales pequeños y comprende SAM en una cantidad de 5 a 5000 mg.

Alternativamente, el agente está destinado al tratamiento de animales grandes y comprende el aminoazúcar en una cantidad de 250 a 40000 mg. Preferiblemente, el agente está destinado al tratamiento de animales grandes y comprende condroitina o una sal de la misma en una cantidad de 2 a 20000 mg.

25 Estos y otros objetos de la presente invención se volverán evidentes después de la lectura de la siguiente descripción detallada y los ejemplos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es una secuencia para la biosíntesis de hexosaminas.

30 La FIG. 2 es un diagrama esquemático que ilustra la ruta biológica a través de la cuál la composición de la presente invención colabora en la protección y reparación del tejido conjuntivo.

La FIG. 3 es una ampliación de una parte del diagrama de la FIG. 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición que contiene SAM; un aminoazúcar o una sal del mismo (p.ej. glucosamina); y condroitina, una sal de condroitina, o un fragmento de la misma, para estimular la síntesis de colágeno y de PG y reducir la inflamación de tejido conjuntivo en seres humanos y animales. El manganeso, preferiblemente las sales de manganeso, se puede incluir de forma opcional en estas composiciones. Además, otros ingredientes opcionales incluyen dadores de metilo o cofactores para dadores de metilo, tales como las vitaminas B₁₂ y B₆, ácido fólico, dimetilglicina, trimetilglicina y betaína. La composición puede actuar para cumplir varias funciones, incluyendo evitar la etapa limitante de la velocidad de glucosa a glucosamina en la producción natural de proteoglicanos en seres humanos y animales, y producir cantidades adicionales de colágeno y proteoglicanos para el uso en la reparación del tejido conjuntivo dañado. Además, la inflamación del tejido conjuntivo se puede reducir mediante las composiciones de la invención. Las composiciones de la presente invención pueden conseguir estas funciones directamente o a través de rutas indirectas - es decir, a través de su efecto en otros componentes en el sistema vivo que a su vez pueden aumentar la síntesis de tejido conjuntivo o reducir la inflamación.

50 El componente aminoazúcar de las composiciones de la presente invención puede comprender aminoazúcares naturales, sintéticos o semi-sintéticos, incluyendo pero sin limitarse a ellos, glucosamina, hidrocloreto de glucosamina, galactosamina, sulfato de glucosamina, N-acetilglucosamina y fragmentos, sales y mezclas de ellos. Además, el término aminoazúcar también se usa aquí para abarcar aminoazúcares que pueden haberse modificado químicamente pero manteniendo aún su función. Dichas modificaciones químicas incluyen sin limitar, esterificación, sulfatación, polisulfatación, acetilación y metilación.

55 El componente glicosaminoglicano ("GAG") de las composiciones de la presente invención es condroitina, y fragmentos, sales y mezclas de la misma. Además, el término condroitina, tal como se usa

aquí, abarca además condroitina que ha sido químicamente alterada y, sin embargo, retiene su función. Tales modificaciones incluyen, pero sin limitarse a ellas, esterificación, sulfatación, polisulfatación y metilación. En efecto la condroitina sulfatada es un componente preferido de las composiciones de la presente invención.

5 El componente S-adenosilmetionina ("SAM") de las composiciones de la presente invención puede comprender SAM natural, sintética o semi-sintética, incluyendo, sin limitarse a ellas, SAM, sales y mezclas de ella. Además, el término SAM como se usa aquí también abarca formas de SAM que han sido alteradas químicamente pero mantienen su función. Dichas modificaciones incluyen sin limitarse a ellas, esterificación, sulfatación, polisulfatación y metilación.

