

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 314**

51 Int. Cl.:

A61K 31/716 (2006.01)

A61K 31/726 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2009** **E 09746139 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013** **EP 2296670**

54 Título: **Composiciones y uso oral de glicosaminoglicanos**

30 Prioridad:

13.05.2008 WO PCT/IB2008/001181

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

30.05.2013

73 Titular/es:

APHARM S.R.L. (100.0%)

Via Roma 26

28041 Arona (NO), IT

72 Inventor/es:

PIZZONI, ANGELO

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 405 314 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

Composiciones y uso oral de glicosaminoglicanos

Campo de la invención

La presente invención versa acerca del uso de una asociación de glicosaminoglicanos de ácido hialurónico y sulfato de condroitina para la preparación de composiciones orales para la prevención o para el tratamiento de la esofagitis y para la reparación de la lesión epitelial de la misma. Más en particular, las composiciones orales así preparadas son para la prevención o para el tratamiento de la esofagitis y comprenden una asociación de glicosaminoglicanos de ácido hialurónico y sulfato de condroitina mezclada con un vehículo farmacéutico en composiciones orales, preferentemente líquidas, que comprenden también al menos un agente bioadhesivo.

Antecedentes de la invención

Los glicosaminoglicanos son una familia de polisacáridos formada por la repetición de un ácido urónico, ácido glucurónico o idurónico, α 1→4 o β 1→3 enlazados a un residuo de hexosamina, glucosamina o galactosamina. Los residuos de hexosamina y ácidos urónico pueden ser sulfatados de modos diversos. Junto con el sulfato de heparina y heparano, en la familia de los glicosaminoglicanos también se incluyen el sulfato de dermatano, el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina. Fisiológicamente, los glicosaminoglicanos se organizan en proteoglicanos, formados por un núcleo proteínico en el que el glicosaminoglicano está enlazado por una región de enlace. Estas estructuras se ocupan del control de las reacciones bioquímicas por la captura y la liberación de proteínas y de factores del crecimiento (J. F. Kennedy, C. A. White, Bioactive Carbohydrates, 1983, Ellis Horwood Ltd, 211-227).

En particular, el sulfato de condroitina se localiza en los cartílagos y en los epitelios como la mucosa gástrica o el urotelio. En los cartílagos da elasticidad y controla la resistencia, mientras que en las mucosas y los epitelios protege al propio epitelio de la agresión ácida en el caso del epitelio gástrico o del potasio en el caso del urotelio. En las patologías en las que la cantidad de sulfato de condroitina es baja, tales como la gastritis o la cistitis intersticial, la administración de sulfato de condroitina contribuye a mitigar la inflamación y las lesiones correlacionadas debidas al bajo contenido en sulfato de condroitina. Normalmente, el sulfato de condroitina extractivo tiene un peso molecular medio entre 10.000 y 50.000 Da. Puede obtenerse sulfato de condroitina biosintético a partir de un polisacárido K4, por ejemplo según el procedimiento descrito en el documento EP 1304338. Su peso molecular medio está entre 12.000 y 15.000 Da, aunque pueden prepararse productos de peso molecular menor o mayor.

El ácido hialurónico se presenta naturalmente como una macromolécula regular no sulfatada formada por una secuencia disacárida lineal de ácido glucurónico 1-3 enlazado con N-acetilglucosamina, mientras que el sulfato de condroitina está presente fundamentalmente en dos formas distintas: condroitina-4-sulfato (o ChSA) y condroitina-6-sulfato (o ChSC). El sulfato de condroitina se forma por repeticiones de disacáridos que contienen ácido glucurónico β 1→3 enlazado con galactosamina que está sulfatada en la posición 4 o en la posición 6. En la misma molécula hay presentes racimos de ChSA y ChSC. Ocasionalmente, también puede haber presente una cantidad baja de disacáridos disulfatados y no sulfatados dentro de la cadena del polisacárido. Los proteoglicanos que contienen sulfato de condroitina se forman mediante una cadena principal de ácido hialurónico sobre la que se injertan ramas portadoras de cadenas proteínicas (núcleo proteínico) de cadenas de sulfato de condroitina. Así se forma una macromolécula muy viscosa cuya viscosidad es debida a la elevadísima masa molecular y también a las características estructurales de sus componentes.

