

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 974**

51 Int. Cl.:  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/715** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 9/72** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06794671 .5**  
96 Fecha de presentación: **06.10.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1942938**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54 Título: **Uso de oliguronatos para tratar hiperviscosidad de la mucosidad**

30 Prioridad:  
**06.10.2005 GB 0520375**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.11.2012**

73 Titular/es:  
**NTNU TECHNOLOGY TRANSFER AS (100.0%)  
KLÅBUVEIEN 153  
7491 TRONDHEIM, NO**

72 Inventor/es:  
**TAYLOR, CATHERINE;  
DRAGET, KURT, INGAR y  
SMIDSROD, OLAV, ASMUND**

74 Agente/Representante:  
**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 390 974 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

Uso de oliguronatos para tratar hiperviscosidad de la mucosidad

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere al tratamiento de seres humanos o animales no humanos, en particular mamíferos, con ciertos oliguronatos para combatir la viscosidad mucosa elevada, por ejemplo para aumentar la eliminación de la mucosidad, especialmente de las vías respiratorias tal como en el caso de EPOC (enfermedades pulmonares obstructivas crónicas), en particular los senos y los pulmones, en particular en el tratamiento de fibrosis quística (FQ), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sinusitis.

10 La fibrosis quística es la enfermedad genética letal más común en poblaciones europeas. La enfermedad está provocada por una mutación en el gen que codifica para el regulador transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ), un canal de cloruro que está presente en células secretoras y otras células en el cuerpo. La enfermedad se caracteriza por la presencia de secreciones mucosas espesas, intratables en el cuerpo que pueden conducir a enfermedad del pulmón, problemas digestivos y esterilidad. El patrón normal de aclaramiento mucociliar en los pulmones no puede eliminar la mucosidad demasiado viscosa que se coloniza por microorganismos, lo que a su vez  
15 aumenta la viscosidad de la mucosidad y puede conducir a obstrucción e inflamación crónica del pulmón. La enfermedad del pulmón es por tanto el problema sanitario más grande para la mayoría de los pacientes con FQ y es la causa principal de muerte.

20 La mucosidad es una secreción normal de todo el tracto respiratorio, incluyendo los pulmones. Su función principal es como parte del sistema de aclaramiento mucociliar que mantiene los pulmones limpios y protege frente a la infección. El sistema de aclaramiento mucociliar tiene tres componentes principales: la mucosidad; los cilios; y el líquido de superficie de las vías respiratorias. La superficie epitelial comprende por tanto células caliciformes que secretan mucosidad y células epiteliales ciliadas con una capa de recubrimiento de líquido de superficie de las vías respiratorias y por encima de la misma una capa de mucosidad, en la que sobresalen las puntas de los cilios. La mucosidad es un material de gel pegajoso compuesto principalmente por agua (aproximadamente el 95% en peso) y mucinas, moléculas formadoras de gel responsables de las propiedades físicas de la mucosidad. Los cilios son  
25 pequeñas proyecciones capiliformes desde la superficie de las células epiteliales, que baten rítmicamente en el líquido de superficie de las vías respiratorias no viscoso, acuoso con sus puntas sumergidas en la capa mucosa. La capa mucosa forma una manta pegajosa en la superficie del pulmón que atrapa bacteria, virus, partículas inhaladas, contaminantes medioambientales y restos celulares. La batida de los cilios sirve para impulsar esta manta mucosa y cualquier cosa atrapada en la misma hacia la boca y fuera de los pulmones. En condiciones normales, el sistema de aclaramiento mucociliar funciona eficazmente y los pulmones se mantienen limpios y libres de infección. Si el sistema es superado, hay una segunda línea de defensa, la tos. Por tanto, cuando se secretan niveles aumentados de mucosidad en respuesta a irritación o inflamación, por ejemplo debido a partículas inhaladas o infección, la mucosidad se proyecta fuera de los pulmones mediante el reflejo de la tos.

35 En los pacientes con FQ la mucosidad en el pulmón es más espesa y más viscosa de lo normal, y esta mucosidad más espesa no se transporta fácilmente por los cilios. Como resultado, el sistema de aclaramiento mucociliar se ve comprometido y los pulmones son más vulnerables a la infección. Además, los pulmones de los pacientes con FQ parecen estar en un estado hiperinflamatorio con un bajo nivel continuo de inflamación y una respuesta elevada a agentes que normalmente provocan inflamación. Esto es problemático, ya que parte de la respuesta a la inflamación es el aumento de la producción de mucosidad. El aumento de mucosidad se acumula si es demasiado espesa como para eliminarse mediante el sistema de aclaramiento mucociliar o la tos, la capacidad del pulmón se reduce y el intercambio de oxígeno a través de la mucosa disminuye. Esto proporciona un entorno ideal para la colonización bacteriana, un problema grave para pacientes con FQ ya que también provoca inflamación y activa la respuesta inmunitaria. Esto no sólo conduce al aumento de la secreción de mucosidad sino también al aumento de la  
45 presencia de células de respuesta inmunitaria y agentes tales como macrófagos y lisozimas. A medida que las bacterias y los macrófagos mueren, su contenido celular se libera a la mucosidad e incluye moléculas viscosas tales como ADN. Además, algunas de las bacterias, por ejemplo *Burkholderia sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*, también secretan polisacáridos altamente viscosos, en este último caso alginatos. Estas moléculas aumentan adicionalmente la viscosidad de la mucosidad, en el caso de los alginatos aparentemente mediante la interacción con la matriz de mucina de la mucosidad pero en el caso del ADN aparentemente mediante el aumento de la viscosidad de la fase de sol dentro de la matriz de mucina.

