

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 837**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2008 PCT/IB2008/000595**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2008 WO08146104**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2008 E 08737302 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2155161**

54 Título: **Composición líquida estable de sulfato de condroitina y glucosamina**

30 Prioridad:

01.06.2007 IT MI20071120

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

27.06.2017

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 2 619 837 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición líquida estable de sulfato de condroitina y glucosamina

Campo de la invención

5 La presente invención versa sobre una composición líquida estable que comprende un glucosaminoglucano y una glucosamina N-acetilada y una ciclodextrina para su administración oral. Más en particular, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación que consiste en una solución que contiene, como ingredientes activos de la misma, sulfato de condroitina y glucosamina, útiles para la prevención o la ralentización de la artrosis, con mayor estabilidad con respecto a la formación ya existente en el mercado.

Antecedentes de la invención

10 Los glucosaminoglucanos son una familia de polisacáridos, estando formado cada uno de ellos por una mezcla de cadenas, siendo cada cadena un compuesto que consiste en una secuencia repetitiva de un disacárido de ácido urónico-hexosamina, estando ligada dicha unidad de ácido urónico, ácido glucurónico o ácido idurónico en α 1 \rightarrow 4 o β 1 \rightarrow 3 a dicha unidad de hexosamina, glucosamina o galactosamina, y estando sulfatados en distinto grado dicho ácido urónico y dichas unidades de hexosamina.

15 Junto con la heparina y el sulfato de heparano, también el sulfato de dermatano, el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina pertenecen a la familia de los glucosaminoglucanos. Fisiológicamente, los glucosaminoglucanos se organizan en proteoglucanos, formados por un núcleo proteínico en el que el glucosaminoglucano está enlazado por una región de enlace. Estas estructuras están encargadas del control de las reacciones bioquímicas mediante la captura y la liberación de proteínas y factores del crecimiento (J. F. Kennedy, C. A. White, Bioactive Carbohydrates, 1983, Ellis Horwood Ltd, 211-227).

20 En particular, el sulfato de condroitina se ubica en los cartílagos, para darles elasticidad y controlar su resistencia. Además, tiene un efecto inhibitor en la colagenasa y la elastasa, que son enzimas despolimerizantes del cartílago. En un sujeto sano, los procesos de destrucción y reconstrucción del cartílago están en equilibrio, pero, cuando el proceso de destrucción del cartílago es más rápido que el de reconstrucción, se da un estado patológico; por ejemplo, artrosis o artritis.

25 En la naturaleza, el sulfato de condroitina existe en dos formas estructurales: condroitina-4-sulfato (o ChSA) y condroitina-6-sulfato (o ChSC). Consiste en una mezcla de cadenas, siendo cada cadena un compuesto (molécula) que muestra una secuencia repetitiva de un disacárido de ácido glucurónico-galactosamina, estando ligado el ácido glucurónico a la galactosamina por un enlace β 1 \rightarrow 3, siendo dicha galactosamina 4-O-sulfatada (ChSA) o 6-O-sulfatada (ChSC). En la misma molécula coexisten agrupaciones de ChSA y ChSC. Los proteoglucanos que contienen sulfato de condroitina están formados por un esqueleto de ácido hialurónico en el que se injertan cadenas proteínicas (núcleo proteínico) que tienen ramas de cadenas de sulfato de condroitina. Se forma así una macromolécula sumamente viscosa cuya viscosidad es debida a la altísima masa molecular y también a las características estructurales de sus componentes.

35 La glucosamina es el cebador monosacárido de la biosíntesis de los glucosaminoglucanos y, por ende, su presencia en gran cantidad, cambia el equilibrio del metabolismo del cartílago hacia la biosíntesis.

40 A no ser que se especifique algo distinto, en la presente descripción la expresión "sulfato de condroitina" designa el sulfato de condroitina en forma de sal sólida o de otra de sus sales, refiriéndose las dosificaciones dadas posteriormente en la presente memoria al sulfato de condroitina sódica. El término "glucosamina" designa la D-glucosamina (2-amino-2-deoxi-D-glucosa), como tal o en forma de una sal de adición de ácido de la misma, refiriéndose las dosificaciones dadas posteriormente en la presente memoria a la glucosamina base.

