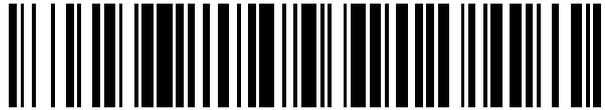


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 971**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2006 E 10189506 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2311497**

54 Título: **Uso de oligouronatos**

30 Prioridad:

06.10.2005 GB 0520375

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

07.11.2018

73 Titular/es:

**NORWEGIAN UNIVERSITY OF SCIENCE AND
TECHNOLOGY (NTNU) (100.0%)
7491 Trondheim , NO**

72 Inventor/es:

**TAYLOR, CATHERINE;
DRAGET, KURT y
SMIDSRØD, OLAV**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 688 971 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de oligouronatos

5 Esta invención se refiere a oligouronatos para su uso en un método de suministro de fármacos, para potenciar la captación de fármacos en seres humanos o animales no humanos, en particular mamíferos.

10 El moco cervical, producido por las glándulas del cuello uterino es una entidad heterogénea que contiene diferentes tipos de secreciones en diferentes proporciones durante todo el ciclo menstrual. La naturaleza de la secreción es tal que proporciona una barrera a la migración de los espermatozoides a través del cuello uterino todo el tiempo excepto durante la "ventana fértil" cuando se está produciendo la ovulación y es posible la concepción. Esto actúa protegiendo el útero, las trompas de Falopio y los ovarios de exposición innecesaria a patógenos.

15 Clínicamente, la ventana fértil puede identificarse, entre otras cosas, examinando las propiedades biofísicas del moco cervical, en particular su carácter hilable (que se puede hilar), que es esencialmente una medida de la capacidad de estiramiento de moco y por tanto se refiere a la reología del moco. La helechificación del moco cervical, es decir, los patrones de cristalización que forma cuando se permite que el moco del periodo de ovulación se seque al aire, también ha demostrado estar relacionada con la morfología de la red macromolecular dentro del moco (véase, Menarguez *et al.*, Human Reproduction 18: 1782-1789 (2003)).

20 Los patrones de helechificación del moco (y, por tanto, la morfología de la red macromolecular) han demostrado ser un factor significativo en la probabilidad de conseguir un embarazo cuando se usa inseminación artificial y para un conjunto de mujeres, el "moco problemático" parece ser una barrera principal para conseguir el embarazo (véase, Boyers *et al.*, Human Reproduction 6: 1108-1114 (1991)).

25 Por lo tanto, existe una necesidad de un método de modulación de las propiedades biofísicas del moco cervical para la óptima motilidad de los espermatozoides, no solo para mujeres con "moco problemático", sino para cualquier mujer que desee maximizar sus posibilidades de concebir, y también para criadores de animales que desean maximizar la probabilidad de gravidez en sus animales.

30 Ahora se ha descubierto que los oligouronatos (en particular los que contienen de dos a treinta restos monoméricos) pueden modificar la morfología de la red macromolecular del moco cervical para causar que se parezca al moco durante la fase de ovulación, es decir, para potenciar su capacidad de penetración por los espermatozoides.

35 Además, se ha descubierto que los oligouronatos pueden tener utilidad para reducir la hiperviscosidad mucosa, por ejemplo, en el sistema digestivo, respiratorio o reproductor, y puede tener, por lo tanto, usos médicos adicionales, más allá del tratamiento del moco cervical. Los oligouronatos también son particularmente adecuados para el tratamiento del estreñimiento, un problema afrontado particularmente por los que padecen fibrosis quística.

40 La fibrosis quística es la enfermedad genética mortal más común en poblaciones europeas. La enfermedad está causada por una mutación en el gen que codifica el regulador transmembranario de fibrosis quística (CFTR), un canal de cloruro que está presente en células secretoras y otras células del organismo. La enfermedad se caracteriza por la presencia de secreciones de moco espeso, intratable en el organismo que puede dar lugar a enfermedad pulmonar, sinusitis, problemas digestivos e infertilidad. El patrón normal de eliminación mucociliar en los pulmones no logra eliminar el moco excesivamente viscoso que queda colonizado por microorganismos, que a su vez aumenta la viscosidad del moco y puede dar lugar a inflamación pulmonar crónica y obstrucción. La enfermedad pulmonar, por tanto, es el mayor problema de salud para la mayoría de los pacientes con CF y es la causa principal de muerte. El moco es una secreción normal de todo el sistema respiratorio, incluyendo los pulmones. Su función principal es como parte del sistema de eliminación mucociliar que mantiene los pulmones limpios y protege contra infecciones. El sistema de eliminación mucociliar tiene tres componentes principales: moco; cilios; y el líquido de la superficie respiratoria. La superficie epitelial, por tanto, comprende células globulares que secretan moco y células epiteliales ciliadas con una capa superpuesta de líquido de la superficie respiratoria y por encima de esa una capa de moco, en que sobresalen las puntas de los cilios. El moco es un material gelatinoso adherente compuesto principalmente de agua (aproximadamente un 95 % en peso) y mucinas, moléculas que forman gel, responsables de las propiedades físicas del moco. Los cilios son proyecciones como capilares pequeños de la superficie de las células epiteliales, que se sacuden rítmicamente en el líquido de la superficie respiratoria no viscosa acuosa con sus puntas sumergidas en la capa mucosa. La capa mucosa forma una cobertura adherente en la superficie pulmonar que atrapa bacterias, virus, partículas inhaladas, contaminantes ambientales y desechos celulares. El golpeteo de los cilios sirve para impulsar esta cobertura mucosa y cualquier cosa atrapada en ella hacia la boca y desde los pulmones. En condiciones normales, el sistema de eliminación mucociliar funciona de forma eficaz y los pulmones se mantienen limpios y sin infección. Si el sistema se sobrecarga, existe una segunda línea de defensa - tos. Por tanto, cuando se secretan niveles aumentados de moco en respuesta a irritación o inflamación, por ejemplo, debido a partículas inhaladas o infección, el moco se proyecta desde los pulmones por el reflejo de tos.