El ácido hialurónico extractivo tiene un peso molecular medio del orden de 10^5 - 10^6 Da.

A no ser que se especifique otra cosa, en la presente descripción las expresiones "ácido hialurónico" y "sulfato de condroitina" designan ácido hialurónico y sulfato de condroitina en forma de sal sódica, estando referidas las dosis dadas en lo que sigue del presente documento a hialuronato de sodio y a sulfato sódico de condroitina.

Técnica anterior

El documento EP 136782 da a conocer una asociación de ácido hialurónico o de la sal sódica, potásica, magnésica y cálcica del mismo, y el sulfato de condroitina o de la sal sódica, potásica, magnésica y cálcica del mismo usada para el tratamiento de la cistitis intersticial. Ese documento menciona, en general, asociaciones en un tampón acuoso con un pH de 7 a 8 en el que la concentración de los componentes activos es del 0,1 al 10%, pero da a conocer específicamente composiciones en las que el 5,3% en peso de la composición total es sulfato de condroitina y un 4,2% es hialuronato.

El documento US 2006/234978 describe el uso de una solución que contiene tanto ácido hialurónico como sulfato de condroitina (opcionalmente también con glucosamina) para tratar la cistitis intersticial. Las cantidades de sulfato de condroitina y de ácido hialurónico dadas a conocer en el mismo son de 0,5-1,5 g y 10-50 mg, respectivamente, por dosis unitaria.

El documento US 2004/0224384 (véanse también los documentos US 2003/0091652, US 6.780.841 y US 7.091.180) da a conocer un colágeno de tipo II hidrolizado enzimáticamente, usado de forma oral o tópica para tratar trastornos

del tejido conectivo y reponer la viscoelasticidad de la piel. Dicho colágeno hidrolizado se obtiene del cartílago esternal de pollo, y consiste en una mezcla de fragmentos que tienen un peso molecular medio entre aproximadamente 50 y aproximadamente 10.000 Da, que contienen un 67% de proteínas (12,1% de nitrógeno total), un 18% de hidratos de carbono y un 0,1% de grasa. La porción de los hidratos de carbono está formada principalmente por sulfato de condroitina despolimerizado y ácido hialurónico (al menos un 20% y al menos un 10%, respectivamente, del colágeno hidrolizado total) y por proteoglicanos (3% del colágeno hidrolizado total).

El documento da US 2005182022 (véase también el documento US 6.924.273) da a conocer composiciones condroprotectoras/restauradoras para ser administradas especialmente como pienso animal a purasangres de carreras, que comprende ácido hialurónico, solo o en asociación con sulfato de condroitina y/o glucosamina, junto con un agente gelificante tal como un derivado de la celulosa. En particular, el documento describe una composición que comprende un 1% en peso de hialuronato de sodio, un 4% en peso de sulfato de condroitina y un 1% de carboximetilcelulosa de sodio y presentaciones unitarias que comprenden 200 mg de sulfato de condroitina y 100 mg de ácido hialurónico. En seres humanos, la dosis diaria recomendada está entre 7 y 40 mg de ácido hialurónico.

El documento WO 00/67799 (véanse también los documentos EP 1173218, EP 1614431 y US 6.610.667) da a conocer una composición para la prevención o el tratamiento de trastornos del esófago causados por el reflujo, que comprenden un alginato y dos tipos de gomas (gomas de xantano/carragenano y de galactomanano/glucomanano). Esta composición tiene intensas propiedades de bioadherencia y es capaz de adherirse de manera susceptible de separación a zonas del esófago, proporcionando así un efecto protector y de curación directa. Sin embargo, las composiciones dadas a conocer son muy viscosas porque, aun en el caso de las preparaciones líquidas, la viscosidad oscila entre 500 y 10.000 mPa.

El documento WO 00/44367 da a conocer una composición farmacéutica para la administración tópica, oral o a través de las mucosas que contiene una macromolécula, en particular ácido hialurónico o sulfato de condroitina, para el tratamiento de una serie de enfermedades, incluyendo la esofagitis. Según ese documento, la administración a través de las mucosas incluye la aplicación de los compuestos a las membranas mucosas de la nariz, los ojos, la boca, la garganta, las encías, las amígdalas, el esófago, el estómago, el colon, el recto, la vagina o cualquier otra membrana mucosa, de modo que la macromolécula pueda ser absorbida a través de la mucosa sin la ayuda de un sistema de administración.