Técnica anterior

45 Es sabido que el sulfato de condroitina es usado de formas diversas como integrador en la prevención de la artrosis y en el tratamiento de diferentes estados patológicos de articulaciones de cartílago, tales como procesos inflamatorios y osteoartritis, según se describe, por ejemplo, en el documento EP 704216.

Los documentos US 5.364.845 y US 5.587.363 describen composiciones farmacéuticas o "nutracéuticas" que contienen sulfato de condroitina en asociación con glucosamina para su uso en la protección y la reparación del tejido conectivo.

50 En el mercado ya existen formas farmacéuticas para la administración oral de sulfato de condroitina, en comprimidos, cápsulas, gránulos y soluciones. Entre dichas formas, la solución es el aditivo más inmediatamente disponible para la administración oral en la prevención de la artrosis. Sin embargo, una solución acuosa de sulfato de condroitina tiende a amarillarse, incluso en presencia de conservantes. En consecuencia, una composición farmacéutica o "nutracéutica" en forma de una solución acuosa de sulfato de condroitina se vuelve desagradable con el tiempo, aunque la pérdida de actividad no es apreciable.

Así, existe la necesidad de evitar la coloración de tales soluciones, que tienen forma de gel y cuya viscosidad es debida a la naturaleza macromolecular del sulfato de condroitina, para mejorar su carácter organoléptico y garantizar la máxima actividad de todos sus componentes en el momento de uso.

5 Tampoco la glucosamina, como base libre o en forma de una de sus sales, tal como el clorhidrato o el sulfato, es muy estable en solución acuosa y tiende a dar una coloración amarilla, muy probablemente debido a productos de oxidación.

10 Para evitar la formación de tales productos de oxidación y mantener bajo control la formación de mohos y bacterias, se añaden conservantes conocidos, tales como benzoato sódico, parabenos, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), como tal o como sal sódica, o sorbato potásico, a la preparación líquida oral de sulfato de condroitina y/o glucosamina.

Además, para evitar la degradación oxidativa, se añaden antioxidantes tales como el metabisulfito sódico o el sulfito sódico a soluciones acuosas que contienen sulfato de condroitina y/o glucosamina.

Sin embargo, ninguna de estas sustancias permite una conservación eficaz de las soluciones en el tiempo ni la inhibición de la formación del color amarillo.

15 Por ejemplo, el documento EP 704216 anteriormente mencionado da a conocer una formulación en gel que contiene 1,2 g de una sal orgánica o inorgánica de sulfato de condroitina mezclada con sorbato potásico y benzoato sódico como conservantes. Entre las sales orgánicas, también se menciona la sal de glucosamina. Se ha observado que los conservantes anteriormente mencionados en tal composición no impiden la oxidación de los componentes, mucho menos en presencia de glucosamina.

20 Es muy conocido en la bibliografía el uso de ciclodextrinas —por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina— para solubilizar compuestos que no son hidrosolubles o para evitar una incompatibilidad entre los diversos componentes de una solución.

25 El documento US 2005/0256083 da a conocer una composición oftálmica farmacéutica que comprende una ciclodextrina, un compuesto catiónico de guanidina y ácido sórbico. Además, cita una serie de documentos en los que se reseña el uso de ciclodextrinas.

30 Entre estos documentos citados, el JP 01-16728, en particular, da a conocer una solución acuosa oftálmica que contiene un fármaco —por ejemplo, hialuronato sódico, sulfato de condroitina o cloruro de lisozima—, un tensioactivo catiónico antiséptico —tal como cloruro de benzalconio o clorhidrato de clorhexidina— y una ciclodextrina o un derivado de la misma. En este caso, la ciclodextrina sirve para inhibir el enturbiamiento y la precipitación. El documento US 6979458 B1 da a conocer una forma farmacéutica oral acuosa para el bienestar con glucosamina y sulfato de condroitina, y mayores concentraciones de vitamina C y vitamina E. Pero no hay ciclodextrina presente.