65 En pacientes con CF, el moco en el pulmón es más espeso y más viscosas de lo normal, y este como más espeso no se transporta tan fácilmente por los cilios. Como resultado, el sistema de eliminación mucociliar está

comprometido y los pulmones son más vulnerables a infección. Además, los pulmones de pacientes con CF parecen estar en un estado hiperinflamatorio con un nivel bajo continuo de inflamación y una respuesta aumentada a agentes que normalmente causan inflamación. Esto es problemático ya que parte de la respuesta a la inflamación es producción aumentada de moco. El moco aumentado se acumula si es demasiado espeso de eliminar por el sistema de eliminación mucociliar o la tos, se reduce la capacidad pulmonar y se disminuye el intercambio de oxígeno a través de la mucosa. Esto proporciona un entorno ideal para colonización bacteriana, un grave problema para pacientes con CF ya que también causa inflamación y activa la respuesta inmunitaria. Esto da lugar no solamente a secreción aumentada de moco, sino también a una presencia aumentada de células de respuesta inmunitaria y agentes tales macrófagos y lisozimas. Según mueren las bacterias y los macrófagos, sus contenidos celulares se liberan al moco y estos incluye moléculas viscosas tales como el ADN. Además, algunas de las bacterias, por ejemplo, *Burkholderia sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*, también secretan polisacáridos altamente viscosos, en el último caso alginatos. Estas moléculas aumentan además la viscosidad del moco, en el caso de los alginatos aparentemente por interacción con la matriz de mucina del moco, pero en el caso del ADN aparentemente aumentando la viscosidad de la fase de sol dentro de la matriz de mucina.

El mantenimiento del moco en una forma que pueda transportarse por los cilios es, por tanto, un objetivo clave del tratamiento de CF. Los agentes que simplemente descomponen su estructura de tipo gel producirían líquido que sería tan poco transportable como el moco hiperviscoso del paciente con CF. Es importante, por lo tanto, que cualquier agente de tratamiento no descomponga la matriz de gel formada por las mucinas glucoproteínicas.

Se ha descubierto que esto puede conseguirse usando un oligouronato, en particular uno que contiene de dos a treinta restos monoméricos.

Los pacientes con CF, especialmente los bebés y los ancianos en general, padecen particularmente estreñimiento. Reduciendo la hiperviscosidad mucosa en el intestino usando oligouronatos como se describe en este documento, también puede abordarse este problema.

El documento DE 19520743 divulga complejos de oligo- y poligalacturonato como materiales de vehículo para el suministro de diversos agentes farmacéuticamente activos. El documento EP 0888778 divulga una composición de suministro de fármacos selectiva del colon que comprende gelatina y un polisacárido que es degradable por una enzima del colon y que puede ser, entre otros, poli(ácido galacturónico), pectinato, pectato o alginato. El documento GB 1042379 se refiere a composiciones útiles en el tratamiento de heridas abiertas y quemaduras, que comprende compuestos de poliurónido que comprenden un azúcar y una sal metálica o complejo de un ácido hexurónico seleccionado de ácido glucurónico, ácido manurónico y ácido galacturónico. La composición puede usarse como vehículo para sustancias biocidas. Ninguno de estos documentos divulga un efecto reductor de la viscosidad de la mucosa.

También pueden usarse oligouronatos en el suministro de fármacos, por ejemplo, para potenciar la captación de fármacos.

Por tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un oligoguluronato de 3 a 28 monómeros para su uso en un método terapéutico de potenciación de la captación de fármacos por la administración a una superficie de secreción de moco o de transporte de moco en el organismo de un destinatario.

Otro aspecto de la invención proporciona una combinación de un oligoguluronato y un agente activo adicional adecuado para su administración por separado o conjuntamente con dicho oligoguluronato, en el que dicha combinación es adecuada para su uso en un método de suministro de fármacos y en el que dicho oligoguluronato es un oligoguluronato de 3 a 28 monómeros que se puede obtener de alginato por digestión enzimática y/o hidrólisis ácida.