También es bien conocido que el sulfato de condroitina es un inhibidor efectivo de las lesiones de la mucosa gastroduodenal inducidas por la pepsina dotado de propiedades curativas de la úlcera gastroduodenal (véase, por ejemplo, Crandall L. A. y otros., Proc: Soc Exp. Biol. Med. 30, 704-708, 1933).

Resumen de la invención

Se ha descubierto que puede usarse una asociación de sulfato de condroitina y ácido hialurónico y un agente bioadhesivo para la preparación de medicamentos para combatir ciertas afecciones.

En particular, se ha descubierto que las composiciones orales preparadas usando una asociación de sulfato de condroitina y ácido hialurónico mezclada con un agente bioadhesivo y un vehículo farmacéutico, previenen la esofagitis en caso de reflujo gástrico o permiten el tratamiento de la esofagitis o de patologías en las que la lesión esofágica-epitelial se debe a los efectos adversos de fármacos.

También se ha descubierto que asociando sulfato de condroitina y ácido hialurónico en un vehículo farmacéutico que comprenda al menos un agente bioadhesivo hidrosoluble, se obtienen composiciones líquidas orales novedosas, con una viscosidad entre 30 y 100 mPa, adecuadas para una fácil administración a seres humanos, que son sumamente eficaces en la prevención o el tratamiento de la esofagitis.

La expresión "en la práctica, libre de proteínas", referida a las composiciones de la presente invención, indica que los ingredientes activos contenidos en la misma, son productos purificados que contienen menos de un 1% de proteínas.

Descripción detallada

Es un objeto de la presente invención proporcionar el uso de una asociación de sulfato de condroitina o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ácido hialurónico o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente bioadhesivo para la preparación de composiciones orales para la prevención o el tratamiento de la esofagitis.

Preferentemente, el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina de la presente formulación se usan como la sal alcalina de los mismos, tal como de sodio o de potasio, con una preferencia por el sodio.

El procedimiento se lleva a cabo administrando oralmente a dicho ser humano entre 80 mg y 200 mg de ácido hialurónico y entre 150 mg y 500 mg de sulfato de condroitina de una a cuatro veces/día en dicha composición farmacéutica.

Para el uso previsto, la asociación de sulfato de condroitina y ácido hialurónico se mezcla con vehículos farmacéuticos usados comúnmente para la preparación de composiciones para administración oral.

5 Dichas composiciones orales que comprenden ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y sulfato de condroitina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están en la práctica, libres de proteínas. El componente de ácido hialurónico (a) tiene un peso molecular medio no inferior a 10^5 Da. El ingrediente activo de sulfato de condroitina (b) tiene un peso molecular medio entre 5.000 y 50.000, ventajosamente entre 10.000 y 50.000, preferentemente entre 12.000 y 30.000.

10 Las composiciones de la invención están en presentaciones unitarias orales apropiadas como comprimidos, polvos o granulados en bolsitas, o de soluciones o suspensiones orales medidas adecuadamente. Dichas presentaciones unitarias contienen entre 80 mg y 200 mg de ácido hialurónico y entre 150 mg y 500 mg de sulfato de condroitina.

15 Los vehículos para comprimidos incluyen, por ejemplo, almidones, celulosa y derivados de la misma; lubricantes como talco, ácido esteárico o estearato de magnesio; diluyentes como talco, celulosa en polvo, lactosa, polietilenglicol, almidones como el almidón de maíz, manitol, sorbitol; disgregantes tales como la celulosa microcristalina o la crospovidona; ligandos tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; edulcorantes tales como sacarosa, dextrosa, manitol, sacarina; o aromatizantes tales como aceites naturales o sintéticos.

20 Los vehículos para comprimidos desintegrables (por masticación) incluyen, por ejemplo, lubricantes, agregantes, edulcorantes, aromatizantes, bioadhesivos y disgregantes. Los vehículos para suspensiones o soluciones líquidas, normalmente acuosas, incluyen, por ejemplo, antioxidantes, tales como metabisulfito de sodio o sulfito de sodio; espesantes tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; conservantes tales como metilparabeno, etilparabeno, etilendiaminotetracetato de sodio, benzoato de sodio o una sal alcalina de ácido sórbico, así como aromatizantes y edulcorantes.

