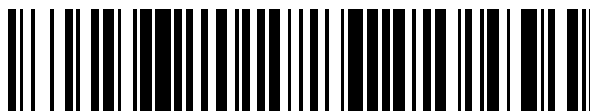


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 065**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/685** (2006.01)

**A61K 31/728** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61P 1/02** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2011 E 11805602 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 2646036**

54 Título: **Composiciones tópicas para conservar o restaurar la integridad de las mucosas**

30 Prioridad:

**30.11.2010 IT MI20102218**

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

**12.11.2014**

73 Titular/es:

**RICERFARMA SRL (100.0%)  
Via Egadi, 7  
I-20144 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**DI SCHIENA, MICHELE GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 521 065 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 tópicas para conservar o restaurar la integridad de las mucosas

### **Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones tópicas que contienen alfoscerato de colina y ácido hialurónico que son útiles para mantener y restaurar la integridad de las membranas mucosas.

### **Estado de la técnica**

El alfoscerato de colina es conocido como una sustancia nootrópica, es decir, una sustancia que mejora el trofismo de las células del cerebro (mediante la activación del suministro de sangre y el metabolismo celular), y en consecuencia las funciones intelectuales.

10 Tal como se desvela en el documento WO93/19730, el alfoscerato de colina prácticamente carece de toxicidad sistémica, y tiene una tolerabilidad tópica notable y una baja incidencia de irritación de la piel, irritación ocular y de sensibilización de la piel.

15 En el campo farmacéutico es conocido por su uso en composiciones inyectables y composiciones orales para el tratamiento de alteraciones de las funciones cognitivas, y como un posible factor de secreción de la hormona del crecimiento.

También es conocido su uso en complementos dietéticos para los mismos fines tal como se describe para la industria farmacéutica.

En el campo dermatológico y cosmético, por ejemplo en el documento WO93/19730, se desvela su uso en la piel y el cabello con una acción hidratante, emoliente, de elasticidad, de restauración y aumento del volumen.

20 La integridad de las membranas mucosas se puede ver afectada por una diversidad de causas exógenas y endógenas, tales como deficiencias de vitaminas, dieta incorrecta, falta de higiene, infecciones bacterianas, virales o fúngicas, disbiosis intestinal, alteraciones de la flora microbiana de las mucosas, desequilibrios endocrinos, enfermedades debilitantes, factores hereditarios, factores mecánicos, físicos, químicos y traumáticos, radiación, etc.

25 La patente europea EP 0 444 492 desvela el uso de sales sódicas del ácido hialurónico de peso molecular elevado administradas por vía tópica para el tratamiento de inflamaciones de la cavidad oral.

Todavía existe la necesidad de nuevas composiciones útiles para mantener y restaurar la integridad de las membranas mucosas.

### **Descripción de la invención**

30 Se ha encontrado, sorprendentemente, que el uso tópico del alfoscerato de colina en las membranas mucosas ayuda a su trofismo celular, manteniendo y restaurando de este modo la integridad del tejido de la mucosa.

El término "trofismo" se refiere al estado general de nutrición de un organismo o parte del mismo.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones tópicas que contienen alfoscerato de colina, ácido hialurónico y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el mantenimiento y la restauración de la integridad de las membranas mucosas.

35 Las membranas mucosas son preferentemente las denominadas comúnmente membranas mucosas externas, tales como las de la boca y la cavidad oral en general, la mucosa nasal, la mucosa ocular, la mucosa auricular, la mucosa genital masculina y femenina, y la mucosa anal y rectal.

40 De acuerdo con un aspecto preferente de la invención, las composiciones tópicas que contienen alfoscerato y ácido hialurónico tal como se reivindica son útiles, por ejemplo, en la prevención y el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o lesiones de la mucosa oral, y en la prevención y/o tratamiento de encías dañadas y/o inflamadas.