50 El mantenimiento de la mucosidad en una forma que pueda transportarse por los cilios es por tanto un objetivo clave del tratamiento de FQ. Agentes que simplemente descomponen su estructura de tipo gel darían como resultado un fluido que sería tan intransportable como la mucosidad hiperviscosa del paciente con FQ. Por tanto, es importante que cualquier agente de tratamiento no debe descomponer la matriz de gel formada por las glicoproteínas mucinas.

55 Se ha encontrado ahora que esto puede conseguirse usando oliguronatos, es decir, oligómeros que portan grupos hidroxilo cargados de manera múltiple, en particular uno que contiene de dos a treinta residuos de monómero.

En otro lugar en el aparato respiratorio, en particular en los senos, especialmente los senos paranasales, una mucosidad demasiado viscosa puede presentar problemas. También pueden usarse oligouronatos hacer frente a estos problemas.

5 La publicación de patente internacional WO 88/09794 da a conocer ácidos polisacáricos cíclicos y su uso para el tratamiento de enfermedades tales como acné. La patente del Reino Unido n.º 1.042.379 da a conocer medicamentos, especialmente para el tratamiento de heridas abiertas o quemaduras, que comprenden poliurónidos. La solicitud de patente europea n.º 89810013.6 da a conocer composiciones orales que comprenden polisacáridos para su uso como agentes inhibidores de placas.

10 Por tanto, vista desde un aspecto la invención proporciona un oligouronato fisiológicamente tolerable según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano o no humano (por ejemplo mamífero) para combatir la hiperviscosidad mucosa en el tracto respiratorio, por ejemplo para tratar pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis o fibrosis quística, método que comprende la aplicación a las vías respiratorias de un paciente de una cantidad efectiva del oligouronato poliol fisiológicamente tolerable.

15 Vista desde un aspecto adicional la invención proporciona el uso de un oligouronato fisiológicamente tolerable según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para su uso mediante inhalación en el tratamiento de hiperviscosidad mucosa en el tracto respiratorio.

20 La aplicación del oligouronato puede ser por cualquier medio que lo administre a una superficie que secreta mucosidad, o que porta mucosidad en el tracto respiratorio del paciente, por ejemplo los senos paranasales o más preferiblemente los pulmones. La introducción será normalmente mediante inhalación, por ejemplo de gotitas de líquido (por ejemplo un aerosol) o un polvo.

Los contraiones para el oligouronato pueden ser cualquiera de los iones fisiológicamente tolerables comúnmente usados para sustancias farmacológicas cargadas, por ejemplo sodio, potasio, amonio, cloro, mesilato, meglumina, etc. Sin embargo, no se usarán preferiblemente iones que promueven la gelificación del alginato, por ejemplo metales del grupo 2.

25 Aunque el oligouronato puede ser un material sintético, es preferiblemente un derivado, que tiene un peso molecular promedio en peso de menos de 100000 Da, de un polisacárido que se produce de manera natural. Es un oligouronato de 3 a 28 meros, en particular de 4 a 25 meros, especialmente de 6 a 22 meros, en particular de 8 a 15 meros, especialmente de 10 meros, por ejemplo que tiene un peso molecular en el intervalo de 750 a 4500 Da. Puede ser un compuesto individual o puede ser una mezcla de compuestos de oligouronato, por ejemplo de un intervalo de grados de polimerización. Además, los residuos monoméricos en el oligouronato, por ejemplo los grupos monosacárido, pueden ser iguales o diferentes y no todos necesitan llevar grupos cargados eléctricamente aunque se prefiere que la mayoría (por ejemplo al menos el 60%, preferiblemente al menos el 80% más preferiblemente al menos el 90%) sí los lleven. Se prefiere que una mayoría sustancial, por ejemplo al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 90% de los grupos cargados tengan la misma polaridad. En el oligouronato, la razón de grupos hidroxilo con respecto a grupos cargados es preferiblemente de al menos de 2:1, más especialmente de al menos 3:1.

Puede accederse fácilmente a los oligouronatos a partir fuentes naturales ya que muchos polisacáridos naturales contienen residuos de uronato cargados, por ejemplo residuos tal como residuos de ácido galacturónico y gulurónico.

40 La escisión de polisacáridos a oligosacáridos para producir oligouronatos utilizables según la presente invención puede realizarse usando técnicas convencionales de lisis de polisacáridos tales como digestión enzimática e hidrólisis ácida. Los oligouronatos pueden separarse entonces cromatográficamente de los productos descompuestos a partir de polisacáridos usando una resina de intercambio iónico o mediante solubilización o precipitación fraccionada.

45 Los oligouronatos también pueden modificarse químicamente, incluyendo modificación para añadir grupos cargados (tales como glicanos carboximetilados o carboxilados), y oligouronatos modificados para alterar la flexibilidad (por ejemplo mediante oxidación con peryodato)

50 Se tratan polisacáridos adecuados por ejemplo en "Handbook of Hydrocolloids", Ed. Phillips y Williams, CRC, Boca Raton, Florida, EE.UU., 2000. Sin embargo el uso de alginatos se prefiere especialmente ya que estos se producen de manera natural como copolímeros de bloque de ácidos gulurónico (G) y manurónico (M) y pueden producirse oligómeros de bloque de G fácilmente a partir de materiales fuente de alginato. De hecho, en general el oligouronato es preferiblemente un ácido oligogulurónico, o menos preferiblemente un ácido oligogalacturónico.

55 Cuando se usan alginatos como material de partida para la preparación del oligouronato, el contenido en ácido gulurónico puede aumentarse si se desea mediante epimerización con manouronano C-5 epimerasas de *A. vinelandii*.

Los ácidos oligogulurónicos adecuados para su uso según la invención pueden producirse convenientemente mediante hidrólisis ácida de ácido algínico de *Laminaria hyperborea*, disolución a pH neutro, adición de ácido mineral para reducir el pH hasta 3,4 para precipitar el ácido oligogulurónico, lavado con ácido débil, resuspensión a pH neutro y secado por congelación.