Los edulcorantes contenidos en los comprimidos orales masticables y las suspensiones o las soluciones líquidas pueden ser azúcares naturales, opcionalmente reducidos, tales como la sacarosa, la dextrosa, el xilitol, el manitol o el sorbitol, o un producto sintético como la sacarina sódica o el aspartamo.

25 Los aromatizantes son aromas o sabores farmacéuticamente aceptables de aceites sintéticos y naturales, extrayéndose estos de plantas, hojas, flores, frutas y sus combinaciones, tales como canela, menta, anís y hojas de cidro, almendra amarga, cítricos, en particular naranja y/o limón, aceites de tilo y pomelo. También pueden usarse con ventaja el aroma a chocolate, vainilla o eucalipto y esencias de fruta, en particular manzana, pera, melocotón, fresa, cereza, albaricoque, naranja, limón y uvas.

30 Las composiciones de la presente invención están formuladas en una formulación oral, preferentemente líquida, en la que los ingredientes activos están mezclados con un agente bioadhesivo que es capaz de adherirse a la pared esofágica junto con el ingrediente activo de la asociación de sulfato de condroitina/ácido hialurónico, protegiendo o sanando así el epitelio posiblemente dañado.

35 La composición así preparada tiene la ventaja de tener una viscosidad relativamente baja, es decir, entre 30 y 100 mPa.

Las moléculas bioadhesivas son sustancias muy bien conocidas por su capacidad de crear principios activos para adherirse a los puntos de actuación para la administración local de fármacos o para recubrir ciertas partes del cuerpo.

40 Cuando estas moléculas bioadhesivas son administradas a la parte superior del tracto gastrointestinal, es muy fácil que sean eliminadas del punto de actuación arrastradas por el moco y la saliva, a veces junto con el principio activo, especialmente si lo contienen para el uso en puntos particulares. Este arrastre se debe a la baja resistencia de la unión de las moléculas bioadhesivas con las superficies tisulares.

45 En el caso de una disolución, esta composición también tendrá una viscosidad útil para la administración del principio activo usando un recipiente simple o monodosis en una presentación reproducible lista de inmediato para los consumidores.

Así, según esta realización preferente, la presente invención proporciona una composición oral líquida de glicosaminoglicanos que comprende:

- (a) ácido hialurónico con una concentración entre el 0,75 y el 1,5% en peso;
- 50 (b) sulfato de condroitina con una concentración entre el 1,5 y el 4% en peso; y
- (c) al menos un polímero bioadhesivo con una concentración total entre el 3 y el 6% en peso en agua.

Dado que el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina son, de por sí, polímeros de propiedades de viscosidad elevada y actividad bioadhesiva, es adecuado usar polímeros plenamente compatibles con estos principios activos.

Dichos polímeros bioadhesivos compatibles se seleccionan del grupo consistente en poloxámeros tales como copolímeros de óxido de etileno y propileno, en particular los productos conocidos con el nombre comercial de Lutrol®, polímeros de vinilpirrolidona, tales como polivinilpirrolidona Kw 24-32, correspondiente a un peso molecular de 40.000, y derivados de la celulosa tales como la hidroxipropilcelulosa.

- 5 Preferentemente, dichos agentes hidrosolubles de viscosidad, que tienen propiedades de viscosidad elevada, tales como poloxámero (Lutrol), polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa, se mezclan con ácido hialurónico dotado de un peso molecular entre 100 y 3.000 kilodaltones y un sulfato de condroitina con un peso molecular entre 5 y 40 kilodaltones para obtener una solución transparente con una viscosidad entre 30 y 100 mPa. Dicha solución puede usarse fácilmente como una presentación farmacéutica líquida que tiene muy buena actividad en la protección del
- 10 epitelio esofágico, previniendo así la esofagitis debida ya sea al efecto adverso de fármacos tales como, por ejemplo, los bifosfonatos orales, o al reflujo gástrico, y para tratar las esofagitis.