Además, en este documento se describe un método de tratamiento de un sujeto humano o no humano (por ejemplo, mamífero) para combatir la hiperviscosidad mucosa, por ejemplo, en el sistema digestivo, respiratorio (tal como en el caso de EPOC - enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o reproductor, por ejemplo, para tratar pacientes con fibrosis quística, para combatir el estreñimiento, para combatir la sinusitis u otra congestión nasal, o para potenciar la fertilidad, comprendiendo dicho método la aplicación a una superficie mucosa en dicho sistema de dicho sujeto de una cantidad eficaz de un oligouronato fisiológicamente tolerable.

También se describe el uso de un oligouronato fisiológicamente tolerable para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la hiperviscosidad mucosa.

La aplicación del oligouronato puede ser por cualquier medio que lo suministre a una superficie de secreción de moco o de transporte de moco en el organismo del paciente, por ejemplo, en el sistema reproductor femenino o el sistema gastrointestinal, o el sistema respiratorio, por ejemplo, los pulmones. En el caso de las vías respiratorias la introducción típicamente será por inhalación, por ejemplo, de gotas líquidas (por ejemplo, un aerosol) o un polvo. En el caso del sistema reproductor femenino, la introducción generalmente será por inyección, por ejemplo, en la vagina o el útero, generalmente de una solución, suspensión o dispersión del oligoelectrolito. En el caso de tratamiento del

intestino, la introducción puede ser oral o rectal, por ejemplo, de soluciones, suspensiones, dispersiones, jarabes, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas o supositorios. Cuando tiene que combatirse el estreñimiento puede usarse el oligouronato como un aditivo o complemento alimenticio o puede estar presente en una píldora de vitaminas o minerales. Un producto alimenticio o aditivo alimenticio puede comprender un material nutritivo, por ejemplo, un material que contiene proteína y/o carbohidrato, y un oligouronato fisiológicamente tolerable.

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

Aunque el oligouronato puede ser un material sintético, es preferiblemente un derivado, que tiene una masa molecular promedio en masa de menos de 100 000 Da, de un polisacárido de origen natural. El oligouronato de acuerdo con la presente invención es de 3 a 28 monómeros, en particular de 4 a 25 monómeros, especialmente de 6 a 22 monómeros, en particular de 8 a 15 monómeros, especialmente de 10 monómeros, por ejemplo, que tiene una masa molecular en el intervalo de 350 a 6000 Da especialmente de 750 a 4500 Da. Puede ser compuesto único o puede ser una mezcla de oligouronatos, por ejemplo, de una gama de grados de polimerización. Además, los restos monoméricos en el oligouronato, es decir, los grupos de monosacárido, puede ser iguales o diferentes.

Los oligouronatos están fácilmente accesibles en fuentes naturales ya que muchos polisacáridos naturales contienen restos de ácidos urónico tal como restos de ácido gularónico y galacturónico.

La escisión de polisacárido en oligosacárido para producir oligouronatos útiles de acuerdo con la presente invención puede realizarse usando técnicas de lisis de polisacáridos convencionales tales como digestión enzimática e hidrólisis ácida. Los oligouronatos entonces se separan de los productos de descomposición del polisacárido de forma cromatográfica usando una resina de intercambio iónico o por precipitación fraccionada o solubilización.

Los ejemplos de polisacáridos que contienen uronatos incluyen polisacáridos de origen natural (tales como xantano, pectina, alginatos, hialuronano, heparina y sulfato de condroitina) y polisacáridos modificados químicamente, incluyendo, aunque sin limitación, polisacáridos modificados para añadir grupos cargados (tales como glucanos carboxilados o carboximetilados), y polisacáridos modificados para alterar la flexibilidad (por ejemplo, por oxidación con peryodato). Los polisacáridos adecuados se analizan, por ejemplo, en "Handbook of Hydrocolloids", Ed. Phillips and Williams, CRC, Boca Raton, Florida, EE. UU., 2000. El uso de alginatos, sin embargo, es especialmente preferido ya que estos se producen de forma natural como copolímeros de bloque de ácido manurónico (M) y gularónico (G) y pueden producirse fácilmente oligómeros en bloque-G a partir de materiales de fuente de alginato. De hecho, en general, el oligouronato es preferiblemente un ácido oligogularónico, o menos preferiblemente un ácido oligogalacturónico.

Cuando se usan alginatos como material de partida para la preparación del oligouronato, el contenido de ácido gularónico puede aumentarse, si se desea, por epimerización con manuronano C-5 epimerasas de *A. Vinelandii*.

Los ácidos oligogularónicos adecuados para su uso de acuerdo con la invención pueden producirse convenientemente por hidrólisis ácida de ácido algínico de *Laminaria hyperborea*, disolución a pH neutro, adición de ácido mineral para reducir el pH hasta 3,4 para precipitar el ácido oligogularónico, lavado con ácido débil, resuspensión a pH neutro y liofilización.