5 Vista desde un aspecto adicional la invención también proporciona una composición farmacéutica, especialmente una composición inhalable, por ejemplo una disolución, suspensión, dispersión o polvo, que comprende un oligouronato fisiológicamente tolerable según la reivindicación 1 junto con un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable, y preferiblemente también un agente reductor de la viscosidad mucosa fisiológicamente tolerable adicional, por ejemplo una enzima de escisión del ácido nucleico (por ejemplo una ADNasa tal como ADNasa I), gelsolina, un agente reductor de tiol, una acetilcisteína, cloruro de sodio, un polisacárido de bajo peso molecular no cargado (por ejemplo dextrano), arginina (u otros precursores o estimuladores de la síntesis de óxido nítrico), o un poliaminoácido aniónico (por ejemplo poli ASP o poli GLU). El uso de una ADNasa se prefiere especialmente. El oligouronato puede administrarse normalmente en dosis de 1 a 10000 mg, especialmente de 10 a 1000 mg para un ser humano adulto. La dosis óptima puede determinarse fácilmente mediante experimentos de variación de la dosificación de rutina, opcionalmente después de una investigación inicial de un modelo animal, por ejemplo un modelo canino.

Las composiciones de la invención pueden producirse usando excipientes y vehículos farmacéuticos convencionales, por ejemplo disolventes (tales como agua), modificadores de la osmolalidad, aromatizantes, reguladores del pH, etc. Pueden contener componentes activos adicionales, por ejemplo agentes que sirven para descomponer biopolímeros no implicados en la matriz de mucina de la mucosidad (por ejemplo ADNasa, particularmente rhADNasa), agentes antibacterianos y antiinflamatorios. La terapia de combinación usando un agente adicional de este tipo y el oligouronato, administrados por separado o juntos es un aspecto particularmente preferido de los métodos dados a conocer en el presente documento. Tales agentes adicionales pueden usarse en sus dosis normales o incluso a dosis inferiores, por ejemplo un 50% de la dosis normal.

Los oligouronatos se administran de manera deseable como una pulverización, preferiblemente una pulverización de aerosol compuesta por una disolución acuosa o en forma de polvos, por ejemplo de un tamaño de partícula en modo de aproximadamente nanómetros a micrómetros (por ejemplo de 10 a 50000 nm) por tamaño de volumen.

Vista desde un aspecto adicional la invención proporciona un aplicador de pulverización que comprende un depósito y un generador de gotitas, conteniendo dicho depósito una disolución acuosa de un oligouronato fisiológicamente tolerable según la reivindicación 1. Tales aplicadores de pulverización, y de hecho los oligouronatos, pueden usarse en el tratamiento de la congestión u obstrucción nasal o de los senos que resulta del resfriado común o por otros motivos.

La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos y los dibujos adjuntos, en los que:

Las figuras 1a a 1f son gráficos del módulo complejo con respecto al tiempo para un gel de mucina-alginato y para el mismo gel dosificado con dextrano, polietilenglicol, ADN, oligómero de galacturonato de sodio y oligómero de guluronato de sodio respectivamente;

Las figuras 2 y 3 son diagramas de barras que muestran el módulo complejo ( $G^*$ ) y el ángulo de fase de los mismos geles al final de la gelificación como porcentaje del control;

La figura 4 es un diagrama de barras que muestra la tensión de flujo de los mismos geles, de nuevo como porcentaje del control;

Las la figuras 5a y 5b muestran el módulo complejo  $G^*$  para muestras de esputo tratadas y no tratadas de pacientes con FQ, la figura 5b muestra  $G^*$  como porcentaje del control (el esputo no tratado); las figuras 5c a 5f muestran gráficos de  $G^*$  con respecto al tiempo;

Las la figuras 6a y 6b muestran la viscosidad compleja ( $\eta^*$ ) para muestras de esputo tratadas y no tratadas, la figura 6b muestra  $\eta^*$  como porcentaje del control; y

Las figuras 7a y 7b muestran el ángulo de fase  $\delta$  para muestras de esputo tratadas y no tratadas. La figura 7b muestra  $\delta$  como porcentaje del control.

#### EJEMPLO 1

Se sometió a prueba el efecto de cinco materiales oligoméricos sobre un modelo de gel de mucina-alginato:

- 50 a) Dextrano de bajo peso molecular (6000 Da)
- b) PEG de bajo peso molecular (3350 Da)
- c) ADN de bajo peso molecular

d) Oligómeros de galacturonato de sodio

e) Oligómeros de guluronato de sodio (bloques G)

Se preparó el oligómero de guluronato de sodio tal como se describió anteriormente y tenía las siguientes características:

5  $F_G$  0,87,  $F_M$  0,13,  $F_{GG}$  0,83,  $F_{GM}=F_{MG}$  0,05,  $F_{MM}$  0,08,  $F_{GGM}=F_{MMG}$  0,04,  $F_{MGM}$  0,02,  $F_{GGG}$  0,79, DP 19.

*Materiales*

Gel control que consiste en mucina 18 mg/ml + alginato 0,6 mg/ml en NaCl 0,05 M

Los geles de prueba consistían en mucina 18 mg/ml + alginato 0,6 mg/ml + material de prueba 4 mg/ml en NaCl 0,05 M

10 *Pruebas reológicas*

Gelificación - inmediatamente después de mezclar se cargó la muestra en el reómetro a 37°C. Se enfrió la temperatura hasta 10°C (0,5 grados/min.) y se mantuvo entonces a 10°C por 18 horas. Se midieron de manera continua el comportamiento de la muestra y el desarrollo del gel.

15 Barrido de frecuencia - después de la gelificación, se elevó la temperatura de la muestra hasta 37°C y se monitorizó el comportamiento reológico como una función de la frecuencia.

Barrido de tensión – a 37°C, se monitorizó el comportamiento del gel como una función de la tensión creciente aplicada.