Junto a los componentes principales (a)-(c), las composiciones preferentes de la presente invención pueden contener conservantes para mejorar la estabilidad de la composición, así como edulcorantes, aromatizantes y, opcionalmente, tinciones, para mejorar y optimizar las características organolépticas de la preparación oral líquida.

- 15 Los conservantes, tales como el benzoato de sodio, el ácido sórbico y sus sales, en particular el sorbato de potasio, EDTA o sales del mismo, pueden estar presentes en una concentración entre el 0,01 y el 0,4% en peso.

- Los edulcorantes pueden ser azúcares naturales, opcionalmente reducidos, tales como la sacarosa, la dextrosa, el xilitol, el manitol o el sorbitol, o un producto sintético como la sacarina sódica o el aspartamo. Los edulcorantes sintéticos pueden estar presentes en un porcentaje entre el 0,1 y el 5%, mientras que los azúcares naturales, opcionalmente reducidos, pueden estar presentes en un porcentaje entre el 10% y el 20%, preferentemente entre el 15% y el 20%.
- 20

- Los aromatizantes serán escogidos por el experto en la especialidad en relación con las propiedades organolépticas de la composición. Los aromatizantes pueden seleccionarse del grupo consistente en aromas y sabores farmacéutica o nutricionalmente aceptables de aceites sintéticos y naturales, extrayéndose estos de plantas, hojas, flores, frutas y sus combinaciones, tales como canela, menta, anís y hojas de cidro, almendra amarga, cítricos, en particular naranja y/o limón, aceites de tilo y pomelo. También pueden usarse con ventaja el aroma a chocolate, vainilla o eucalipto y esencias de fruta, en particular manzana, pera, melocotón, fresa, cereza, albaricoque, naranja, limón y uvas. Aromatizantes preferentes son aquellos que dan aromas a menta o frutas, tales como uva, cereza o cítricos, en particular naranja y limón, o mezclas de las mismas. Los aromatizantes, habitualmente soportados en una matriz sólida, están generalmente presentes en una concentración entre el 0,5 y el 1,5%.
- 25
- 30

Habitualmente, puede haber presentes tinciones en una concentración del 0,01-0,02%.

El pH de la composición líquida está entre 4 y 6, preferentemente entre 4,8 y 5,2.

La viscosidad de la solución está, preferentemente, entre 40 y 70 mPa.

- Ventajosamente, las composiciones líquidas orales preferentes de glicosaminoglicanos de la presente invención son soluciones acuosas, preferentemente en presentación de dosis unitaria, cada una de las cuales contiene:
- 35

(a) ácido hialurónico en una cantidad entre 80 y 200 mg;

(b) sulfato de condroitina en una cantidad entre 150 y 500 mg; y

- (c) al menos un polímero bioadhesivo en una cantidad total entre 300 y 750 mg, formándose dicha dosis unitaria con una cantidad de agua entre 10 y 13 g.
- 40

- Generalmente, dicha presentación de dosis unitarias también puede comprender, junto con los componentes (a)-(c), conservantes, edulcorantes, aromatizantes y, opcionalmente, tinciones en el porcentaje mencionado en lo que antecede. En particular, dichos conservantes están en una cantidad total correspondiente a una concentración entre el 0,01 y el 0,4% en peso de la solución; dichos edulcorantes están en una cantidad total correspondiente a una concentración entre el 10 y 20% en peso de la solución cuando son azúcares reducidos opcionalmente, y del 0,1 al 5% cuando son edulcorantes sintéticos; dichos aromatizantes están en una cantidad total correspondiente a una concentración entre el 0,5 y el 1,5% en peso de la solución; y dichas tinciones opcionales están en una cantidad total correspondiente a una concentración entre el 0,01 y el 0,02% en peso de la solución. El pH preferente de la solución es 4,8-5,2.
- 45
- 50

En composiciones líquidas orales particularmente preferentes, dicho ácido hialurónico tiene un peso molecular medio entre 10^5 y 10^6 Da, dicho sulfato de condroitina tiene un peso molecular medio entre 10.000 y 50.000 Da y el pH de la solución está entre 4,8 y 5,2.