35 El documento JPS6416728A describe gotas oftalmológicas transparentes que no se enturbian que comprenden sulfato de condroitina, tensioactivo catiónico y ciclodextrina. No hay presente glucosamina N-acetilada ni antioxidante alguno.

Sumario de la invención

40 Ahora se ha descubierto que la adición de una ciclodextrina a una solución de sulfato de condroitina, de glucosamina, de antioxidantes tales como metabisulfito sódico y de conservantes tales como benzoato sódico o sorbato potásico permite la presencia concurrente de los dos principios activos, de los antioxidantes y de los conservantes en una solución que no tiende a amarillarse y que se mantiene intacta un tiempo mayor.

45 En particular, se ha descubierto que las ciclodextrinas forman complejos —por ejemplo, con benzoato sódico (según se describe en SIIMER E. y otros, *Thermochimica acta*, 1987, vol. 116, pp. 249-256), que es un conservante preferente— y que, concurrentemente, también interactúan favorablemente con la glucosamina incluyéndola en su esqueleto (según se describe también en SAKAIRI N. y otros, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 1991, n. 5, pp. 289-290).

Descripción detallada

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición para su administración oral en forma de una solución acuosa que comprende

50 (a) sulfato de condroitina a una concentración entre el 5% y el 15% y glucosamina N-acetilada a una concentración entre el 6% y el 20%;

(b) una ciclodextrina a una concentración entre el 4% y el 10%;

(c) antioxidantes a una concentración total entre el 0,2% y el 0,4%;

(d) conservantes a una concentración total entre el 0,1% y el 0,3%.

5 En la presente formulación, el sulfato de condroitina estará en forma de una sal metálica alcalina o alcalinotérrica del mismo, tal como una sal de Na, K, Mg o Ca, y la glucosamina estará en forma de amina libre o como una sal de adición de ácido de la misma, tal como el sulfato o la sal clorhidrato. La N-acetil-D-glucosamina es usada tal cual.

10 Junto a los componentes esenciales (a)-(d) anteriores, la composición de la presente invención también puede contener edulcorantes o aromatizantes destinados a la optimización de las características organolépticas de la formulación oral. Dicha composición puede ser una composición farmacéutica o nutracéutica (según se define en los documentos US 5.364.845 y US 5.587.363).

Los edulcorantes pueden ser un azúcar natural, opcionalmente reducido, tal como sacarosa, dextrosa, xilitol, manitol o sorbitol, o un producto sintético, tal como sacarina sódica o aspartamo. Los edulcorantes sintéticos pueden estar presentes en un porcentaje entre el 0,1 y el 5%, mientras que el azúcar natural, opcionalmente reducido, puede estar presente en un porcentaje entre el 10% y el 20%, preferentemente entre el 15% y el 20%.

15 Los aromatizantes serán elegidos por el experto en la técnica en relación con las propiedades organolépticas de la composición. Los aromatizantes pueden ser seleccionados del grupo constituido por aromas y sabores farmacéutica o nutricionalmente aceptables de aceites sintéticos y naturales, extrayéndose estos de plantas, hojas, flores, frutos y sus combinaciones, tales como aceites de canela, menta piperita, anís y hojas de cidro, almendra amarga, cítricos, en particular naranja y/o limón, tilo y pomelo. También pueden usarse con ventaja aromas de chocolate, vainilla o eucalipto, y esencias de fruta, en particular manzana, pera, melocotón, fresa, cereza, albaricoque, naranja, limón y uvas. Aromatizantes preferentes son los de aromas de menta o fruta, tal como uva, cereza o cítricos, en particular naranja y limón, o mezclas de los mismos. Los aromatizantes, habitualmente soportados en una matriz sólida, están generalmente presentes a una concentración entre el 0,5 y el 1,5%.

25 Las composiciones de la presente invención también pueden contener espesantes, tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona, en una cantidad total de entre el 0,1% y el 0,2%.