*Gelificación*

20 Los estudios demostraron que los oligómeros de guluronato de sodio (bloques G) pueden desplazar el alginato en interacciones de mucina - alginato tal como se observa por la disminución en el módulo complejo del gel ( $G^*$ ) a lo largo del tiempo tras la gelificación inicial. Para los cinco geles de prueba y el gel de control, se muestra esto en las figuras 1a a 1f respectivamente.

25 De los otros materiales oligoméricos sometidos a prueba, solo los oligómeros de galacturonato de sodio tenían un efecto similar, mostrando una disminución en los valores de los módulos a lo largo del tiempo. Los otros materiales (ADN, PEG, dextrano) provocaron un retraso en la gelificación pero el gel continuó desarrollándose a lo largo del tiempo tal como se muestra por el aumento en el módulo complejo.

30 Se representan gráficamente el módulo complejo y el ángulo de fase de los geles al final del período de gelificación en las figuras 2 y 3. El módulo complejo es una medida de la respuesta total o fuerza del sistema y el ángulo de fase se refiere al equilibrio entre el comportamiento de tipo sólido y de tipo líquido indicando un ángulo de fase superior mayor comportamiento de tipo líquido. Los oligómeros de guluronato de sodio (bloques G) provocaron la mayor caída en  $G^*$  y el mayor aumento en el ángulo de fase.

*Comportamiento del gel a partir del barrido de frecuencia*

Todos los geles mostraban un comportamiento de barrido de frecuencia típico de geles viscoelásticos débiles.

*Tensión de flujo a partir del barrido de tensión*

35 Se usó un barrido de tensión para determinar la tensión necesaria para inducir flujo en el sistema. Esto se representa gráficamente en la figura 4 como un % de la tensión necesaria para inducir flujo en el gel control. Esto proporciona una indicación de cuánto ha debilitado el material añadido la matriz de gel. Los bloques G (oligómeros de guluronato de sodio) tenían el efecto más pronunciado en la tensión de flujo seguidos por los oligómeros de galacturonato de sodio.

40 EJEMPLO 2

Efecto sobre el esputo

Se recogieron muestras de esputo de pacientes con fibrosis quística con un diagnóstico positivo para la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Se agitaron suavemente las muestras, se dividieron en porciones, se congelaron y se almacenaron a -40°C.

45 Procedimiento de prueba previa:

## ES 2 390 974 T3

Se sacaron las muestras de esputo del congelador y se colocaron en el frigorífico (4°C) una hora antes de la prueba, se agitaron en un agitador magnético durante aproximadamente 10 min. y se dividieron en porciones de 0,5 g. Se añadió medio de prueba a todas menos una de las muestras, la muestra de esputo puro. Las muestras resultantes eran:

A 0,5 g de esputo (puro)

5 B 0,5 g de esputo + 65 µl de disolución de NaCl 350 mM (fuerza iónica del oligómero de guluronato añadido)

C 0,5 g de esputo + 75 µl de oligómeros de guluronato de sodio Dp 19 150 mg/ml

D 0,5 g de esputo + 75 µl de oligómeros de guluronato de sodio Dp10 150 mg/ml

El oligómero de guluronato de sodio Dp 10 (grado de polimerización) tenía las siguientes características:

10  $F_G$  0,79,  $F_M$  0,11,  $F_{GG}$  0,76,  $F_{GM}=F_{MG}$  0,03,  $F_{MM}$  0,07,  $F_{MGG}=F_{GGM}$  0,02,  $F_{MGM}$  0,01,  $F_{GGG}$  0,74,  $F_G$  (red) 0,10,  $F_G$  (tot) 0,89,  $N_{G>1}$  37, Dp 10

Se agitaron entonces suavemente las muestras mezcladas durante 1 min. y se colocaron posteriormente en el frigorífico durante 5 min. antes de transferirse al reómetro para la prueba.

Prueba reológica:

15 Se realizaron mediciones reológicas del esputo mezclado y puro en placa / cono (40 mm/1°) usando un reómetro de uso general Rheologica Stress-Tech a 10°C para minimizar el efecto de las enzimas proteolíticas.

Se realizó la caracterización reológica del esputo puro y esputo mezclado con medio de prueba en cuatro etapas diferentes:

- Control de esfuerzo oscilante durante 2 min. con esfuerzo constante de 0,03 y frecuencia a 1 Hz.
- 20 - Control de esfuerzo oscilante tras el cizallamiento previo (1 min. a velocidad de cizallamiento de 20 s<sup>-1</sup>) durante 60 min. con esfuerzo constante a 0,03 y frecuencia a 1 Hz.
- Barrido de frecuencia con intervalo desde 0,01 - 5 Hz a tensión constante de 0,03.
- Barrido de tensión con intervalo desde 0,02 -20 Pa a 1 Hz.

25 La figura 5a es un diagrama de barras que muestra el módulo complejo ( $G^*$ ) para las muestras de esputo al final de la prueba, después de 60 min. La figura 5b es un diagrama de barras que muestra las mismas muestras de esputo que en la figura 5a, pero como porcentaje del control (esputo puro).

Las figuras 5c a 5f son gráficos del módulo complejo con respecto al tiempo para las muestras de esputo A a D.

La figura 6a es un diagrama de barras que muestra la viscosidad compleja ( $\eta^*$ ) para las muestras de esputo al final de la prueba, después de 60 min. La figura 6b es un diagrama de barras que muestra las mismas muestras de esputo que en la figura 6a, pero como porcentaje del control.

30 La figura 7a es un diagrama de barras que muestra el ángulo de fase ( $\delta$ ) para las muestras de esputo al final de la prueba, después de 60 min. La figura 7b es un diagrama de barras que muestra las mismas muestras de esputo que en la figura 3a, pero como porcentaje del control.