- Las dosis unitarias pueden ser bolsita soldadas, botellines de vidrio o plástico o cualquier otro recipiente ofrecido por la tecnología actual, incluyendo recipientes multidosis.
- 55

Las composiciones líquidas orales preferentes de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos de la tecnología farmacéutica.

En dichas composiciones líquidas orales de la presente invención, hay presentes tanto ácido hialurónico como sulfato de condroitina como una sal alcalina de los mismos, tal como de sodio o de potasio, con una preferencia por el sodio.

Según un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición oral líquida caracterizada por el hecho de que

(A) se disuelven en agua ácido hialurónico, sulfato de condroitina y xilitol calentando hasta 60°C con agitación vigorosa para obtener una solución transparente. Si es necesario, se aplica un vacío hasta un máximo de 70 kPa. La solución es mantenida bajo agitación moderada durante 30 minutos. A la solución previamente obtenida se añaden el polímero bioadhesivo o la mezcla de polímeros bioadhesivos manteniendo una agitación moderada al vacío hasta un máximo de 70 kPa durante 15 minutos. Se mantiene la agitación 30 minutos más. Luego se disminuye la temperatura hasta 25°C;

(B) se disuelven en agua los conservantes, los edulcorantes, las tinciones y los aromatizantes con agitación a temperatura ambiente hasta una disolución completa;

(C) a la solución obtenida en la etapa (A) se añade la solución obtenida en la etapa (B) manteniendo una agitación moderada a 25°C durante 15 minutos. Se mide el pH y se añade ácido clorhídrico 4M para alcanzar un pH en el intervalo entre 4,8 y 5,2.

Las composiciones orales líquidas preferentes de glicosaminoglicanos según la presente invención son útiles para la fácil administración de combinaciones de ácido hialurónico y sulfato de condroitina también a dosis elevadas en forma líquida que tienen las propiedades bioadhesivas adecuadas. En particular, son una composición para el tratamiento o la prevención de la esofagitis en caso de reflujo esofágico o para el tratamiento de la esofagitis diagnosticada.

La eficacia de esta composición oral líquida preferente de glicosaminoglicanos se ha puesto de manifiesto clínicamente en pacientes con síntomas de esofagitis y gastritis. El estudio fue un ensayo doble ciego de fármaco y placebo. Tras esofagogastroscoopia y una prueba de aliento de urea, los pacientes fueron sometidos a la administración de la composición de la invención (Ejemplo 1). Los resultados, basados en el análisis de los síntomas, mostraron una efectividad estadísticamente significativa de la composición con respecto al placebo. Además, las investigaciones endoscópicas anteriores y posteriores al tratamiento mostraron una mejoría de la inflamación y la curación de la mucosa en la patología esofágica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En dichos ejemplos, se usaron un hialuronato de sodio extractivo purificado que tenía un peso molecular medio de aproximadamente 10⁶ Da y un sulfato sódico extractivo purificado de condroitina que tenía un peso molecular medio de aproximadamente 30.000 Da.

Ejemplo 1

(A) En una mezcladora con manga y agitador de palas, se añaden 120 g de hialuronato de sodio, 300 g de sulfato sódico de condroitina, 2.160 g de xilitol y 6,5 kg de agua desionizada. Se mantiene la temperatura a 60°C y se agita vigorosamente hasta la completa disolución. A continuación, se añaden 240 g de Lutrol F127 y 240 g de polivinilpirrolidona KW 24-32 manteniendo la agitación y el vacío durante 15 minutos hasta que se obtiene una solución transparente. Se mantiene la agitación durante 30 minutos más; luego se disminuye la temperatura hasta 25°C.

(B) En una mezcladora con agitación magnética se añaden 9 g de benzoato de sodio en polvo, 18 g de sorbato de potasio en polvo, 24 g de aromatizante, 18 g de tinción y 1,5 g de agua desionizada. Se mantiene una agitación moderada hasta que se obtiene una solución transparente.

(C) En la mezcladora que contiene la solución obtenida en la etapa (A) se añade la solución obtenida en la etapa (B), manteniendo la agitación moderada y la temperatura a 25°C durante 15 minutos. El pH de la solución es 6,8. Luego se disminuye el pH a menos de 5,2 con ácido clorhídrico 4M.