Las composiciones líquidas de la presente invención son soluciones acuosas, preferentemente en forma de dosis unitarias, cada una de las cuales contiene

30 (a) sulfato de condroitina en una cantidad de entre 400 mg y 1500 mg y glucosamina N-acetilada en una cantidad de entre 400 y 1500 mg;

35 (b) ciclodextrina, que puede ser natural, tal como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina, o modificada, tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- α -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina, en una cantidad de entre 100 y 1000 mg;

(c) antioxidantes, tales como metabisulfito sódico o sulfito sódico, en una cantidad total de entre 3 mg y 35 mg; y

40 (d) conservantes, tales como benzoato sódico, ácido sórbico y sus sales, en particular sorbato potásico, EDTA o una sal del mismo, en particular EDTA sódico, ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos), tales como metilparabeno y etilparabeno, en una cantidad total de entre 2 mg y 20 mg;

en solución acuosa mezclada con excipientes comunes.

La unidad de dosificación consiste, preferentemente, en una cantidad entre 4 y 30 g de agua preferentemente desionizada que contiene los componentes (a)-(d), edulcorantes y aromatizantes y, opcionalmente, espesantes.

45 En dichas unidades de dosificación, los edulcorantes tales como los mencionados anteriormente pueden estar presentes en una cantidad de entre 400 mg y 3 g, preferentemente de entre 600 mg y 3 g por unidad de dosificación. Los aromatizantes pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención en una cantidad de entre 20 mg y 150 mg de aromatizante por unidad de dosificación.

Los espesantes, opcionales, tales como los mencionados anteriormente, pueden estar presentes en una cantidad de entre 10 mg y 30 mg por unidad de dosificación.

50 Una composición particularmente ventajosa comprende

(a) sulfato de condroitina y glucosamina N-acetilada a una dosificación de entre 500 mg y 1200 mg y de entre 500 mg y 1500 mg, respectivamente;

55 (b) β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina;

(c) metabisulfito sódico como antioxidante;

(d) conservantes seleccionados del grupo constituido por benzoato sódico, benzoato potásico, sorbato potásico y EDTA sódico;

5 en una dosificación unitaria de una cantidad entre 4 g y 30 g de solución acuosa que contiene dichos componentes (a)-(d), dichos edulcorantes y dichos aromatizantes.

Las dosis unitarias pueden tener la forma de bolsitas soldadas, botellas pequeñas de vidrio o plástico o cualquier otro recipiente que resulte disponible por la tecnología actual, incluyendo recipientes multidosis.

10 Las composiciones de la presente invención pueden ser preparadas mediante los procedimientos conocidos de la técnica farmacéutica.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de dichas composiciones que comprende

15 (A) disolver la cantidad total de ciclodextrina en agua, o al menos el 50% de la misma, calentando a 35-45°C con agitación hasta obtener una solución transparente, mediante el enfriamiento subsiguiente de la solución hasta la temperatura ambiente y añadiendo posteriormente los conservantes, los antioxidantes y, si los hay, los aromatizantes;

20 (B) añadir la glucosamina N-acetilada con agitación a la solución obtenida en (A) y mantenida a menos de 20°C, hasta lograr una disolución completa;

(C) añadir una solución, preparada previamente disolviendo el edulcorante opcional y el sulfato de condroitina en agua calentando a 55-65°C con agitación hasta obtener una solución transparente, a la solución obtenida en la etapa (B) y, después de enfriar hasta la temperatura ambiente, añadir la cantidad restante de ciclodextrina, si la hay, a la misma.

25 Si hay otro vehículo —por ejemplo, un espesante— incluido en la composición, se añadirá preferentemente en la etapa (C).

30 En general, en la etapa (A) se usa la cantidad total de ciclodextrina. En el caso de la preparación de composiciones en las que haya presentes tanto sulfato de condroitina como glucosamina N-acetilada en un volumen de composición pequeño (correspondiente a 4-7 g), podría ser ventajoso introducir la ciclodextrina, en particular β-ciclodextrina, en dos porciones; por ejemplo, en la etapa (A) aproximadamente un 60% de la cantidad calculada, y en la etapa (C) la cantidad restante.