35 La adición de oligómeros de guluronato reduce obviamente las propiedades mecánicas del esputo de FQ *ex vivo*. Tanto el módulo dinámico complejo como la viscosidad dinámica compleja se reducen considerablemente, en algunos casos en tanto como un factor de 5. Dp 10 parece ser más eficaz que la muestra con un Dp promedio de 19. Los resultados obtenidos de la preparación de las muestras de esputo tal como se describe también sugieren que el esputo de FQ obtiene propiedades mecánicas similares al equilibrio más rápido en presencia de bloques G Dp 10 que en presencia de otros componentes ( $G^*$  y  $\eta^*$  independientes del tiempo). El cambio en el ángulo de fase, sin embargo, no se ve afectado en un grado tal como  $G^*$  y  $\eta^*$ . Esto es lo más importante ya que muestra claramente que se conservan las propiedades mecánicas de la red de mucina y por tanto todavía puede funcionar como primera línea de defensa contra contaminantes transportados por el aire.

### EJEMPLO 3

#### Aerosol

45 Se prepara una pulverización de aerosol estéril, administrada mediante la ayuda de un nebulizador, a partir de un líquido que contiene el 3-10% de la sal de sodio de un bloque de ácido gulurónico con una pureza de al menos el 75% de guluronato y un grado de polimerización de entre 5 y 20 y, si es necesario, un compuesto tensioactivo para estabilizar el tamaño de gotita del aerosol.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un oligouronato fisiológicamente tolerable para su uso en un método para combatir la hiperviscosidad mucosa en el tracto respiratorio mediante administración a las vías respiratorias de un paciente, en donde dicho oligouronato es de 3 a 28 meros al que puede accederse mediante técnicas de lisis de polisacáridos a partir de un polisacárido natural que contiene residuos de uronato cargados.
2. Un oligouronato fisiológicamente tolerable para su uso según la reivindicación 1, en donde el oligouronato se prepara a partir de una fuente natural de alginato como material de partida.
- 10 3. Un oligouronato fisiológicamente tolerable para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho oligouronato comprende ácido gulurónico como monómero.
- 15 4. Un oligouronato fisiológicamente tolerable para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho oligouronato es de 4 a 25 meros.
- 20 5. Un oligouronato fisiológicamente tolerable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de fibrosis quística.
6. Un oligouronato fisiológicamente tolerable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de sinusitis.
7. Un oligouronato fisiológicamente tolerable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.
- 25 8. Una composición farmacéutica para su uso mediante inhalación que comprende un oligouronato fisiológicamente tolerable junto con un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable, en donde dicho oligouronato es de 3 a 28 meros al que puede accederse mediante técnicas de lisis de polisacáridos a partir de un polisacárido natural que contiene residuos de uronato cargados.
- 30 9. Una composición para su uso según la reivindicación 8, conteniendo dicha composición un agente reductor de la viscosidad mucosa fisiológicamente tolerable adicional.
- 35 10. Una composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, conteniendo dicha composición un oligouronato como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4.
- 40 11. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, conteniendo dicha composición una ADNasa.
- 45 12. Un aplicador de pulverización que comprende un depósito y un generador de gotitas, conteniendo dicho depósito una disolución acuosa de un oligouronato fisiológicamente tolerable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 50 13. El uso de un oligouronato fisiológicamente tolerable como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para su uso mediante inhalación en el tratamiento de hiperviscosidad mucosa en el tracto respiratorio.
- 55 14. Un uso según la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para su uso mediante inhalación en el tratamiento de fibrosis quística.
15. Un uso según la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para su uso mediante inhalación en el tratamiento de sinusitis.
16. Un uso según la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para su uso mediante inhalación en el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