Se obtienen 12 kg de una solución que ha de introducirse en 1.000 dosis unitarias con la composición siguiente:

Hialuronato de sodio	120,0 mg
Sulfato sódico de condroitina	300,0 mg
Lutrol F127	240,0 mg
Polivinilpirrolidona Kw 24-32	240,0 mg
Xilitol C	2.160,0 mg
Benzoato de sodio	8,0 mg
Sorbato de potasio	24,0 mg

Aromatizante	24,0 mg
Tinción	1,8 mg
Agua desionizada hasta	12.000,0 mg

pH = 5,04

viscosidad = 41 mPa

Ejemplo 2

- 5 Actuando como se ha descrito en el Ejemplo 1, añadiendo en la etapa (A) 300 g de hidroxipropilcelulosa en lugar de Lutrol F127, se obtienen aproximadamente 12 kg de una solución que ha de introducirse en 1.000 dosis unitarias con la composición siguiente:

Hialuronato de sodio	120,0 mg
Sulfato sódico de condroitina	300,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	240,0 mg
Polivinilpirrolidona Kw 24-32	240,0 mg
Xilitol C	2.160,0 mg
Benzoato de sodio	8,0 mg
Sorbato de potasio	24,0 mg
Aromatizante	24,0 mg
Tinción	1,8 mg
Agua desionizada hasta	12.000,0 mg

pH = 4,95

- 10 viscosidad = 60 mPa

Ejemplo 3

Actuando como se ha descrito en el Ejemplo 1, añadiendo en la etapa (A) 100 g de hialuronato de sodio, 400 g de sulfato sódico de condroitina y 400 g de Lutrol F127 sin la adición de polivinilpirrolidona, se obtienen aproximadamente 12 kg de una solución que ha de introducirse en 1.000 dosis unitarias con la composición siguiente:

15

Hialuronato de sodio	100,0 mg
Sulfato sódico de condroitina	400,0 mg
Lutrol F127	400,0 mg
Xilitol C	2.160,0 mg
Benzoato de sodio	8,0 mg
Sorbato de potasio	24,0 mg
Aromatizante	24,0 mg
Tinción	1,8 mg
Agua desionizada hasta	12.000,0 mg

pH = 4,8

viscosidad = 52 mPa

Ejemplo 4

- 20 Actuando como se ha descrito en el Ejemplo 2, añadiendo en la etapa (A) 150 g de hialuronato de sodio, 200 g de sulfato sódico de condroitina y 700 g de hidroxipropilcelulosa con la adición de polivinilpirrolidona en la etapa (A), se obtienen aproximadamente 12 kg de una solución que ha de introducirse en 1.000 dosis unitarias con la composición siguiente:

Hialuronato de sodio	150,0 mg
Sulfato sódico de condroitina	200,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	700,0 mg
Xilitol C	2.160,0 mg
Benzoato de sodio	8,0 mg
Sorbato de potasio	24,0 mg
Aromatizante	24,0 mg
Tinción	1,8 mg
Agua desionizada hasta	12.000,0 mg

pH = 4,8

viscosidad = 52 mPa

Ejemplo 5

- 5 Actuando como se ha descrito en el Ejemplo 1, añadiendo 400 g de hidroxipropilcelulosa sin la adición de polivinilpirrolidona en la etapa (A), se obtienen aproximadamente 12 kg de una solución que ha de introducirse en 1.000 dosis unitarias con la composición siguiente:

Hialuronato de sodio	120,0 mg
Sulfato de condroitina	300,0 mg
Lutrol F127	240,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	400,0 mg
Xilitol C	2.160,0 mg
Benzoato de sodio	8,0 mg
Sorbato de potasio	24,0 mg
Aromatizante	24,0 mg
Tinción	1,8 mg
Agua desionizada hasta	12.000,0 mg