Los oligouronatos, especialmente el ácido oligogularónico u oligogalacturónico, por tanto, tienen uso en medicina, particularmente en el suministro de fármacos, por ejemplo, para potenciar la captación de fármacos.

También se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende un oligouronato fisiológicamente tolerable junto con un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable y preferiblemente también un agente reductor de la viscosidad mucosa fisiológicamente tolerable adicional, por ejemplo, una enzima de escisión de ácido nucleico (por ejemplo, una DNasa tal como DNasa I), gelsolina, un agente reductor de tiol, una acetilcisteína, cloruro de sodio, un polisacárido de baja masa molecular sin cargar (por ejemplo, dextrano), arginina (u otros precursores o estimuladores de la síntesis de óxido nítrico) o un poliaminoácido aniónico (por ejemplo poli ASP o poli GLU). El uso de una DNasa se menciona especialmente. El oligouronato puede administrarse típicamente en dosis de 1 a 10 000 mg, especialmente de 10 a 1000 mg para un adulto humano. Las dosis óptimas pueden determinarse fácilmente por experimentos rutinarios de intervalo de dosificación, opcionalmente después de investigación inicial de un modelo animal, por ejemplo, un modelo de perro.

Las composiciones pueden producirse usando vehículos y excipientes farmacéuticos convencionales, por ejemplo, disolventes (tales como agua), modificadores de la osmolalidad, aromas, reguladores del pH, etc. Pueden contener componentes activos adiciones, por ejemplo, agentes que sirven para descomponer los biopolímeros no implicados en la matriz de mucina del moco (por ejemplo, DNasa, particularmente rhDNasa), agentes antibacterianos y antiinflamatorios.

Puede realizarse tratamiento de combinación usando un agente adicional de estos y el oligouronato, administrado por separado o conjuntamente. Dichos agentes adicionales pueden usarse en sus dosis normales o incluso a dosis inferiores, por ejemplo, un 50 % de la dosis normal.

5 La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y los dibujos adjuntos, en que:

10 las figuras 1a a 1f son diagramas de modulo complejo en el tiempo para un gel de mucina-alginato y para el mismo gel dosificado con dextrano, polietilenglicol, ADN, oligómero de galacturonato de sodio y oligómero de guluronato de sodio, respectivamente;

las figuras 2 y 3 son diagramas de barras que muestran el modulo complejo (G^*) y el ángulo de fase de los mismos geles al final de la gelación como un porcentaje del control;

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

20 las figuras 5a a 5c son fotomicrografías de mucina no tratada y tratada con alginato y/u oligómeros de guluronato de sodio.

Ejemplo 1

Se ensayó el efecto de cinco materiales oligoméricos en un modelo de gel de mucina-alginato:

- 25 a) Dextrano de baja masa molecular (6000 Da)
 b) PEG de baja masa molecular (3350 Da)
 c) ADN de baja masa molecular
 d) Oligómeros de galacturonato de sodio
 e) Oligómeros de guluronato de sodio (bloques G)

30 El oligómero de guluronato de sodio se preparó como se describe anteriormente y tenía las siguientes características:
 F_G 0,87, F_M 0,13, F_{GG} 0,83, $F_{GM}=F_{MG}$ 0,05, F_{MM} 0,08, $F_{GM}=F_{MMG}$ 0,04, F_{MGM} 0,02, F_{GGG} 0,79, DP 19.

35 *Materiales*

El gel de control consistía en 18 mg/ml de mucina + 0,6 mg/ml de alginato en NaCl 0,05 M
 Los geles de ensayo consistían en 18 mg/ml de mucina + 0,6 mg/ml de alginato + 4 mg de material de ensayo en NaCl 0,05 M

40 *Ensayos reológicos*

45 Gelación - inmediatamente después de mezclar la muestra se cargó en el reómetro a 37 °C. La temperatura se enfrió hasta 10 °C (0,5 grados/minuto) y después se mantuvo a 10 °C durante 18 horas. Se midió de forma continua el comportamiento de la muestra y el desarrollo de gel.

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

Barrido de tensión - a 37 °C, se controló el comportamiento del gel como una función de una tensión aplicada de forma creciente.

50 *Gelación*

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

60 De los otros materiales oligoméricos ensayados, únicamente los oligómeros de galacturonato de sodio tuvieron un efecto similar, que muestra una disminución en los valores de módulo en el tiempo. Los otros materiales (ADN, PEG, dextrano) causaron un retardo en la gelación, pero el gel siguió desarrollándose en el tiempo como se muestra por el aumento en el módulo complejo.

65 El módulo complejo y el ángulo de fase de los geles al final del periodo de gelificación se representa en las figuras 2 y 3. El módulo complejo es una medida de la respuesta total y la resistencia del sistema y el ángulo de fase se refiere al equilibrio entre el comportamiento de tipo líquido y el comportamiento de tipo sólido, indicando un mayor

ángulo de fase mayor comportamiento de tipo líquido. Los oligómeros de guluronato de sodio (bloques G) causaron el mayor descenso en G^* y el mayor aumento en el ángulo de fase.