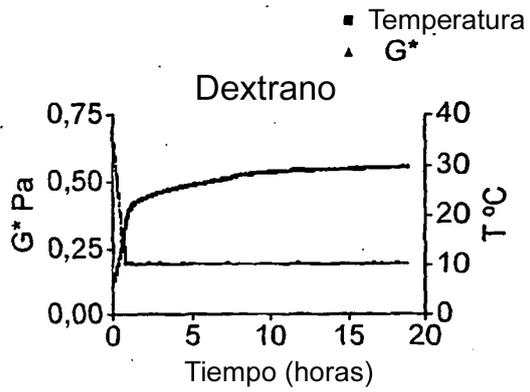


FIG. 1a

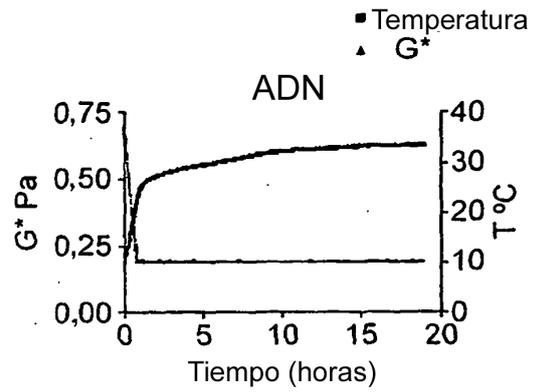


FIG. 1c

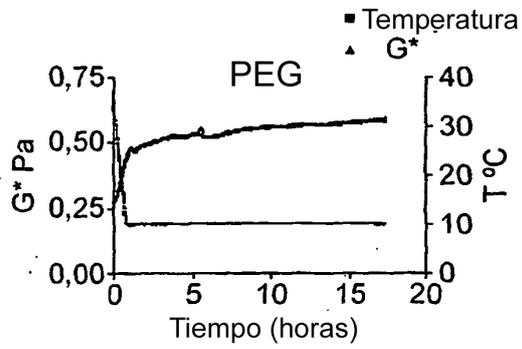


FIG. 1b

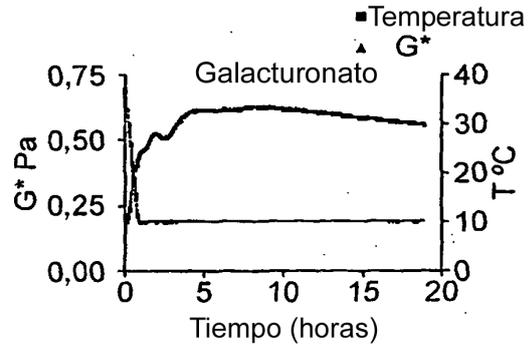


FIG. 1d

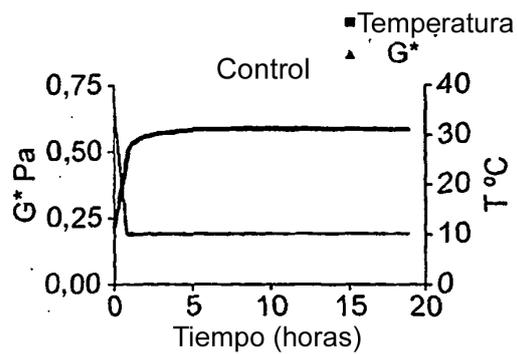


FIG. 1f

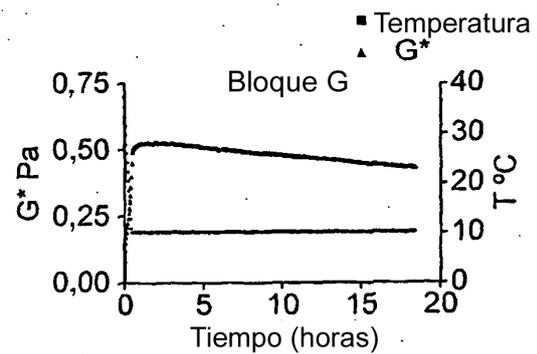
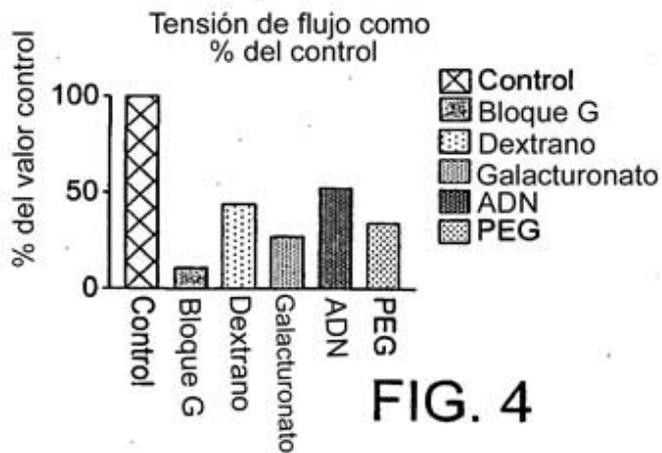
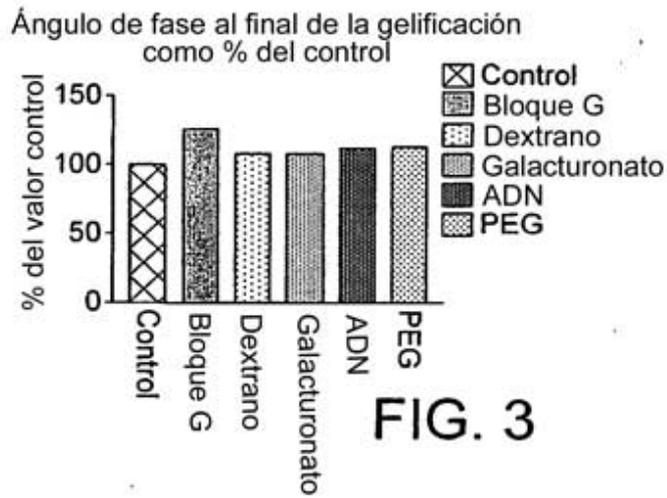
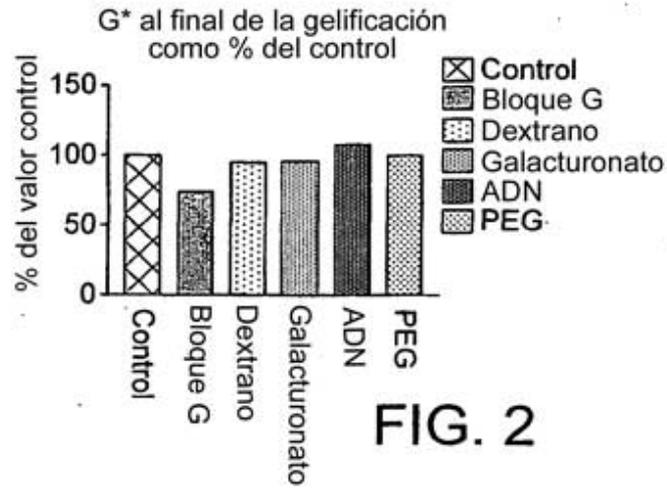