10 En un ejemplo que no forma parte de la presente invención, una composición incluye S-adenosilmetionina ("SAM") y un aminoazúcar, tal como glucosamina, preferiblemente en una forma de sal. En otro ejemplo que no forma parte de la presente invención, la composición incluye SAM y un glicosaminoglicano, tal como condroitina (preferiblemente en una forma de sal tal como sulfato de condroitina) o un compuesto de tipo glicosaminoglicano, tal como PPS, PPS sódico, y PPS cálcico. La
15 composición de la presente invención incluye SAM, un aminoazúcar, tal como glucosamina, preferiblemente en forma de sal, y un glicosaminoglicano que es condroitina (preferiblemente en forma de sal, tal como sulfato de condroitina). En otro ejemplo que no forma parte de la presente invención, la composición incluye un aminoazúcar, tal como glucosamina (preferiblemente en forma de sal) y un compuesto de tipo glicosaminoglicano, tal como PPS, PPS sódico, y PPS cálcico. Alternativamente, se
20 pueden usar fragmentos de un glicosaminoglicano o compuesto de tipo glicosaminoglicano en una composición de la invención además de o en sustitución del glicosaminoglicano. Cada una de estas composiciones puede incluir opcionalmente manganeso. Una forma preferida de manganeso en tales composiciones es una sal de manganeso tal como ascorbato de manganeso, ya que el ascorbato es una forma soluble de manganeso que proporciona además ácido ascórbico, una sustancia necesaria para la
25 síntesis de colágeno. Sin embargo, también se pueden usar opcionalmente otras sales de manganeso como, por ejemplo, sulfato o gluconato. Cada una de estas composiciones puede contener opcionalmente uno o más dadores de metilo o cofactores para dadores de metilo, seleccionados del grupo que consiste en vitaminas B₁₂ y B₆, ácido fólico, dimetilglicina, trimetilglicina y betaína.

30 Alternativamente, se pueden incluir dos condroitinas en las composiciones de la presente invención, una en forma sulfatada y la otra no sulfatada.

En referencia a las FIGs. 2 y 3, la ruta biosintética para la producción de tejido conjuntivo que está afectada por el método de la presente invención en virtud de los componentes de la composición de la presente invención que ayudan en la reparación del tejido conjuntivo, funciona como se describe en la anterior sección de antecedentes de esta solicitud.

35 En una realización preferible, el aminoazúcar glucosamina es la base de la composición, proporcionando el sustrato primario para la síntesis del colágeno y del proteoglicano. La glucosamina es el sustrato preferido para la síntesis del proteoglicano, incluyendo sulfatos de condroitina y ácido hialurónico. La glucosamina está preferiblemente en forma salina, para de este modo facilitar su
40 administración y absorción por humanos y animales. Las formas salinas preferidas son el hidrocloreuro de glucosamina, el sulfato de glucosamina y la N-acetilglucosamina.

La administración de una realización preferida de la composición de la presente invención proporciona al organismo humano o animal cantidades exógenas de SAM, un aminoazúcar o sales del mismo y condroitina o fragmentos de la misma. Si se desea, la composición también proporciona
45 cantidades exógenas de cofactores de manganeso al organismo humano o animal. También, si se desea, las composiciones de la presente invención pueden incluir dadores de metilo o cofactores para dadores de metilo, como las vitaminas B₁₂ y B₆, el ácido fólico, la dimetilglicina, la trimetilglicina y la betaína.

La glucosamina exógena proporcionada por la composición de la presente invención se convierte en proteoglicanos, como se observa en la FIG. 2 y como se describe arriba.

50 En el primer caso, la glucosamina se puede convertir con ayuda de manganeso directamente en GAG, incluyendo ácido hialurónico (que es 50% glucosamina y que forma el esqueleto de los proteoglicanos). Esta proteína núcleo se une entonces al ácido hialurónico vía la proteína de unión, como se ve en la FIG.3.

En el último caso, los aminoácidos libres, con la ayuda de cofactores de manganeso y zinc (y ácido ascórbico o vitamina C), se convierten en procolágeno. El procolágeno se convierte después en
55 colágeno con la ayuda de los cofactores de cobre o hierro y la vitamina C (ácido ascórbico) y quelatos de sulfato.

Así, un ejemplo que no forma parte de la presente invención que contiene SAM y glucosamina ventajosamente estimula la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos o mucopolisacáridos (GAGs), incluyendo ácido hialurónico, la cadena principal de los proteoglicanos (PGs), proporcionándose con ello

una función reparadora de tejido natural. Estas composiciones proporcionan la función de reparación del tejido conjuntivo por glucosamina, la sulfatación incrementada de GAGs por SAM, la estabilización de las macromoléculas polianiónicas de los proteoglicanos por metabolitos de SAM, y los efectos analgésico, antiinflamatorio y antidepresivo adicionales de SAM. La adición opcional de manganeso proporciona un beneficio adicional si existe deficiencia del mineral o si se desea para otros fines. La inclusión opcional de dadores de metilo o cofactores de dadores de metilo, tales como vitaminas B₁₂ y B₆, ácido fólico, dimetilglicina, trimetilglicina y betaína ayuda a estimular la metilación y, con ello, a convertir la homocisteína en metionina.