Inflamación y lesiones de la mucosa oral se refiere, por ejemplo, a gingivitis, mucositis (úlceras en la boca, incluyendo úlceras bucales recurrentes), estomatitis, glositis. Estos trastornos pueden tener diferentes etiologías; por ejemplo, pueden tener causas mecánicas, químicas o patológicas (infecciones, disbiosis de la cavidad oral o disbiosis intestinal).

45 Además, se ha encontrado que el uso tópico del alfoscerato de colina es útil para mantener el valor de pH correcto en la mucosa oral.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, las composiciones son adecuadas para uso humano o veterinario.

El alfoscerato de colina es la sal interna de la L-alfa-glicerilfosforilcolina; se trata de un anfolito, es altamente soluble en agua y etanol, posee una alta estabilidad química y microbiológica, y tiene propiedades organolépticas especiales en que es prácticamente insípida, inodora e incolora.

5 Estas propiedades organolépticas facilitan su uso en las composiciones tópicas a las que se refiere la presente invención, que son útiles para el tratamiento de la mucosa de la boca y la cavidad oral y la mucosa nasal en particular.

El alfoscerato de colina está disponible en el mercado tanto en forma anhidra, hidratada; dado que el compuesto es notablemente higroscópico, la forma preferente es la forma hidratada.

10 El hidrato de alfoscerato de colina de calidad farmacéutica disponible en el mercado, con las siguientes características químicofísicas, se puede usar preferentemente para preparar las composiciones:

**Aspecto:** un fluido transparente, de viscosidad elevada  
**Titulación:** 98,0-102,0 % (en una base anhidra)  
**Agua (K.F.):** 13,5 %-16,5 %  
**Rotación específica:** entre 2,40° y 2,95° (en una base anhidra)  
15 **Solubilidad** (en agua al 10 % en p/v): completa  
**pH:** 5,0-7,0.

La concentración del alfoscerato de colina en las composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención se puede seleccionar en base al tipo de las membranas mucosas a tratar y al tipo de composición; por ejemplo, puede estar entre un 0,001 % en p/v y un 99 % en p/v.

20 La concentración del alfoscerato de colina está preferentemente entre un 0,010 % en p/v y un 50 % en p/v.

De acuerdo con un aspecto adicional, las composiciones tópicas a las que se refiere la presente invención también pueden incluir adicionalmente constituyentes activos conocidos para tratamiento tópico de la mucosa, tal como los que se describen en Martindale, The Complete Drug Reference, 34ª Edición.

25 Los principios activos adicionales son, preferentemente, mesalazina, regaliz y derivados de los mismos, plata y derivados de la misma, aloe vera, alantoína y derivados de la misma, clorhexidina y cloruro de benzalconio.

Las composiciones tópicas en la forma de un enema anorrectal o rectal que contienen alfoscerato de colina, ácido hialurónico y mesalazina, por ejemplo, se pueden usar de forma ventajosa para la preparación y el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

30 Las composiciones de acuerdo con la invención se formulan en una forma adecuada para la administración tópica, y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica anterior, tales como los que se describen en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición.

Además, se pueden añadir excipientes o vehículos conocidos para optimizar el uso específico de las composiciones, tales como los que se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª Edición, Pharmaceutical Press, incluyendo, por ejemplo, agentes formadores de película.

35 Ejemplos de formulaciones preferentes de acuerdo con la presente invención son geles, emulsiones (aceite en agua (a/a) o de agua en aceite (a/a)), cremas, pomadas, pulverizaciones, polvos, lociones, espumas y enjuagues bucales.

Las composiciones adquieren más preferentemente la forma de un gel acuoso.

El gel acuoso se puede preparar con un polímero farmacéuticamente aceptable capaz de absorber una cantidad considerable de agua, y por lo tanto se adhiere a las membranas mucosas (mucoadhesión).

40 La mucoadhesión de las composiciones de acuerdo con la invención asegura un tiempo de permanencia adecuado en las membranas mucosas, que están sometidas a la acción de lixiviación de factores físicos y mecánicos que pueden reducir el tiempo de permanencia del principio activo, por ejemplo, en el caso de la mucosa oral.