En caso de volúmenes mayores (correspondientes, por ejemplo, a composiciones de 8-30 g), podría ser ventajoso añadir un espesante tal como los mencionados anteriormente en la presente memoria.

35 Las formulaciones obtenibles según la presente invención permiten una administración sencilla incluso a dosis de combinación elevada de sulfato de condroitina y glucosamina N-acetilada en forma líquida.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, sin limitarla, no obstante.

Ejemplo comparativo 1

Solución para la administración oral de 500 mg de sulfato de condroitina y de 500 mg de clorhidrato de glucosamina

40 (A) En una mezcladora con camisa y agitador de pala, se añaden 4375 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina y 12 kg de agua desionizada. La temperatura se mantiene a 40°C y la mezcla es vigorosamente agitada hasta su completa disolución. Se lleva la temperatura hasta 25°C, luego se añaden 68,75 g de EDTA sódico, 150 g de metabisulfito sódico y 500 g de aromatizante comercial de limón. La agitación continúa a temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución transparente.

45 (B) Se lleva la temperatura de la solución obtenida en la etapa (A) hasta 20°C y se pulverizan en la misma 3125 g de clorhidrato de glucosamina. La agitación continúa hasta que se obtiene una solución transparente (Solución B).

50 (C) En una segunda mezcladora con camisa y agitador de pala, se vierten 9375 g de xilitol en 15 kg de agua; la mezcla es calentada a 60°C con agitación vigorosa para obtener una solución. Con la misma agitación y a la misma temperatura (60°C), se añaden 3125 g de sulfato de condroitina sódica. A continuación, la solución transparente es enfriada hasta temperatura ambiente, se añaden 62,5 g de celulosa microcristalina (Avicel RC-591) y la mezcla es agitada hasta su completa dispersión para obtener una solución (Solución C). La Solución C así obtenida es añadida con agitación moderada a la solución B anteriormente preparada y se hace pasar a la solución resultante a través de un tamiz de acero con malla de 1,5 mm. Se obtienen así aproximadamente 50 kg de una solución que ha de introducirse en 6250 dosis unitarias de la siguiente composición:

ES 2 619 837 T3

Sulfato de condroitina sódica	500 mg
Clorhidrato de glucosamina	500 mg(*)
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	700 mg
Metabisulfito sódico	24 mg
EDTA sódico	11 mg
Xilitol C	1500 mg
Aromatizante	80 mg
Celulosa microcristalina	10 mg
Agua desionizada hasta	8000 mg
<u>(*) correspondiente a 416,66 mg de D-glucosamina base.</u>	

Ejemplo comparativo 2

Solución para la administración oral de 1200 mg de sulfato de condroitina y de 1500 mg de clorhidrato de glucosamina

- 5 Se realiza la preparación según se ha descrito en el Ejemplo 1 añadiendo, en la etapa (A), 3182 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina en 12 kg de agua desionizada, 64 g de EDTA sódico, 145 g de metabisulfito sódico y 455 g de aromatizante comercial de naranja. En la etapa (B), se añaden 6818 g de clorhidrato de glucosamina y en la etapa (C) se añaden 9090 g de xilitol C, 5454 g de sulfato de condroitina sódica y 72,7 g de celulosa microcristalina en 15 kg de agua desionizada. Se hace pasar a la solución resultante a través de un tamiz de acero con malla de 1,5 mm. Se obtienen así aproximadamente 50 kg de una solución que ha de introducirse en 4545 dosis unitarias de la siguiente composición:

10

Sulfato de condroitina sódica	1200 mg
Clorhidrato de glucosamina	1500 mg(*)
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	700 mg
Metabisulfito sódico	32 mg
EDTA sódico	14 mg
Xilitol C	2000 mg
Aromatizante	100 mg
Celulosa microcristalina	16 mg
Agua desionizada hasta	11.000 mg
<u>(*) correspondiente a 1246,42 mg de D-glucosamina base.</u>	

Ejemplo comparativo 3

Solución para administración oral de 400 mg de sulfato de condroitina y de 500 mg de clorhidrato de glucosamina

- 15 (A) En una mezcladora con camisa y agitador de pala, se añaden 375 g de β-ciclodextrina y 24 kg de agua desionizada. La temperatura se mantiene a 40°C y la mezcla es vigorosamente agitada hasta su completa disolución. Se lleva la temperatura hasta 25°C, luego se añaden 110 g de sorbato potásico, 240 g de metabisulfito sódico y 800 g de aromatizante comercial de limón.