Comportamiento de gel a partir del barrido de frecuencia

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

Tensión de flujo a partir del barrido de tensión

10 Se usó barrido de tensión para determinar la tensión necesaria para inducir flujo en el sistema. Esto se representa en la figura 4 como un porcentaje de la tensión necesaria para inducir flujo en el gel de control. Esto da una indicación de la cantidad de material añadido que ha debilitado la matriz de gel. Los bloques G (oligómeros de guluronato de sodio) tuvieron el efecto más pronunciado sobre la tensión de flujo seguidos por los oligómeros de galacturonato de sodio.

15 Ejemplo 2

Helechificación

20 Se prepararon composiciones de mucina de la siguiente manera:

- 25
- a) 18 mg de mucina por ml de NaCl acuoso 0,05 M;
 - b) 18 mg de mucina y 1 mg de alginato por ml de NaCl acuoso 0,05 M; y
 - c) 18 mg de mucina, 0,4 mg de alginato y 0,6 mg oligómero de guluronato de sodio (como en el ejemplo 1) por ml de NaCl acuoso 0,05 M.

Las composiciones se secaron al aire y se registraron fotomicrografías. Estas, al mismo aumento, se muestran en las figuras 5a a 5c para las composiciones (a) a (c), respectivamente.

30 Puede observarse claramente que el oligómero de guluronato promueve la helechificación.

Ejemplo 3

Medicamento para el estreñimiento

35 Una dosis oral de 5-50 ml de un líquido acuoso consiste en un 5-30 % de la sal sódica de un bloque de ácido gulurónico con una pureza de al menos un 75 % de guluronato y un grado de polimerización entre 5 y 20, y si fuera necesario, un agente conservante. El líquido también puede combinarse con otros compuestos que tienen beneficios saludables adicionales, por ejemplo, vitaminas.

40 También se describen las siguientes realizaciones:

45 1. Un método de tratamiento de un sujeto femenino humano o no humano para potenciar la penetrabilidad el moco cervical por los espermatozoides, comprendiendo dicho método la aplicación vaginal a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un oligouronato fisiológicamente tolerable sin espermicida.

2. Un método de la realización 1, en el que la aplicación se logra al menos 4 horas antes de la inseminación.

50 3. Un método de cualquiera de las realizaciones 1 y 2 en el que se aplica un oligouronato de 6 a 22 monómeros.

4. Un método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que se aplica un oligómero que comprende ácido gulurónico como un monómero.

55 5. Un método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en el que se aplica un oligómero que comprende ácido galacturónico como un monómero.

6. Un método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en el que se aplica un derivado de alginato.

60 7. Un método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que dicho oligouronato se aplica a una mujer humana en una cantidad de 0,1 a 2,5 g.

8. El uso de un oligouronato para la fabricación de un medicamento para aplicación vaginal para potenciar la permeabilidad del moco cervical a los espermatozoides.

65 9. Uso de la realización 8 de un oligoguluronato.