De acuerdo con la invención, las composiciones contienen ácido hialurónico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como un polímero mucoadhesivo.

45 **Se puede usar preferentemente ácido hialurónico** o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, con un peso molecular entre 800.000 y 4.000.000 Da.

Incluso más preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable del ácido hialurónico es la sal sódica.

El ácido hialurónico está ampliamente presente en diversos tejidos del cuerpo humano y animal; además, es capaz de retener hasta 1000 veces su peso en agua, y tiene un nivel elevado de viscoelasticidad.

50

Se ha encontrado sorprendentemente que el alfoscerato de colina mejora notablemente la propiedad mucoadhesiva del gel acuoso de ácido hialurónico, desempeñando el papel de potenciador de la mucoadhesión del ácido hialurónico, en particular la sal sódica del ácido hialurónico, e incluso más particularmente el que tiene un peso molecular entre 800.000 y 4.000.000 Da, y viceversa.

- 5 Esta acción sinérgica en particular de los dos compuestos conduce a una mayor eficacia terapéutica tanto del alfoscerato de colina como del ácido hialurónico.

- 10 En vista de los resultados obtenidos con las composiciones de acuerdo con la invención, se puede suponer, a modo de ejemplo pero no de limitación, que los ingredientes de las composiciones de acuerdo con la invención actúan a través de un mecanismo de sinergia recíproca; por ejemplo, debido a su alto nivel de higroscopia, el alfoscerato de colina puede estabilizar la composición que contiene ácido hialurónico, por ejemplo, en forma de gel, y esto permite que el ácido hialurónico realice su propiedad mucoadhesiva tan bien como sea posible, y que el alfoscerato de colina sea terapéuticamente más eficaz.

- 15 Además, en sistemas acuosos, se puede producir una interacción entre la función aniónica del ácido hialurónico y la función catiónica del alfoscerato de colina, lo que puede ayudar a mejorar adicionalmente la mucoadhesión del ácido hialurónico y promover la permanencia del alfoscerato de colina y del ácido hialurónico en las membranas mucosas.

Los ejemplos que se proporcionan a continuación ilustran adicionalmente la invención.

Los porcentajes se expresan como partes en peso del volumen total de la composición.

**Ejemplo de referencia 1 – Composición líquida para la mucosa oral**

Alfoscerato de colina	10,00 %
Conservante	c.s.
Agente saborizante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo 2 – Composición líquida mucoadhesiva para la mucosa oral**

Alfoscerato de colina	1,000 %
Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da)	0,200 %
Conservante	c.s.
Agente saborizante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

- 20 **Ejemplo de referencia 3 – Composición de gel para el tratamiento de úlceras bucales**

Alfoscerato de colina	5,000 %
Alginato sódico	0,700 %
Sorbitol	7,000 %
Conservante	c.s.
Agente saborizante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo 4 - Composición de gel mucoadhesivo para el tratamiento de úlceras bucales**

Alfoscerato de colina	0,500 %
Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da)	0,100 %
Alginato sódico	0,600 %
Sorbitol	5,000 %
Conservante	c.s.
Agente saborizante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo de referencia 5 - Composición líquida en forma de gotas para uso en la mucosa nasal**

Alfoscerato de colina	0,100 %
Agua destilada con <i>camomila</i>	10,000 %
Cloruro sódico	0,800 %
Dodecahidrato de fosfato sódico dibásico	0,300 %
Monohidrato de fosfato sódico monobásico	0,030 %
Conservante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo 6 – Composición líquida en forma de gel mucoadhesivo para uso en la mucosa nasal**

Alfoscerato de colina	0,050 %
Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da)	0,200 %
Agua destilada con <i>eufrasia</i>	10,000 %
Cloruro sódico	0,800 %
Dodecahidrato de fosfato sódico dibásico	0,300 %
Monohidrato de fosfato sódico monobásico	0,030 %
Conservante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo de referencia 7 - Composición líquida para uso en la mucosa ocular**