pH = 5,1

viscosidad = 65 mPa

Ejemplo 6

- 10 En un estudio piloto que implicaba a 20 pacientes libres de *Helicobacter* (10 mujeres y 10 hombres), con edades comprendidas entre 6 y 82 años, que sufrían síntomas de esofagitis y gastritis caracterizados por ardor de estómago, dolor epigástrico, dispepsia, meteorismo y flatulencia. Entre estos pacientes, once tenían desde hacía tiempo enfermedad de reflujo inadecuadamente tratada con inhibidores de la bomba de protones y antiácidos. Los
- 15 pacientes, a quienes se había retirado cualquier tratamiento previo con fármacos 5 días antes del inicio de la prueba, fueron tratados con la composición del Ejemplo 1. La composición se administró con el siguiente programa: una cucharada, es decir, 15 ml, de solución cada 8 horas (alejada de las comidas) y dos cucharadas para acostarse durante dos semanas. El tratamiento fue completamente seguro, no ocurrió ningún abandono durante la prueba y la adecuación del producto fue muy favorable. La efectividad fue muy satisfactoria, especialmente en niños con reflujo y adultos con gastritis biliar, probablemente debido a la rápida neutralización del fluido biliar alcalino. En
- 20 consecuencia, 12 pacientes tuvieron remisión total de los síntomas, 7 pacientes tuvieron una reducción menor del 60% de los síntomas y un paciente tuvo una reducción menor del 30% de los síntomas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral de glicosaminoglicanos que comprende, como ingrediente activo, una asociación consistente en sulfato de condroitina o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de ácido hialurónico o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclada con un agente bioadhesivo que sea un polímero bioadhesivo compatible seleccionado del grupo consistente en poloxámeros, polímeros de vinilpirrolidona y derivados de la celulosa y de un vehículo farmacéutico, para su uso en la prevención o el tratamiento de la esofagitis en seres humanos.
2. La composición de la reivindicación 1 en la que tanto el ácido hialurónico como el sulfato de condroitina están en la forma de sus sales de sodio o potasio.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que es una composición oral líquida para la prevención de la esofagitis derivada de los efectos adversos de fármacos o del reflujo gástrico.
4. Una composición oral de glicosaminoglicanos que comprende:
 - (a) de 80 a 200 mg de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dotados de un peso molecular medio de no menos de 10^5 Da; y
 - (b) de 150 mg a 500 mg de sulfato de condroitina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dotados de un peso molecular medio entre 5.000 y 50.000 Da;mezclada con un vehículo farmacéutico, estando formulada dicha composición en una formulación en la que los ingredientes activos están mezclados con un agente bioadhesivo que sea capaz de adherirse a la pared esofágica junto con dichos ingredientes activos, que sea un polímero bioadhesivo compatible seleccionado del grupo consistente en poloxámeros, polímeros de vinilpirrolidona y derivados de la celulosa.
5. La composición de la reivindicación 4 que está en presentación de dosis unitaria.
6. La composición de la reivindicación 5 en la que dicha presentación unitaria comprende ácido hialurónico en una cantidad entre 80 mg y 200 mg y sulfato de condroitina en una cantidad entre 150 y 500 mg.
7. La composición de la reivindicación 6 que está en forma de una formulación oral líquida en la que el ácido hialurónico está presente en una cantidad entre el 0,75 y el 1,5% en peso, el sulfato de condroitina está presente en una cantidad entre el 1,5 y el 4% en peso; y el agente bioadhesivo es al menos un polímero bioadhesivo seleccionado del grupo consistente en poloxámeros, polímeros de vinilpirrolidona y derivados de la celulosa en una cantidad entre el 3 y 6% en peso; en agua.
8. La composición líquida oral de la reivindicación 7 que comprende ácido hialurónico en una cantidad de 80 a 200 mg, sulfato de condroitina en una cantidad entre 150 y 500 mg y el polímero bioadhesivo en una cantidad total entre 300 mg y 750 mg, en una cantidad de agua entre 10 y 13 g.
9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8 dotada de una viscosidad entre 30 y 100 mPa.
10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 dotada de un pH entre 4 y 6.
11. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 en la que dicho ácido hialurónico tiene un peso molecular medio entre 10^5 y 10^6 Da, dicho sulfato de condroitina tiene un peso molecular medio entre 12.000 y 50.000 Da y el pH de la solución está entre 4,8 y 5,2.
12. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11 en la que tanto el ácido hialurónico como el sulfato de condroitina son productos purificados.
13. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11 que está prácticamente libre de proteínas.
14. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 en la que tanto el ácido hialurónico como el sulfato de condroitina están en la forma de sus sales de sodio o potasio.