10. Una composición de tratamiento vaginal sin espermicida estéril, que comprende un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable junto con un oligouronato y un regulador del pH, que comprende opcionalmente además un agente seleccionado del grupo que consiste en antioxidantes, relajantes musculares y lubricantes.
- 5 11. Una composición de la realización 10, que contiene un oligoguluronato.
12. Una composición de cualquiera de las realizaciones 10 y 11, en forma acuosa que tiene un pH de 7,1 a 7,6.
- 10 13. Una composición de una cualquiera de las realizaciones 10 a 12 en un envase que comprende instrucciones para su uso en un método de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9 y un aplicador.
14. Un método de tratamiento de un sujeto humano o no humano para combatir la hiperviscosidad mucosa en el sistema digestivo, comprendiendo dicho método la aplicación a una superficie mucosa de dicho sistema en dicho sujeto de una cantidad eficaz de un oligouronato fisiológicamente tolerable.
- 15 15. Un método de la realización 14, para el tratamiento del estreñimiento.
16. Un método de cualquiera de las realizaciones 14 y 15, en el que dicho oligouronato se administra por vía oral o rectal.
- 20 17. Un método de una cualquiera de las realizaciones 14 a 16, en el que dicho oligouronato es un oligogalacturonato.
- 25 18. Un método de una cualquiera de las realizaciones 14 a 16, en el que dicho oligouronato es un oligoguluronato.
19. Un método de cualquiera de las realizaciones 17 y 18, en el que dicho oligouronato es de 4 a 25 monómeros.
- 30 20. El uso de un oligouronato fisiológicamente tolerable para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la hiperviscosidad mucosa.
21. Uso de la realización 20 de un oligoguluronato.
- 35 22. Uso de la realización 21 de un oligogalacturonato.
23. Uso de una cualquiera de las realizaciones 20 a 22, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del estreñimiento.
- 40 24. Ácido oligogulurónico y oligogalacturónico, para su uso en medicina.
25. Una composición farmacéutica, que comprende un oligouronato fisiológicamente tolerable junto con un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable.
- 45 26. Una composición de la realización 25, que contiene un oligouronato como se define en cualquiera de las realizaciones 17 a 19.
27. Una composición de cualquiera de las realizaciones 25 y 26 en forma de un comprimido, comprimido recubierto, cápsula o supositorio.
- 50 28. Un producto alimenticio o aditivo alimenticio que comprende un material nutritivo, por ejemplo, un material que contiene proteína y/o carbohidrato, y un oligouronato fisiológicamente tolerable.
29. ácido oligogulurónico y oligogalacturónico, para su uso en el suministro de fármacos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un oligouronato de 3 a 28 monómeros para su uso en un método terapéutico de potenciación de la captación de fármacos por la administración a una superficie de secreción de moco o de transporte de moco en el organismo de un destinatario.
2. El oligouronato para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho oligouronato es un ácido oligogulurónico y/o un ácido oligogalacturónico.
- 10 3. El oligouronato para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que dicho oligouronato es de 8 a 15 monómeros.
- 15 4. El oligouronato para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho oligouronato tiene una masa molecular en el intervalo de 750 a 4500 Da.
5. El oligouronato para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho oligouronato se puede obtener de un polisacárido natural que contiene restos de ácido urónico por digestión enzimática y/o hidrólisis ácida.
- 20 6. El oligouronato para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho oligouronato es un oligouronato fisiológicamente tolerable contenido en una composición farmacéutica que comprende dicho oligouronato y un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable.
- 25 7. El oligouronato para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha composición farmacéutica comprende además un agente reductor de la viscosidad mucosa fisiológicamente tolerable adicional seleccionado de una enzima de escisión de ácido nucleico (por ejemplo, una DNasa tal como DNasa I), gelsolina, un agente reductor de tiol, una acetilcisteína, cloruro de sodio, un polisacárido de baja masa molecular no cargado (por ejemplo, dextrano), arginina (u otros precursores o estimuladores de la síntesis de óxido nítrico) o un poliaminoácido aniónico (por ejemplo, poli ASP o poli GLU).
- 30 8. El oligouronato para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o reivindicación 7, en el que dicha composición farmacéutica comprende además un agente activo seleccionado de agentes que sirven para descomponer biopolímeros no implicados en la matriz de mucina del moco (por ejemplo, DNasa, particularmente rhDNasa), agentes antibacterianos y antiinflamatorios.
- 35 9. El oligouronato para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho oligouronato es para su administración en las vías respiratorias por inhalación, en el sistema reproductor femenino por inyección o en el intestino por administración oral o rectal.
- 40 10. Una combinación de un oligoguluronato y un agente activo adicional adecuado para su administración por separado o conjuntamente con dicho oligoguluronato, en la que dicha combinación es adecuada para su uso en un método de suministro de fármacos y en la que dicho oligoguluronato es un oligoguluronato de 3 a 28 monómeros que se puede obtener de alginato por digestión enzimática y/o hidrólisis ácida.
- 45 11. La combinación de la reivindicación 10, en la que dicho oligoguluronato es de 8 a 15 monómeros.
12. La combinación de la reivindicación 10 o reivindicación 11, en la que dicho oligoguluronato tiene una masa molecular en el intervalo de 750 a 4500 Da.
- 50 13. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que dicho agente activo está presente a una dosis inferior de la normal, por ejemplo, a un 50 % de la dosis normal.
14. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, adecuada para su administración a una superficie de secreción de moco o de transporte de moco en el organismo de un destinatario.
- 55 15. Un kit que comprende una combinación de un oligoguluronato y un agente activo adicional como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14.