FIG. 1e



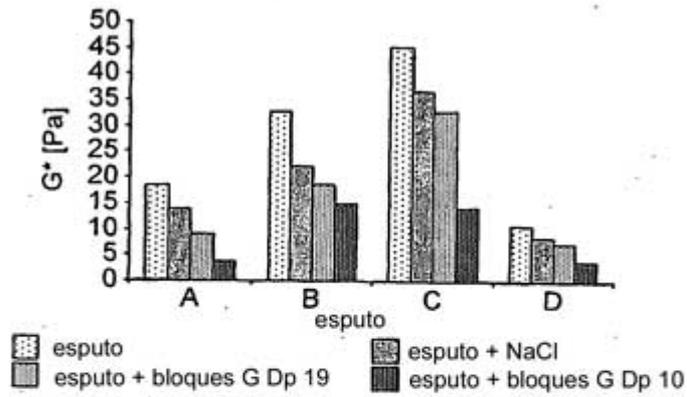


FIG. 5a

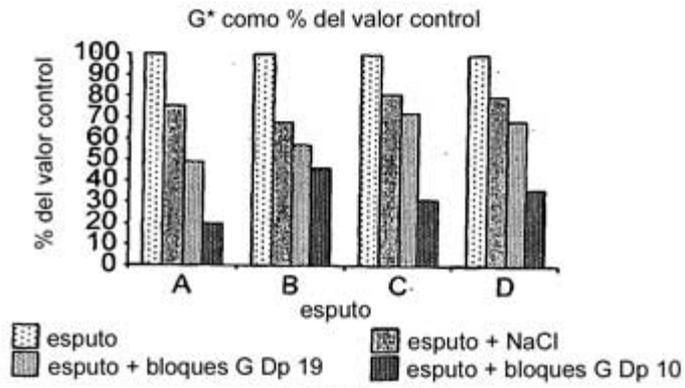


FIG. 5b

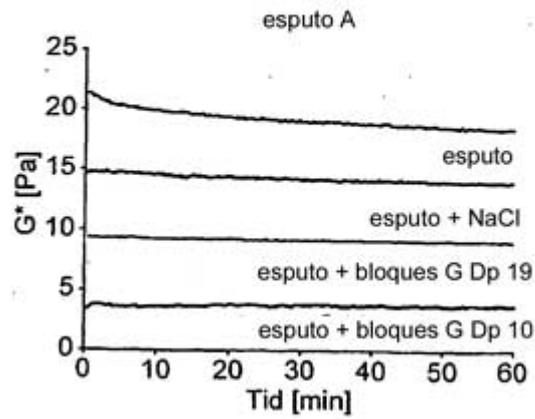


FIG. 5c

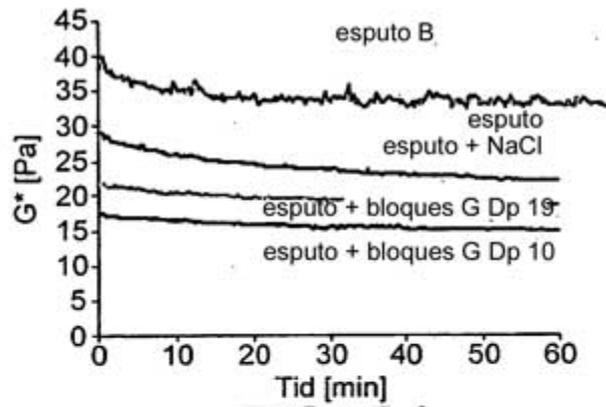


FIG. 5d

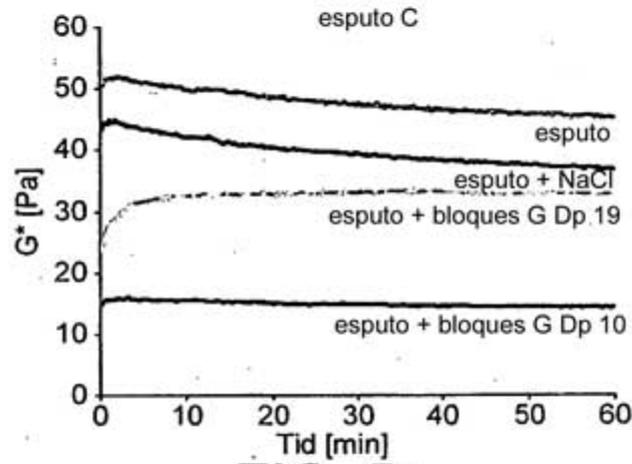