Otro ejemplo que no forma parte de la presente invención comprende SAM y sales de condroitina (tales como sulfato de condroitina) o PPS, PPS sódico, PPS cálcico. SAM opera en esta composición, conjuntamente con glucosamina endógena, como se ha descrito antes. Las sales de condroitina, PPS, PPS sódico y PPS cálcico operan con SAM y glucosamina endógena inhibiendo las enzimas degradativas sinoviales. Las sales de condroitina (tales como el sulfato de condroitina), PPS, PPS sódico, y PPS cálcico también contribuyen directamente a la acumulación de GAGs de tejido cartilaginoso. También se pueden incluir sales de manganeso en esta composición en aquellos casos en los que existe una deficiencia de manganeso. Opcionalmente, se pueden incluir dadores de metilo o cofactores para dadores de metilo, tales como vitaminas B₁₂ y B₆, ácido fólico, dimetilglicina, trimetilglicina y betaína en estas composiciones para ayudar a estimular la metilación y así convertir la homocisteína en metionina.

Una realización preferida de la composición de la presente invención contiene SAM, glucosamina y sales de condroitina (tales como sulfato de condroitina) y mezclas y fragmentos de ellos y también estimula de forma ventajosa la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos o mucopolisacáridos (GAGs), incluyendo el ácido hialurónico, proporcionando así una función natural de reparación del tejido. Esta composición proporciona la función superior de reparación del tejido conjuntivo de la glucosamina, los beneficios arriba descritos de SAM y los beneficios arriba descritos de las sales de condroitina (incluyendo sulfato de condroitina) y fragmentos de sales de condroitina. Las sales de condroitina (incluyendo sulfato de condroitina) también operan con SAM y glucosamina inhibiendo las enzimas degradativas sinoviales. Las sales de condroitina (incluyendo sulfato de condroitina) también contribuyen directamente a la acumulación de GAGs de tejido cartilaginoso. El manganeso proporciona un beneficio adicional si existe una deficiencia de minerales. Como con las composiciones descritas arriba, los dadores de metilo o cofactores para dadores de metilo, como las vitaminas B₁₂ y B₆, el ácido fólico, la dimetilglicina, la trimetilglicina y la betaína, se puede incluir opcionalmente en estas composiciones para ayudar a mejorar la metilación y de este modo convertir la homocisteína en metionina. Así, la reparación del tejido se puede llevar a cabo, en el contexto del tratamiento y la reparación de tejido conjuntivo y el tratamiento de condiciones artríticas, en casi todas las áreas del cuerpo, tanto humano como animal.

En el presente uso para la protección, tratamiento y reparación y para la reducción de la inflamación del tejido conjuntivo en seres humanos y animales, se pueden administrar a seres humanos y animales composiciones preferidas que comprenden cantidades de SAM en combinación con glucosamina, incluyendo sales de la misma, en combinación con sales de condroitina (incluyendo sulfato de condroitina) o fragmentos de ellas, o cantidades de SAM y sales de condroitina (incluyendo sulfato de condroitina) o fragmentos de ellas en combinación con glucosamina incluyendo sales de ésta. Las sales de manganeso se pueden incluir opcionalmente en cada composición en casos donde exista una deficiencia de manganeso. Los dadores de metilo o cofactores para dadores de metilo, como las vitaminas B₁₂ y B₆, el ácido fólico, la dimetilglicina, la trimetilglicina y la betaína también se pueden incluir opcionalmente en estas composiciones.

Las composiciones de la presente invención se administran para estimular la reparación del tejido, incluyendo la reparación del cartílago y la protección y tratamiento de condiciones artríticas, así como de lesiones del tejido conjuntivo en seres humanos y animales. El efecto antidepresivo de SAM puede ayudar a aliviar la carga de la enfermedad en algunos pacientes, mejorando así su calidad de vida. Este efecto, así como el efecto analgésico y anti-inflamatorio de SAM, que ayudará a aliviar el dolor asociado con las condiciones artríticas, puede ayudar a eliminar impedimentos a la actividad física. A su vez, niveles elevados de actividad física pueden aportar las fuerzas de carga y descarga necesarias para la regeneración del cartílago articular. Los suplementos con glucosamina, con su papel condroprotector, ayudan así a asegurar que las materias primas están disponibles para soportar el aumento de regeneración del cartílago. Se cree que las composiciones de la presente invención también juegan un papel en la condromodulación, la condroestabilización y la condrometabolización.