20

(B) Se lleva la temperatura de la solución obtenida en la etapa (A) hasta 20°C y se pulverizan en la misma 5000 g de clorhidrato de glucosamina. La agitación continúa hasta que se obtiene una solución transparente (Solución B).

25

(C) En una segunda mezcladora con camisa y agitador de pala, se vierten 7500 g de xilitol en 15 kg de agua; la mezcla es calentada a 60°C con agitación vigorosa para obtener una solución. Con la misma agitación y a la misma temperatura (60°C), se añaden 4000 g de sulfato de condroitina sódica. A continuación, la solución transparente es enfriada hasta temperatura ambiente, se añaden 250,2 g de β-ciclodextrina y la mezcla es agitada hasta su completa dispersión para obtener una solución (Solución C). La Solución C así obtenida es añadida con agitación moderada a la solución B anteriormente preparada y se hace pasar a la solución resultante a través de un tamiz de acero con malla de 1,5 mm. Se obtienen así aproximadamente 50 kg de una solución que ha de introducirse en 10.000 dosis unitarias de la siguiente composición:

Sulfato de condroitina sódica	400,0 mg
Clorhidrato de glucosamina	500,0 mg(*)
β-ciclodextrina	65,5 mg
Metabisulfito sódico	24,0 mg
Sorbato potásico	11,0 mg
Xilitol C	750,0 mg
Aromatizante	80,0 mg
Agua desionizada hasta	5000,0 mg
<u>(*) correspondiente a 416,66 mg de D-glucosamina base.</u>	

Ejemplo comparativo 4

Solución para administración oral de 400 mg de sulfato de condroitina y de 500 mg de clorhidrato de glucosamina

5 (A) En una mezcladora con camisa y agitador de pala, se añaden 375 g de β -ciclodextrina y 24 kg de agua desionizada. La temperatura se mantiene a 40°C y la mezcla es vigorosamente agitada hasta su completa disolución. Se lleva la temperatura hasta 25°C, luego se añaden 90 g de benzoato sódico, 20 g de sorbato potásico, 240 g de metabisulfito sódico y 800 g de aromatizante comercial de limón.

10 (B) Se lleva la temperatura de la solución obtenida en la etapa (A) hasta 20°C y se pulverizan en la misma 5000 g de clorhidrato de glucosamina. La agitación continúa hasta que se obtiene una solución transparente (Solución B).

15 (C) En una segunda mezcladora con camisa y agitador de pala, se vierten 7500 g de xilitol en 15 kg de agua; la mezcla es calentada a 60°C con agitación vigorosa para obtener una solución. Con la misma agitación y a la misma temperatura (60°C), se añaden 4000 g de sulfato de condroitina sódica. A continuación, la solución transparente es enfriada hasta temperatura ambiente, se añaden 250,2 g de β -ciclodextrina y la mezcla es agitada hasta su completa dispersión para obtener una solución (Solución C). La Solución C así obtenida es añadida con agitación moderada a la solución B anteriormente preparada y se hace pasar a la solución resultante a través de un tamiz de acero con malla de 1,5 mm. Se obtienen así aproximadamente 50 kg de una solución que ha de introducirse en 10.000 dosis unitarias de la siguiente composición:

Sulfato de condroitina sódica	400,0 mg
Clorhidrato de glucosamina	500,0 mg(*)
β -ciclodextrina	65,5 mg
Metabisulfito sódico	24,0 mg
Benzoato de Na	9,0 mg
Sorbato potásico	2,0 mg
Xilitol C	750,0 mg
Aromatizante	80,0 mg
Agua desionizada hasta	5000,0 mg
<u>(*) correspondiente a 416,66 mg de D-glucosamina base.</u>	

Ejemplo 5

20 Solución para administración oral de 400 mg de sulfato de condroitina y de 500 mg de N-acetilglucosamina

(A) En una mezcladora con camisa y agitador de pala, se añaden 375 g de β -ciclodextrina y 24 kg de agua desionizada. La temperatura se mantiene a 40°C y la mezcla es vigorosamente agitada hasta su completa disolución. Se lleva la temperatura hasta 25°C, luego se añaden 110 g de sorbato potásico, 240 g de metabisulfito sódico y 800 g de aromatizante comercial de limón.