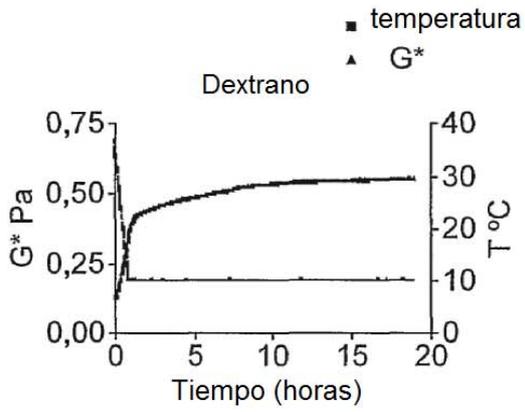


FIG. 1a

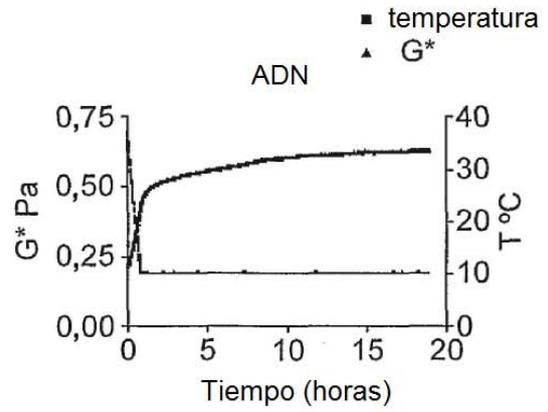


FIG. 1c

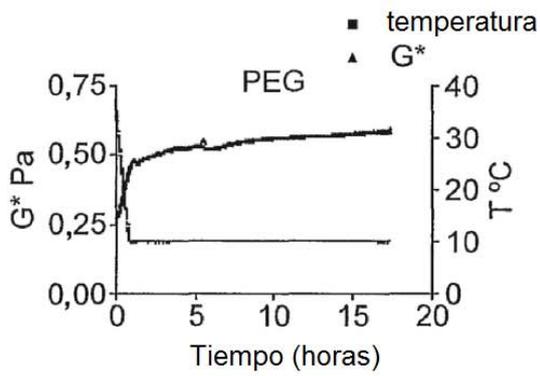


FIG. 1b

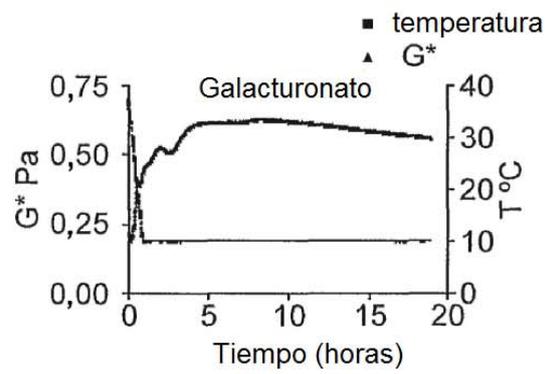


FIG. 1d

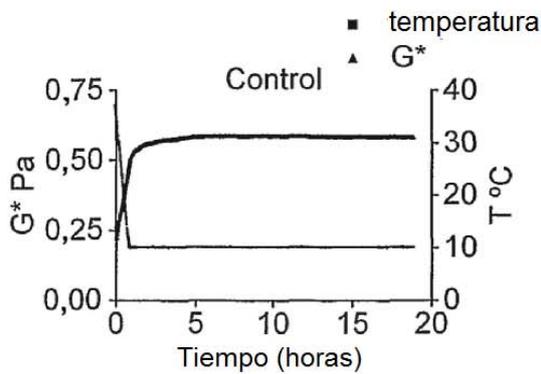


FIG. 1f

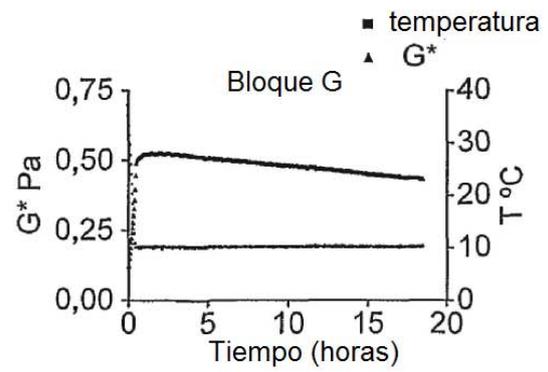