Alfoscerato de colina	0,010 %
Agua destilada con <i>hamamelis</i>	10,000 %
Agua destilada con <i>camomila</i>	10,000 %
Cloruro sódico	0,800 %
Dodecahidrato de fosfato sódico dibásico	0,300 %
Monohidrato de fosfato sódico monobásico	0,030 %
EDTA	0,050 %
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo 8 - Composición líquida mucoadhesiva para uso en la mucosa ocular**

Alfoscerato de colina	0,010 %
Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da)	0,050 %
Agua destilada con <i>hamamelis</i>	10,000 %
Agua destilada con <i>camomila</i>	10,000 %
Cloruro sódico	0,800 %
Dodecahidrato de fosfato sódico dibásico	0,300 %
Monohidrato de fosfato sódico monobásico	0,030 %
EDTA	0,050 %
Agua purificada	c.s. para 100 %

**5 Ejemplo de referencia 9 - Composición líquida para uso en la mucosa auricular**

Alfoscerato de colina	0,010 %
Glicerol	50,000 %

(continuación)

Agua purificada c.s. para 100 %

**Ejemplo 10 - Composición líquida mucoadhesiva para uso en la mucosa auricular**

Alfoscerato de colina 0,010 %  
 Glicerol 50,000 %  
 Agua purificada c.s. para 100 %

**Ejemplo de referencia 11 - Composición líquida para uso en la mucosa vaginal y vulvar**

Alfoscerato de colina 0,010 %  
 Cloruro sódico 0,800 %  
 Conservante c.s.  
 Perfume c.s.  
 Agua purificada c.s. para 100 %

**Ejemplo 12 - Composición líquida mucoadhesiva para uso en la mucosa vaginal y vulvar**

Alfoscerato de colina 0,050 %  
 Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da) 0,200 %  
 Cloruro sódico 0,800 %  
 Conservante c.s.  
 Perfume c.s.  
 Agua purificada c.s. para 100 %

**5 Ejemplo 13 - Composición de gel mucoadhesivo para uso en la mucosa vaginal y vulvar**

Alfoscerato de colina 0,050 %  
 Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da) 0,150 %  
 Sal sódica de carboximetilcelulosa 4,500 %  
 Cloruro sódico 0,800 %  
 Conservante c.s.  
 Perfume c.s.  
 Agua purificada c.s. para 100 %

**Ejemplo 14 - Composición de gel mucoadhesivo para uso en la mucosa de los genitales masculinos**

Alfoscerato de colina 0,050 %  
 Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da) 0,250 %  
 Sal sódica de carboximetilcelulosa 4,500 %  
 Cloruro sódico 0,800 %  
 Conservante c.s.  
 Agua purificada c.s. para 100 %

**Ejemplo 15 - Composición de gel mucoadhesivo para uso anorrectal**

Alfoscerato de colina 0,050 %  
 Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da) 0,250 %  
 Sal sódica de carboximetilcelulosa 4,500 %

(continuación)

Agua destilada de <i>tomillo blanco</i>	10,000 %
Agua destilada de <i>lavanda</i>	10,000 %
Agua destilada de <i>aciano</i>	10,000 %
Cloruro sódico	0,800 %
Conservante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo 16 - Composición de gel mucoadhesivo para el tratamiento de encías inflamadas**

Alfoscerato de colina	1,000 %
Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da)	0,200 %
Xilitol	3,500 %
Sal sódica de carboximetilcelulosa	3,500 %
Alcohol de polivinilo	0,300 %
Policarbófilo	0,300 %
Conservante	c.s.
Agente saborizante	c.s.
Colorante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo 17 - Composición de gel mucoadhesivo para el tratamiento de encías dañadas**

Alfoscerato de colina	0,500 %
Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da)	0,240 %
Xilitol	3,500 %
Sal sódica de carboximetilcelulosa	3,700 %
Aceite de ricino hidrogenado con PEG 40	0,500 %
Alcohol de polivinilo	0,100 %
Policarbófilo	0,100 %
Propilenglicol	7,000 %
Benzoato sódico	1,000 %
Conservante	c.s.
Agente saborizante	c.s.
Colorante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo 18 - Composición mucoadhesiva en forma de un supositorio vaginal**