La dosis de SAM en los suplementos nutritivos de la presente invención se encuentra entre unos 5 mg a unos 5000 mg en seres humanos y animales pequeños, y de unos 2 mg a unos 20000 mg en animales grandes (p. ej., equinos). La dosis de glucosamina en los suplementos nutritivos de la presente invención se encuentra entre unos 50 mg a unos 5000 mg en seres humanos y animales pequeños, y de unos 250 mg a unos 40000 mg en animales grandes (p. ej., equinos).

La dosis de sales de condroitina en los suplementos nutritivos de la presente invención se encuentra en el intervalo de unos 15 mg a unos 5000 mg en seres humanos y animales pequeños, y de

unos 100 mg a unos 30000 mg en animales grandes. Cuando se incluye en las composiciones de la presente invención, el manganeso puede estar presente opcionalmente en el intervalo de unos 2 mg a unos 75 mg en seres humanos y animales pequeños, y de unos 10 mg a unos 500 mg en animales grandes. El componente ascorbato de manganeso puede estar en el intervalo de unos 10 mg a unos 500 mg en seres humanos y animales pequeños, y de unos 50 mg a unos 2500 mg en animales grandes. Cuando se incluyen en las composiciones de la presente invención, los dadores de metilo o cofactores para dadores de metilo, como las vitaminas B₁₂ y B₆, el ácido fólico, la dimetilglicina, la trimetilglicina y la betaina pueden estar presentes en el intervalo entre unos 0,1 mg a unos 5 g en seres humanos y animales pequeños, y de unos 1 mg a unos 50 g en animales grandes.

Como realización preferida, una dosis de las composiciones de suplementos nutritivos de la presente invención pueden consistir en una o varias cápsulas o comprimidos para el consumo oral de seres humanos o animales pequeños. En dicha realización, el peso preferido de la dosis se encuentra en el intervalo de unos 5 mg a unos 5000 mg y preferiblemente unos 2500 mg. La dosis se puede administrar en una forma de dosificación diaria en la que están presentes todos los componentes, p. ej., una cápsula o comprimido de preferiblemente 2500 mg. La dosis también se puede administrar en más de una forma de dosificación en la que cada forma de dosificación contiene al menos un componente. Cuando se administra una sola dosis en más de una forma de dosificación, las formas de dosificación múltiples se pueden co-administrar como una sola dosis. Así, por ejemplo, una sola dosis puede estar comprendida por una forma de dosificación de SAM co-administrada con una forma de dosificación de sales de glucosamina y condroitina.

Alternativamente, las composiciones de suplementos nutritivos de la presente invención se pueden administrar más de una vez al día. Así, por ejemplo, las composiciones de suplementos nutritivos de la presente invención pueden encontrarse en forma de una forma de dosificación oral de 1250 mg administrada dos veces al día o 833 mg administrada tres veces al día. El número de administraciones diarias dependerá de las necesidades del receptor humano o animal. Diferentes afecciones y lesiones del tejido conjuntivo requieren cantidades diferentes de las composiciones de la presente invención. Con respecto a esto, se pueden administrar varias dosis dependiendo de las necesidades particulares del humano o animal.

Alternativamente, y de uso particular en animales grandes, las composiciones de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, en forma de bolas. Dicha administración puede tomar la forma, por ejemplo, de una cucharada que contiene aproximadamente 1800 mg de glucosamina, aproximadamente 600 mg de sales de condroitina, aproximadamente 16 mg de manganeso (cuando se incluye en la forma de ascorbato de manganeso) y aproximadamente 104 mg de ascorbato (cuando se incluye en la forma de ascorbato de manganeso).

Estas preparaciones se pueden hacer por métodos convencionales. Por ejemplo, para preparar las composiciones de la invención, los ingredientes arriba descritos se combinan como el principio activo en mezcla íntima con un excipiente adecuado según las técnicas de composición convencionales. Este excipiente puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p. ej., oral, inyectable, sublingual, nasal, gatural, rectal, transdérmica o parenteral.