25 (B) Se lleva la temperatura de la solución obtenida en la etapa (A) hasta 20°C y se pulverizan en la misma 5000 g de N-acetilglucosamina. La agitación continúa hasta que se obtiene una solución transparente (Solución B).

30 (C) En una segunda mezcladora con camisa y agitador de pala, se vierten 7500 g de xilitol en 15 kg de agua; la mezcla es calentada a 60°C con agitación vigorosa para obtener una solución. Con la misma agitación y a la misma temperatura (60°C), se añaden 4000 g de sulfato de condroitina sódica. A continuación, la solución transparente es enfriada hasta temperatura ambiente, se añaden 250,2 g de β -ciclodextrina y la mezcla es agitada hasta su completa dispersión para obtener una solución (Solución C). La Solución C así obtenida es añadida con agitación moderada a la solución B anteriormente preparada y se hace pasar a la solución resultante a través de un tamiz de acero con malla de 1,5 mm. Se obtienen así aproximadamente 50 kg de una solución que ha de introducirse en 10.000 dosis unitarias de la siguiente composición:

Sulfato de condroitina sódica	400,0 mg
N-acetilglucosamina	500,0 mg
β -ciclodextrina	65,5 mg
Metabisulfito sódico	24,0 mg
Sorbato potásico	11,0 mg
Xilitol C	750,0 mg
Aromatizante	80,0 mg
Agua desionizada hasta	5000,0 mg

Ejemplo 6

Solución para administración oral de 400 mg de sulfato de condroitina y de 500 mg de N-acetilglucosamina

ES 2 619 837 T3

(A) En una mezcladora con camisa y agitador de pala, se añaden 375 g de β -ciclodextrina y 24 kg de agua desionizada. La temperatura se mantiene a 40°C y la mezcla es vigorosamente agitada hasta su completa disolución. Se lleva la temperatura hasta 25°C, luego se añaden 90 g de benzoato sódico, 20 g de sorbato potásico, 240 g de metabisulfito sódico y 800 g de aromatizante comercial de limón.

5 (B) Se lleva la temperatura de la solución obtenida en la etapa (A) hasta 20°C y se pulverizan en la misma 5000 g de N-acetilglucosamina. La agitación continúa hasta que se obtiene una solución transparente (Solución B).

10 (C) En una segunda mezcladora con camisa y agitador de pala, se vierten 7500 g de xilitol en 15 kg de agua; la mezcla es calentada a 60°C con agitación vigorosa para obtener una solución. Con la misma agitación y a la misma temperatura (60°C), se añaden 4000 g de sulfato de condroitina sódica. A continuación, la solución transparente es enfriada hasta temperatura ambiente, se añaden 250,2 g de β -ciclodextrina y la mezcla es agitada hasta su completa dispersión para obtener una solución (Solución C). La Solución C así obtenida es añadida con agitación moderada a la solución B anteriormente preparada y se hace pasar a la solución resultante a través de un tamiz de acero con malla de 1,5 mm. Se obtienen así aproximadamente 50 kg de una solución que ha de introducirse en 15 10.000 dosis unitarias de la siguiente composición:

Sulfato de condroitina sódica	400,0 mg
N-acetilglucosamina	500,0 mg
β -ciclodextrina	65,5 mg
Metabisulfito sódico	24,0 mg
Benzoato de Na	9,0 mg
Sorbato potásico	2,0 mg
Xilitol C	750,0 mg
Aromatizante	80,0 mg
Agua desionizada hasta	5000,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral en forma de solución acuosa que comprende
 - (a) sulfato de condroitina a una concentración entre el 5% y el 15% y glucosamina N-acetilada a una concentración entre el 5% y el 20%;
 - (b) una ciclodextrina a una concentración entre el 4% y el 10%;
 - (c) antioxidantes a una concentración total entre el 0,2% y el 0,4%; y
 - (d) conservantes a una concentración total entre el 0,1% y el 0,3%.
2. La composición de la reivindicación 1 que también comprende edulcorantes a un porcentaje total entre el 10% y el 20% y aromatizantes en un porcentaje total entre el 0,05% y el 1,5%.
3. La composición de la reivindicación 2 que también comprende espesantes a un porcentaje total entre el 0,1% y el 0,2%.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que está en forma de dosificación unitaria.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que está en una forma de dosificación unitaria que consiste en de 4 g a 30 g de solución acuosa de los componentes (a)-(d).
6. La composición de la reivindicación 5 en la que dicha forma de dosificación unitaria comprende
 - (a) sulfato de condroitina en una cantidad de entre 400 y 1500 mg y glucosamina N-acetilada en una cantidad de entre 400 mg y 1500 mg;
 - (b) ciclodextrina en una cantidad de entre 200 mg y 1000 mg;
 - (c) antioxidantes en una cantidad total de entre 3 mg y 35 mg; y
 - (d) conservantes en una cantidad total de entre 2 mg y 20 mg.
7. La composición de la reivindicación 6 en la que dicha ciclodextrina es β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina.
8. La composición de la reivindicación 6 en la que dicho antioxidante es metabisulfito sódico o sulfito sódico.
9. La composición de la reivindicación 6 en la que dichos conservantes se seleccionan del grupo constituido por benzoato sódico, ácido sórbico y sus sales, EDTA y sus sales y ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico.
10. La composición de la reivindicación 6 que también comprende edulcorantes en una cantidad total entre 400 mg y 3 g y aromatizantes en una cantidad total entre 20 mg y 150 mg.
11. La composición de la reivindicación 6 en la que
 - (a) hay presentes sulfato de condroitina y glucosamina N-acetilada en una cantidad de entre 500 y 1200 mg y de entre 400 y 1500 mg, respectivamente;
 - (b) la ciclodextrina es β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina;
 - (c) el antioxidante es metabisulfito sódico;
 - (d) los conservantes se seleccionan del grupo constituido por benzoato sódico, sorbato potásico y EDTA sódico; en forma de dosificación unitaria de una cantidad entre 4 y 30 g de solución que contiene los componentes (a)-(d), los edulcorantes y los aromatizantes.
12. La composición de la reivindicación 11 en la que los edulcorantes se seleccionan del grupo constituido por xilitol, sorbitol y manitol en una cantidad de entre 400 mg y 3 g por unidad de dosificación.
13. La composición de la reivindicación 11 en la que los aromatizantes están presentes en una cantidad de entre 5 mg y 150 mg por unidad de dosificación.

14. La composición de la reivindicación 11 que también comprende un espesante seleccionado del grupo constituido por celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa y polivinilpirrolidona en una cantidad de entre 10 mg y 30 mg por unidad de dosificación.
- 5 15. Un procedimiento para la preparación de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende
- (A) disolver la cantidad total de ciclodextrina en agua, o al menos el 50% de la misma, calentando a 35-45°C con agitación hasta obtener una solución transparente, enfriar la solución hasta la temperatura ambiente y añadir los conservantes, los antioxidantes y los aromatizantes, si los hay;
- 10 (B) añadir la glucosamina N-acetilada con agitación a la solución obtenida en (A) y mantenida a menos de 20°C, hasta lograr una disolución completa;
- (C) añadir una solución, preparada previamente disolviendo el edulcorante opcional y el sulfato de condroitina en agua calentando a 55-65°C con agitación hasta obtener una solución transparente, a la solución obtenida en la
- 15 etapa (B) y, después de enfriar hasta la temperatura ambiente, añadir la cantidad restante de ciclodextrina a la misma.