Alfoscerato de colina	0,100 %
Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da)	0,200 %
Gelatina	20,000 %
Glicerol	70,000 %
Agua purificada	c.s. para 100 %

**5 Ejemplo 19 – Composición mucoadhesiva de enema anorrectal**

Alfoscerato de colina	0,300 %
-----------------------	---------

(continuación)

Hialuronano sódico (PM medio 1.500.000 Da)	0,300 %
Dióxido de silicio coloidal	1,700 %
Polivinilpirrolidona	0,840 %
Metilcelulosa	0,840 %
Benzoato sódico	0,400 %
Metabisulfito potásico	0,400 %
Ácido fosfórico	0,100 %
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo de referencia 20 - Composición de enema rectal (colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn)**

Alfoscerato de colina	0,050 %
Mesalazina	4,000 %
Monohidrato de fosfato sódico monobásico	0,045 %
Dodecahidrato de fosfato sódico dibásico	0,620 %
Cloruro sódico	0,900 %
Goma de tragacanto	0,400 %
Conservante	c.s.
Agua purificada	c.s. para 100 %

**Ejemplo 21 – Mediciones reológicas viscométricas de soluciones acuosas de ácido hialurónico**

**Lista de muestras analizadas:**

- 5      **1. Solución B1: ácido hialurónico al 1,0 % (HA), alfoscerato de colina al 0,3 % (Co): G7933**  
**2. Solución B2: ácido hialurónico al 1,0 % (HA): G7934**

Instrumentación

*Instrumento:* Paar Physica, mod. RHEOLAB MC 1

*Geometría:* doble espacio de Z1DIN<sub>1</sub>, volumen de la muestra ~20 ml

10      *Velocidad de cizallamiento:* 1-150 s<sup>-1</sup> (escala log)

*Número de puntos:* 20 (duración de cada punto 30 s)

*Temperatura:* 25 °C

El experimento se realizó aumentando la velocidad de cizallamiento (curva superior) y reduciendo la de ese parámetro (curva inferior) de un modo tal como para verificar la estabilidad de la solución bajo tensión.

15      Preparación de la muestra

Las soluciones de ensayo se colocaron directamente en el rotor de medida, y se dejaron durante el tiempo necesario para regular la temperatura de la muestra.

20      La viscosidad de los fluidos Newtonianos es constante, mientras que la viscosidad de los fluidos no Newtonianos es una función del gradiente de velocidad. En sistemas macromoleculares tales como el ácido hialurónico, a menudo se observa comportamiento pseudoplástico por lo que la viscosidad disminuye a medida que aumenta el gradiente de velocidad; esto significa que estos fluidos son altamente viscosos a velocidades de deformación bajas, y se convierten en móviles a velocidades elevadas.

Resultados

25      La Figura 1 muestra el experimento realizado en la solución G7933, que contiene HA al 1 % y alfoscerato de colina al 0,3 %, en la que la velocidad de formación varió y se midieron la tensión y la viscosidad.

Tal como se esperaba para un fluido pseudoplástico, la viscosidad de la solución disminuye a medida que aumenta la velocidad de deformación, entrando dentro de un valor de aprox. 2,7 Pa·s a 0,3 Pas·s.

El mismo experimento se realizó en la solución **G7934**, que contenía HA al 1 %: los resultados se exponen en la figura 2.



A diferencia de la solución anterior, la viscosidad de la muestra aumenta a velocidades de deformación bajas, y luego se mantiene casi constante, o disminuye muy lentamente a medida que aumenta  $\dot{\gamma}$ .

Por lo tanto, la adición del alfoscerato de colina modifica las propiedades biológicas de la solución de ácido hialurónico, aumentando de forma considerable la viscosidad del fluido.