En la preparación de composiciones en la forma de dosificación oral se puede emplear cualquier medio farmacéutico. Para preparaciones orales líquidas (p. ej., suspensiones, elixires y soluciones) se pueden usar medios que contienen, por ejemplo, agua, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Los excipientes como almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares se pueden usar para preparar sólidos orales (p. ej., polvos, cápsulas, píldoras, comprimidos oblongos, comprimidos, granulados micro-encapsulados, micro-comprimidos, granulados recubiertos y comprimidos para chupar). Las cápsulas o comprimidos son la forma de dosificación oral preferida. También se pueden usar formas de liberación controlada. Por su facilidad de administración, comprimidos para chupar, comprimidos, píldoras, comprimidos oblongos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente excipientes farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con azúcar o con recubrimiento entérico mediante las técnicas estándar. Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de una o varias de estas formas de dosificación oral -es decir, una dosis individual puede encontrarse en formas múltiples.

Para productos parenterales, el excipiente comprende normalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, p. ej., para ayudar a la solubilidad o con finalidad de conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear excipientes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Habiendo discutido la composición de la presente invención, ésta se percibirá más claramente y se entenderá mejor a partir de los ejemplos específicos siguientes que pretenden proporcionar ejemplos de las realizaciones preferidas y no limitan la presente invención.

EJEMPLO 1

La composición de la presente invención se realiza en una o varias cápsulas para la administración oral en seres humanos y animales pequeños. En una realización preferida, cada dosis contiene:

5	<u>Humanos y animales pequeños</u>	<u>Intervalo/Dosis</u>
	SAM	5-5000 mg
	Glucosamina	50-5000 mg
	Sulfato de condroitina	15-5000 mg

EJEMPLO 2

10 Para las situaciones en que se desea complementar con manganeso, se añade una sal de manganeso a la composición del Ejemplo 1, de manera que cada dosis contiene:

	<u>Humanos y animales pequeños</u>	<u>Intervalo/Dosis</u>
	SAM	5-5000 mg
	Glucosamina	50-5000 mg
15	Sulfato de condroitina	15-5000 mg
	Manganeso (como ascorbato)	2-75 mg
	Ascorbato (como ascorbato de manganeso)	10-500 mg

EJEMPLO 3

20 Para animales más grandes, como los caballos, la composición del Ejemplo 1 se administra en forma de bolas rellenas.

	<u>Animal grande (equino)</u>	<u>Intervalo/Dosis</u>
	SAM	2-20000 mg
	Glucosamina	250-40000 mg
25	Sulfato de condroitina	100-30000 mg

EJEMPLO 4

Para esas situaciones en que se desea complementar con manganeso, se pueden añadir sales de manganeso a la composición del Ejemplo 3, de manera que cada dosis contiene:

	<u>Animal grande (equino)</u>	<u>Intervalo/Dosis</u>
30	SAM	2-20000 mg
	Glucosamina	250-40000 mg
	Sulfato de condroitina	100-30000 mg
	Manganeso (como ascorbato)	10-500 mg
	Ascorbato (como ascorbato de manganeso)	50-2500 mg
35		

EJEMPLO 5

Para esas situaciones en que se desea complementar con manganeso, se añade una sal de manganeso, de manera que cada dosis contiene:

	<u>Humanos y animales pequeños</u>	<u>Intervalo/Dosis</u>
40	SAM	5-5000 mg

	Glucosamina	50-5000 mg
	Sulfato de condroitina	15-5000 mg
	Manganeso (como ascorbato)	2-75 mg
	Ascorbato (como ascorbato	
5	de manganeso)	10-500 mg
	Vitamina B ₁₂	0,1-10 mg

EJEMPLO 6

Para animales más grandes, como los caballos, la composición se administra en forma de bolas rellenas.

10	<u>Animal grande (equino)</u>	<u>Intervalo/Dosis</u>
	SAM	2-20000 mg
	Glucosamina	250-40000 mg
	Sulfato de condroitina	100-30000 mg
	Vitamina B ₁₂	1-100 mg

15 **EJEMPLO 7**

Para esas situaciones en que se desea complementar con manganeso, se pueden añadir sales de manganeso a la composición del Ejemplo 6, de manera que cada dosis contiene:

	<u>Animal grande (equino)</u>	<u>Intervalo/Dosis</u>
	SAM	2-20000 mg
20	Glucosamina	250-40000 mg
	Sulfato de condroitina	100-30000 mg
	Manganeso (como ascorbato)	10-500 mg
	Ascorbato (como ascorbato	
	de manganeso)	50-2500 mg
25	Vitamina B ₁₂	1-100 mg