FIG. 5e

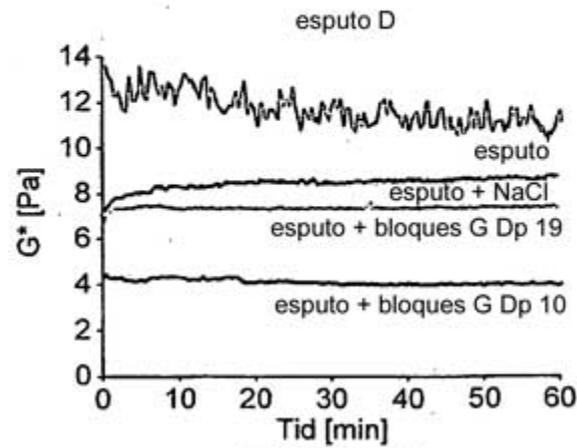


FIG. 5f

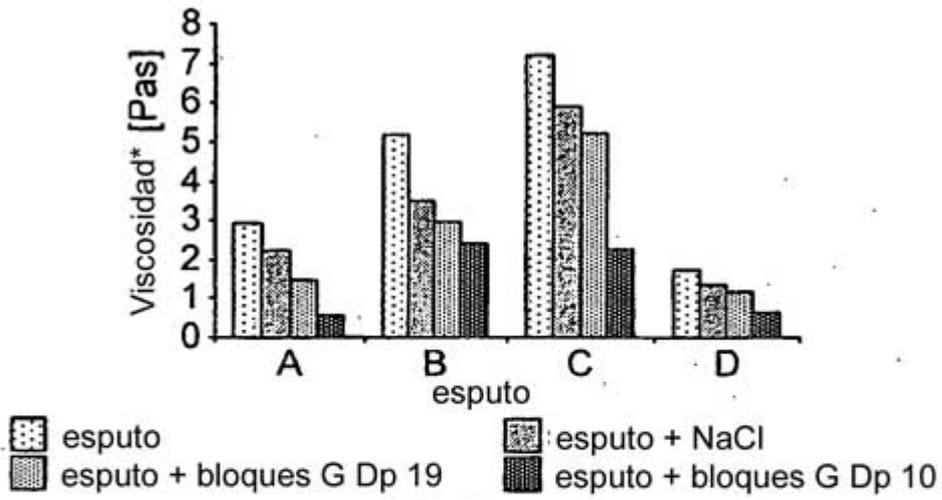


FIG. 6a

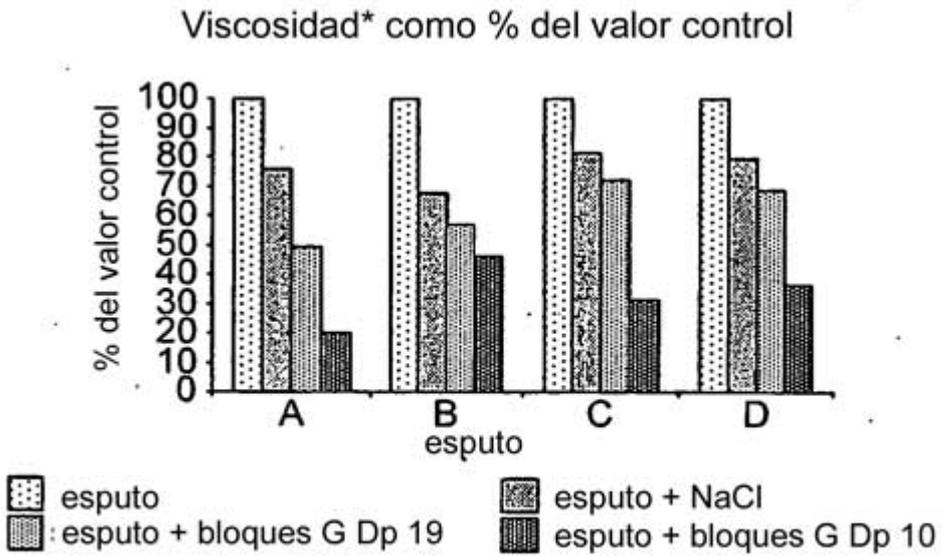


FIG. 6b

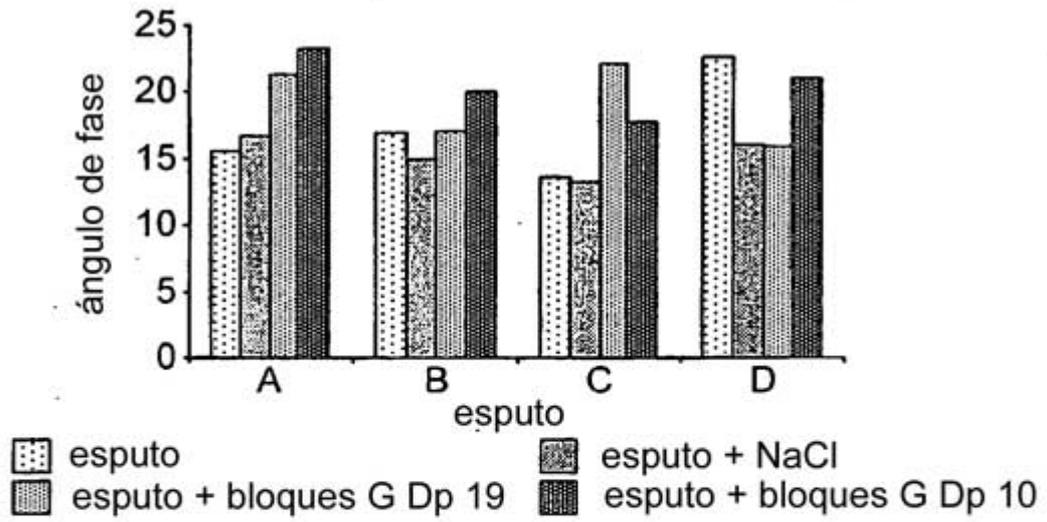


FIG. 7a

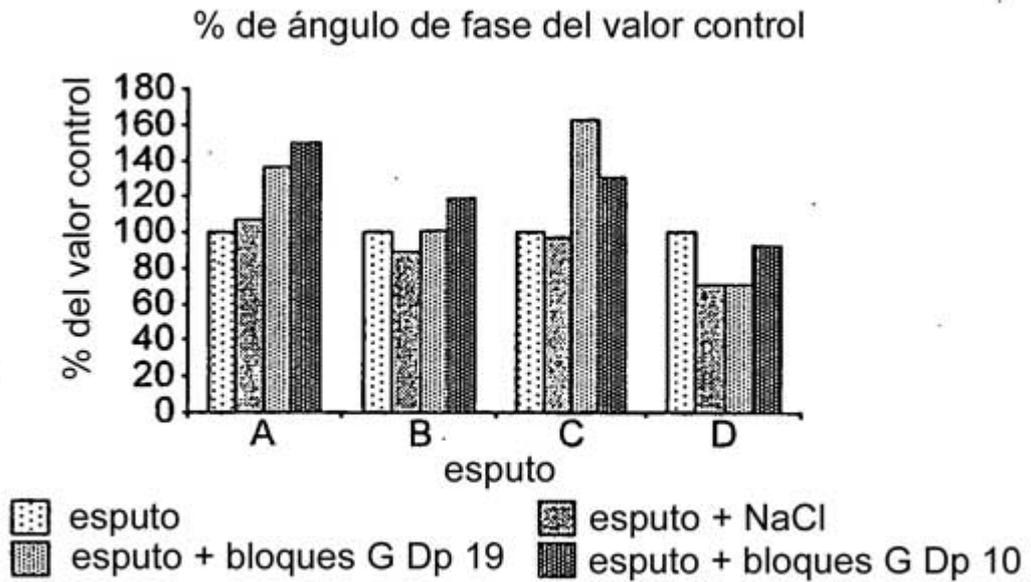


FIG. 7b