- 5 A la vista de estos hallazgos, se realizaron pruebas reológicas, de nuevo con un viscosímetro de rotación, para determinar la variación de la viscosidad (expresada en Pa·s) de una mezcla que contiene las dos soluciones **G7934 y G7933 y mucina**, en comparación con la suma de las contribuciones individuales debidas a las soluciones y a la mucina. Esta variación, denominada sinergia reológica, se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\Delta\eta(\text{mezcla}) - [\eta(\text{solución}) + \eta(\text{mucina})]$$

- 10 Como los valores de la viscosidad de las soluciones presentan diferentes órdenes de magnitud, se usa la sinergia reológica normalizada para poder comparar los datos:  
**en la que  $\Delta\eta/\eta = \text{sinergia reológica normalizada}$ .**

- 15 En presencia de interacciones entre la solución y la mucina, el parámetro adquiere valores positivos, y es un indicador de la bioadhesión (S. Rossi, F. Ferrari, M.C. Bonferoni y C. Caramella - "Characterization of chitosan hydrochloride-mucin interaction by means of viscosimetric and turbidimetric measurements". - Eur J Pharm Sci. 2000; 10 (4): 251-7).

Se midió la viscosidad de los sistemas formados por una mezcla de volúmenes iguales de las dos soluciones de ensayo y soluciones de mucina con tres porcentajes diferentes (1 %, 2 % y 3 % en p/v) (figura 3).

- 20 Tal como se observará a partir del gráfico anterior, siendo igual la concentración del bipolímero de HA, la adición del alfoscerato de colina conduce a un aumento proporcional de la sinergia reológica, y por lo tanto aumenta la capacidad de bioadhesión de la mezcla.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composiciones tópicas que contienen alfoscerato de colina y ácido hialurónico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia, en las que las composiciones mejoran la mucoadhesión del ácido hialurónico y promueven la permanencia del alfoscerato de colina y del ácido hialurónico en las membranas mucosas.
2. Composición tópica para su uso según la reivindicación 1, en la que la concentración del alfoscerato de colina está entre un 0,001 % en p/v y un 99 % en p/v.
3. Composiciones tópicas para su uso según la reivindicación 2, en la que la concentración del alfoscerato de colina está entre un 0,010 % en p/v y un 50 % en p/v.
- 10 4. Composiciones tópicas para su uso según la reivindicación 1, en la que el ácido hialurónico está en forma de sal sódica.
5. Composiciones tópicas para su uso según las reivindicaciones 1 o 4, en las que el ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un peso molecular entre 800.000 y 4.000.000 Da.
- 15 6. Composiciones tópicas para su uso según las reivindicaciones 1-5, que contienen al menos un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en mesalazina, regaliz, plata, aloe vera, alantoína, chlorhexidina y cloruro de benzalconio.
7. Composiciones tópicas para su uso según la reivindicación 6, en las que el constituyente activo es la mesalazina.
8. Composiciones tópicas para su uso según las reivindicaciones 1-7, en forma de un gel acuoso.
9. Composiciones tópicas para su uso según las reivindicaciones 1-8, para un uso humano o veterinario.
- 20 10. Composiciones tópicas para su uso según las reivindicaciones 1-9 en las que las membranas mucosas son las membranas mucosas externas de la boca y de la cavidad oral, mucosa nasal, mucosa ocular, mucosa auricular, mucosa genital masculina y femenina, mucosa anal y rectal.