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la protección, el tratamiento o la reparación del tejido conjuntivo o para la reducción de la inflamación del mismo, comprendiendo dicha composición:
- 5 a) un aminoazúcar o una sal del mismo o mezclas de ellos; y
- b) condroitina o un fragmento de condroitina o una sal de uno de ellos; y
- c) S-adenosinometionina (SAM).
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el aminoazúcar es glucosamina, hidrocloreuro de glucosamina, sulfato de glucosamina, N-acetilglucosamina o galactosamina.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la sal de condroitina es sulfato de condroitina.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que SAM es SAM natural, sintética o semisintética.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además manganeso o una sal del mismo.
- 15 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende ascorbato de manganeso.
7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende uno o más fragmentos de condroitina o una sal de los mismos.
8. El uso de una composición como la reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la preparación de un agente para la protección, tratamiento o reparación del tejido conjuntivo o para la reducción de la inflamación del mismo.
- 20 9. El uso que se reivindica en la reivindicación 8, en donde el agente está destinado al tratamiento de seres humanos o animales pequeños y comprende el aminoazúcar en una cantidad de 50 a 5000 mg.
10. El uso que se reivindica en la reivindicación 8 ó 9, en donde el agente está destinado al tratamiento de seres humanos o animales pequeños y comprende condroitina o una sal de la misma en una cantidad de 15 a 5000 mg.
- 25 11. El uso que se reivindica en las reivindicaciones 8 a 10, en donde el agente está destinado al tratamiento de seres humanos o animales pequeños y comprende SAM en una cantidad de 5 a 5000 mg.
12. El uso que se reivindica en la reivindicación 8, en donde el agente está destinado al tratamiento de animales grandes y comprende el aminoazúcar en una cantidad de 250 a 40000 mg.
- 30 13. El uso que se reivindica en la reivindicación 8 o la reivindicación 12, en donde el agente está destinado al tratamiento de animales grandes y comprende condroitina o una sal de la misma en una cantidad de 10 a 30000 mg.
14. El uso que se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 8, 12 o 13, en donde el agente está destinado al tratamiento de animales grandes y comprende SAM o una sal de la misma en una cantidad de 2 a 20000 mg.
- 35