FIG. 1e

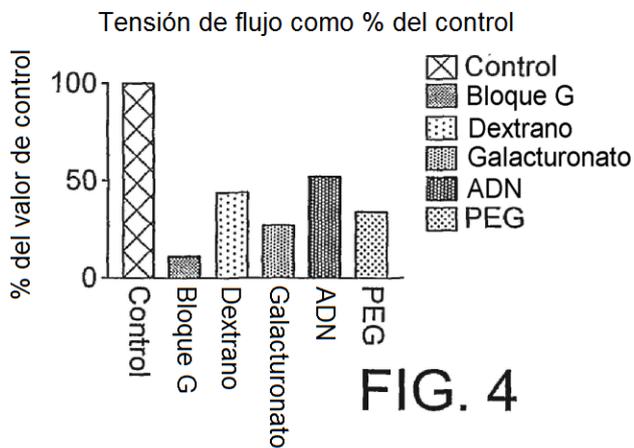
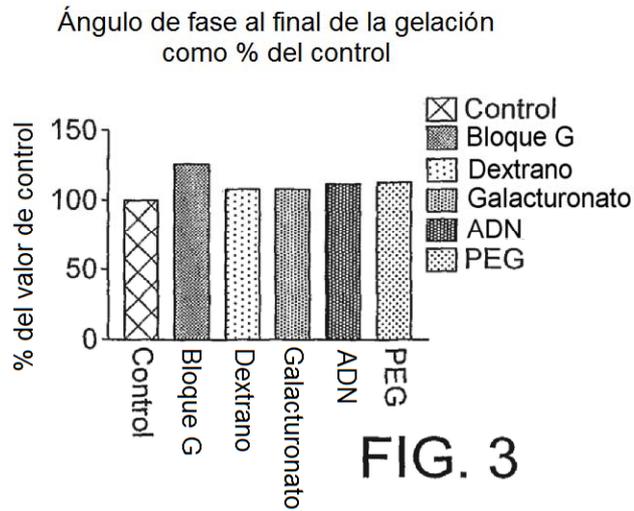
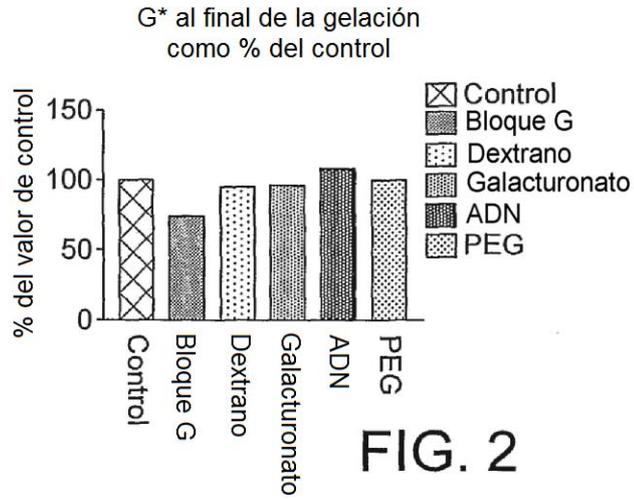
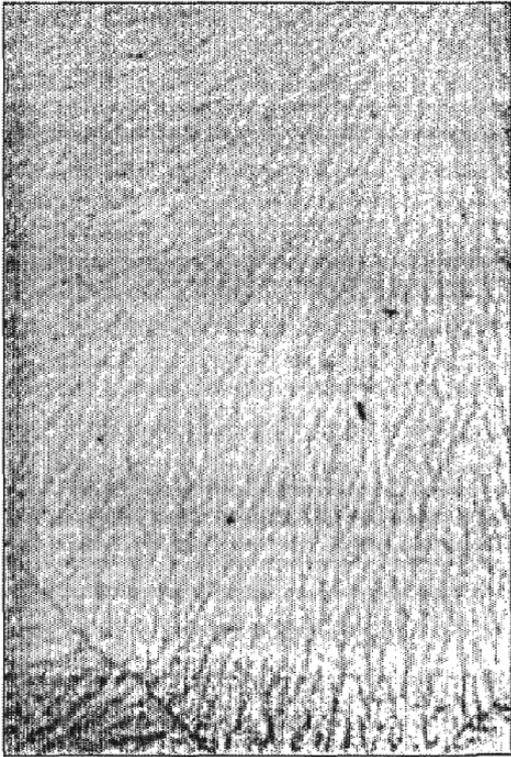
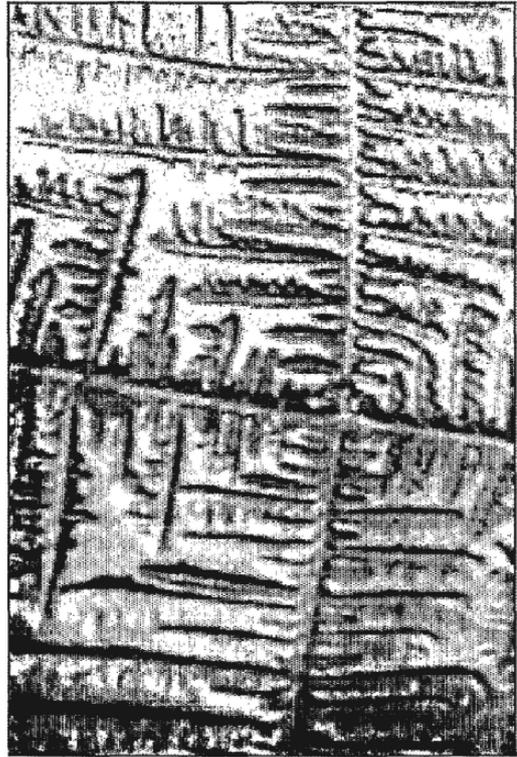


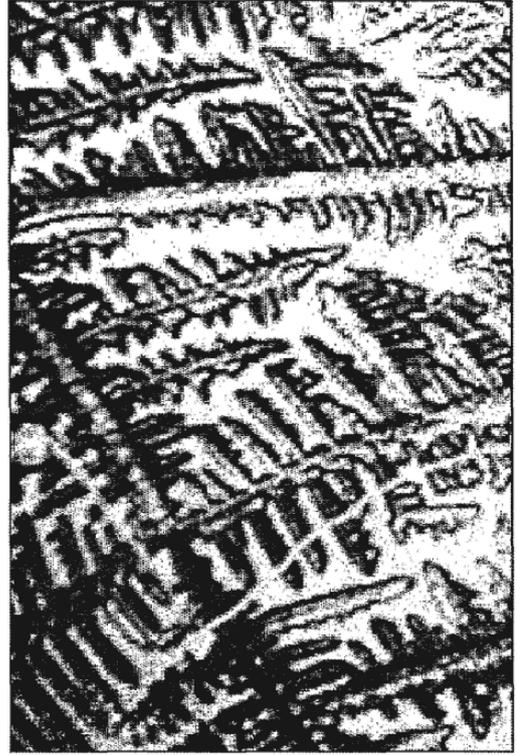
FIG. 5



A



B



C