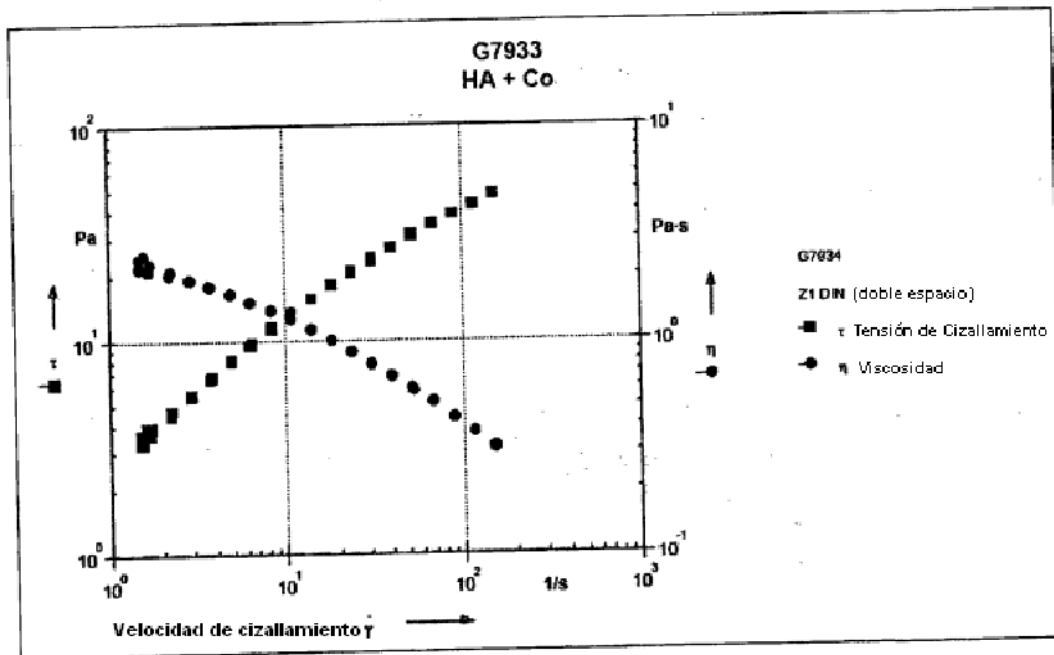


Fig.1: Ensayo de viscosidad de G7933, curva ascendente y curva descendente

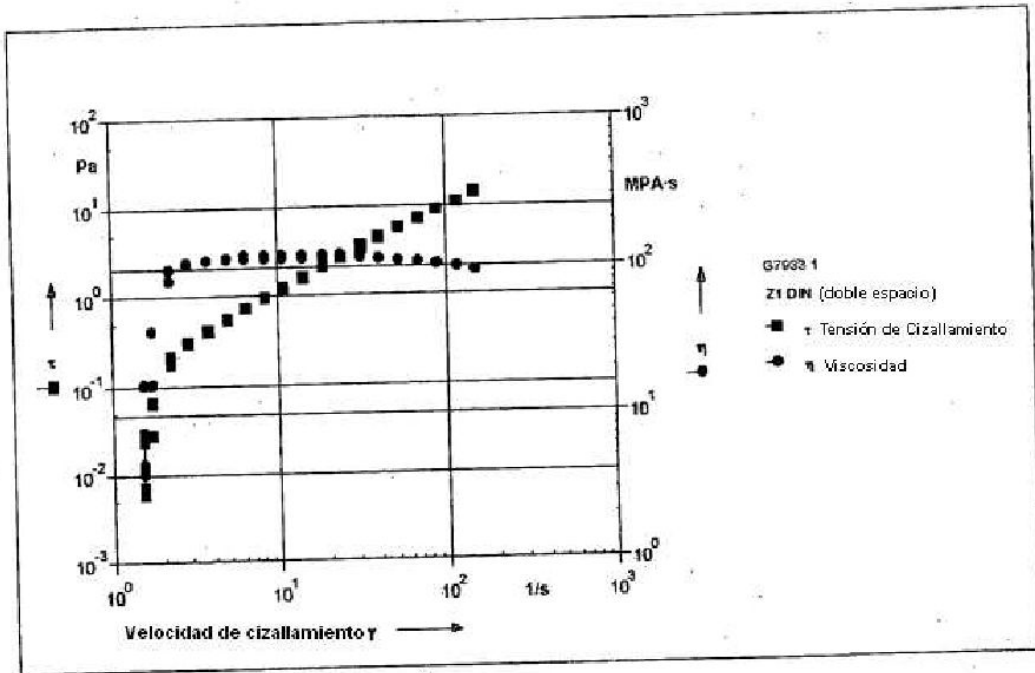


Fig.2: Ensayo de viscosidad de G7934, curva ascendente y curva descendente

Figura 3