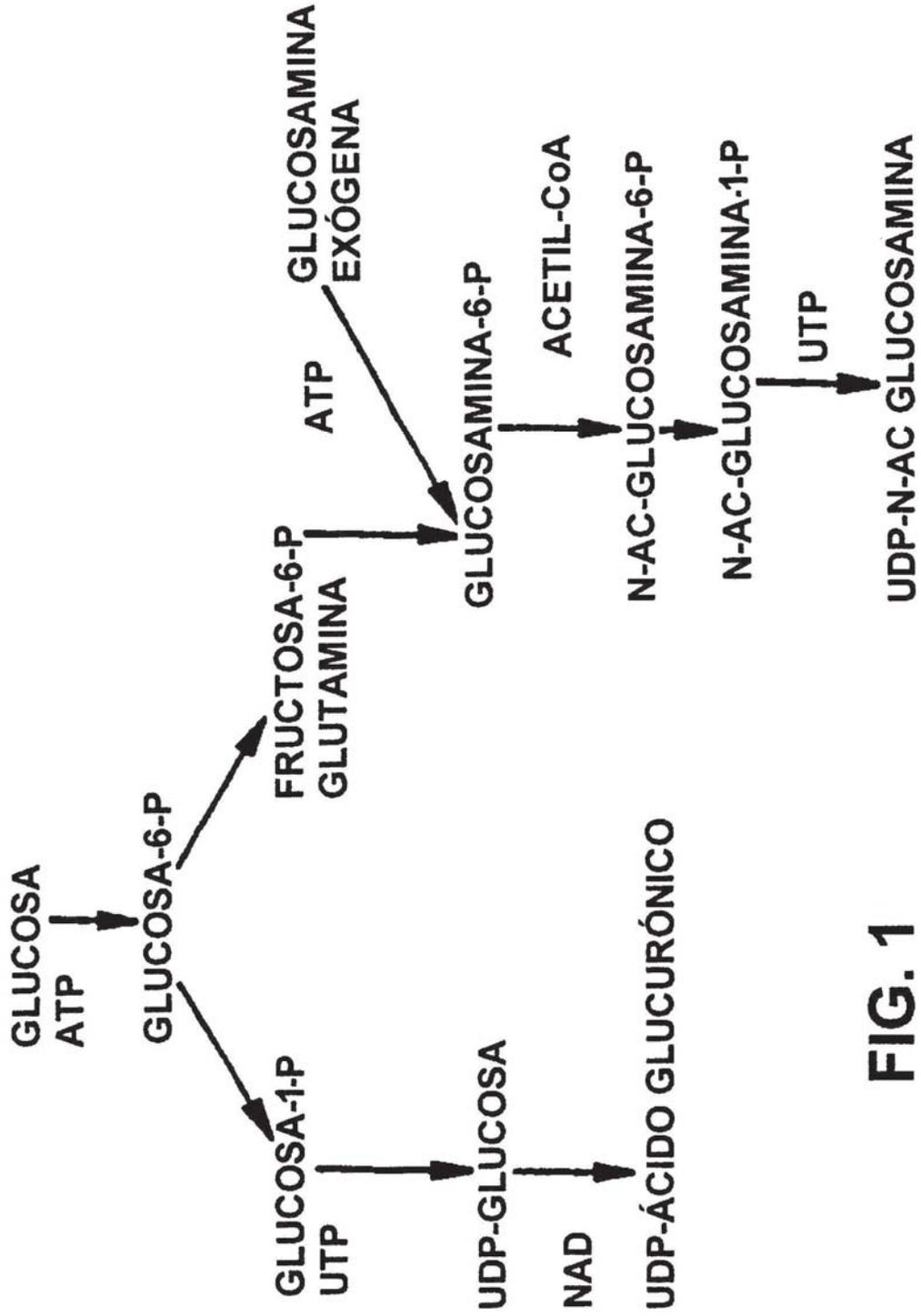


FIG. 1

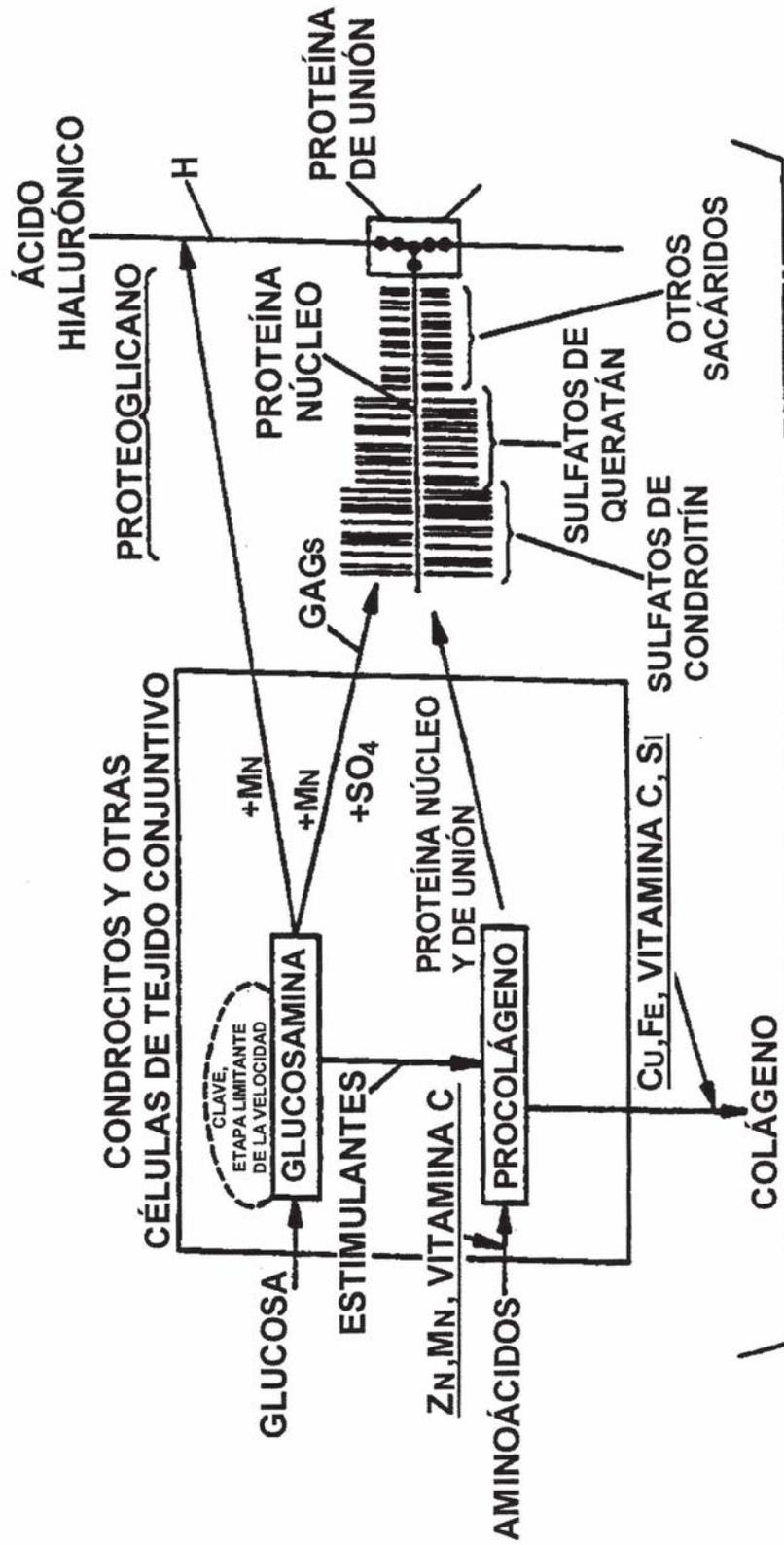


FIG. 2

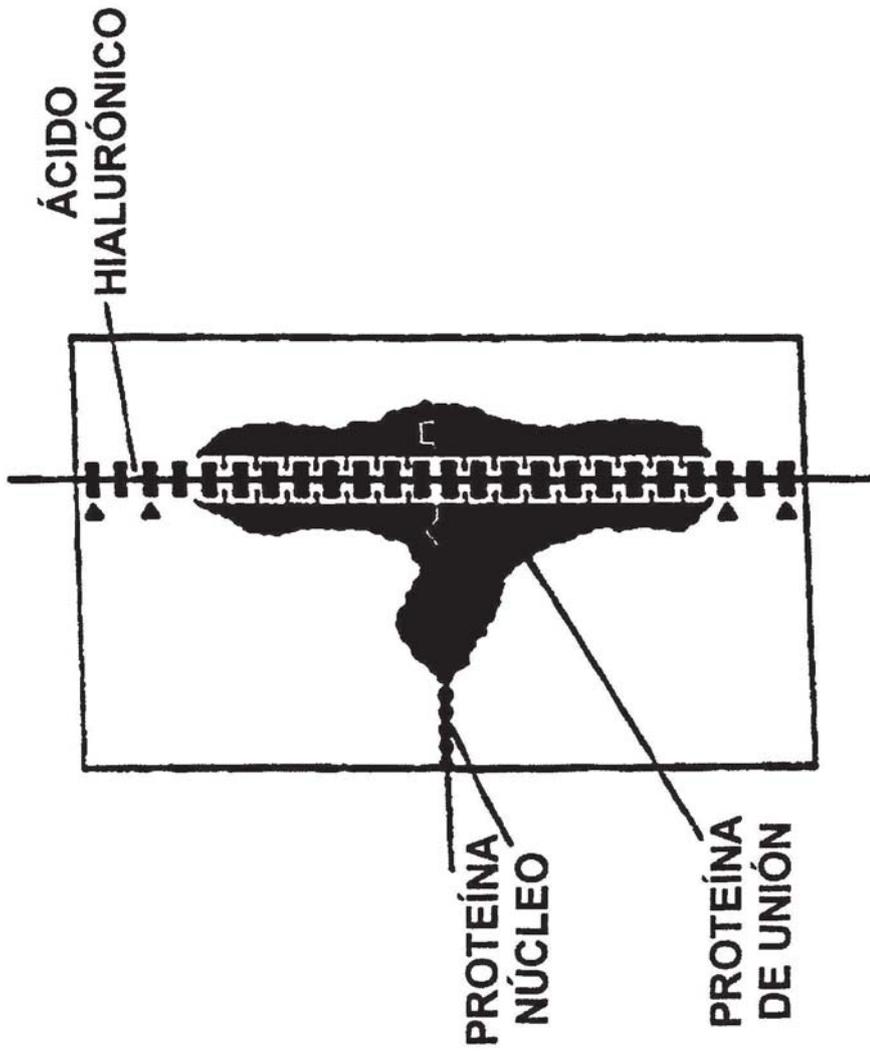


FIG. 3