

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 634**

51 Int. Cl.:

A61K 31/728	(2006.01)	A61K 47/32	(2006.01)
A61K 33/06	(2006.01)	A61K 47/36	(2006.01)
A61K 31/737	(2006.01)	A61K 31/726	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01)		
A61K 9/08	(2006.01)		
A61K 9/10	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2016 PCT/IB2016/001423**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17055909**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2016 E 16795133 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3240550**

54 Título: **Combinación de glucosaminoglicanos y un agente antiácido y composiciones de los mismos**

30 Prioridad:

01.10.2015 IT UB20154158
26.04.2016 IT UA20162869

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

02.12.2019

73 Titular/es:

APHARM S.R.L. (100.0%)
Via Roma, 26
28041 Arona (NO), IT

72 Inventor/es:

PIZZONI, ANGELO y
PIZZONI, PAOLO

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 733 634 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

Combinación de glucosaminoglicanos y un agente antiácido y composiciones de los mismos

Sumario de la invención

5 La presente invención versa acerca de una combinación de ácido hialurónico, de sulfato de condroitina y de magaldrato, para la prevención o el tratamiento de la hiperacidez gástrica y el reflujo gastroesofágico y las patologías relacionadas de los mismos. Más en particular, se utiliza la combinación para la preparación de composiciones orales con al menos un vehículo farmacéutico y que también comprenden, de forma ventajosa, un agente bioadhesivo.

Campo técnico

10 La hiperacidez gástrica (o ardor de estómago o pirosis) es un síntoma muy común y es tan frecuente que casi toda la población adulta adolece de él. El aumento de la acidez puede estar conectado con varios factores. Puede representar un síntoma esporádico, conectado con comidas demasiado copiosas, alimento difícil de digerir, estrés, drogas o alcohol y exceso de humo de cigarrillos. Por otra parte, también puede representar un problema constante, en caso de presencia de una gastritis crónica o, aún peor, una úlcera. Los glucosaminoglicanos son una familia de
15 polisacáridos formada por la repetición de un ácido urónico, un ácido glucurónico o idurónico, 1→4 o β 1→3 unido a un residuo de hexosamina, de glucosamina o de galactosamina. Los residuos de hexosamina y de ácido urónico pueden ser sulfatados de diversas formas. En la familia de glucosaminoglicanos, además de sulfato de heparina y de sulfato de heparano, también se incluyen ácido hialurónico y sulfato de condroitina. Fisiológicamente, los glucosaminoglicanos se organizan en proteoglicanos formados por un núcleo proteínico al que se une un
20 glucosaminoglicano mediante una región de conexión. Estas estructuras desempeñan un papel de control en las reacciones bioquímicas mediante la captación y la liberación de proteínas y de factores de crecimiento.

En particular, el sulfato de condroitina se localiza en los cartílagos y en la porción epitelial de la mucosa gástrica o en el urotelio. A los cartílagos les confiere la elasticidad peculiar y controla su resistencia, mientras que en la mucosa y en el epitelio protege al propio epitelio contra el ataque ácido en el caso del epitelio gástrico y contra el potasio en el
25 caso del urotelio. En enfermedades en las que la cantidad de sulfato de condroitina es baja como, por ejemplo, en la gastritis o en la cistitis intersticial, la administración de sulfato de condroitina ayuda a aliviar la inflamación y los daños correlacionados debidos al bajo contenido de sulfato de condroitina. Normalmente, el sulfato de condroitina extraído tiene un peso molecular medio entre 10.000 y 50.000 Da. El sulfato de condroitina puede obtenerse partiendo del polisacárido K4, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el documento EP 1304338. Su peso
30 molecular medio se encuentra entre 12.000 y 15.000 Da, aunque es posible preparar productos que tienen un peso molecular menor o mayor.

El ácido hialurónico se encuentra normalmente como una macromolécula normal no sulfatada formada por una secuencia lineal de disacáridos de ácido glucurónico 1-3 unida a N-acetilglucosamina, mientras que el sulfato de condroitina está presente, principalmente, en dos formas distintas: el condroitin-4-sulfato (o ChSA) y el condroitin-6-
35 sulfato (o ChSC). El sulfato de condroitina se forma por la repetición disacáridica que contiene ácido glucurónico β 1→3 unido a galactosamina que es sulfatada bien en la posición 4 o en la posición 6. En la misma molécula hay grupos tanto ChSa como ChSC. A veces puede haber pequeñas cantidades de disacáridos disulfatados y no sulfatados en la cadena de polisacáridos. Los proteoglicanos que contienen sulfato de condroitina están hechos de una cadena principal de ácido hialurónico en el que se fijan cadenas de proteínas (núcleo proteínico) que tienen los
40 brazos de las cadenas de sulfato de condroitina. Como consecuencia se forma una macromolécula con una viscosidad muy elevada, siendo la viscosidad debida a la masa molecular muy elevada y también a las características estructurales de sus componentes. El ácido hialurónico extraído tiene un peso molecular medio del orden de 10⁵-10⁶ Da. Se conocen muchos fármacos denominados "antiácido", que actúan sobre la hiperacidez gástrica y sobre el reflujo gastroesofágico, bien directamente, es decir, taponando el pH de la mucosa gástrica, o
45 bien indirectamente, por ejemplo, inhibiendo la secreción ácida del estómago. El documento WO2010/136872 da a conocer una combinación fija de ácido hialurónico, de sulfato de condroitina y de hidróxido de aluminio para tratar trastornos gástricos.

El documento US2014/107064 da a conocer el uso de una combinación de ácido hialurónico y de sulfato de condroitina para su uso en la prevención o en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal superior.

50 El documento US4676984 da a conocer una composición antiácida rehidratable hecha de gel de magaldrato para tratar trastornos gastrointestinales.

Magaldrato es el nombre internacional no registrado del monohidrato de aluminato de magnesio, y normalmente se utiliza como un fármaco antiácido para el tratamiento de una úlcera duodenal, de una úlcera gástrica y de la esofagitis por reflujo.

55

Objetos de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar una combinación de ingredientes activos que sea útil para el tratamiento de la hiperacidez gástrica y/o el reflujo gastroesofágico y de patologías relacionadas de los mismos, que sea bien tolerada y que proporcione al mismo tiempo una acción citoprotectora.

- 5 Otro objeto de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación y el uso de las mismas en terapia.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar una combinación de ingredientes activos útil para el tratamiento de la hiperacidez gástrica y del reflujo gastroesofágico y de patologías relacionadas de los mismos, que permite administrar una dosis antiácida menor que las dosis empleadas normalmente.

10 Descripción de la invención

Se ha descubierto que una combinación de ácido hialurónico, de sulfato de condroitina y de magaldrato, puede ser útil en una terapia, en particular para la preparación de composiciones farmacéuticas concebidas para el tratamiento de la hiperacidez gástrica y del reflujo gastroesofágico (o reflujo gástrico) y de patologías relacionadas de los mismos.

- 15 Por lo tanto, según uno de los aspectos, un contenido de la invención es una combinación de ácido hialurónico, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de sulfato de condroitina, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de magaldrato. Según la invención, se puede utilizar magaldrato por sí solo o en combinación con otros agentes antiácido, preferentemente por sí solo.

- 20 El ácido hialurónico y el sulfato de condroitina de la presente formulación son utilizados, preferentemente, como sus sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sal sódica o sal potásica, siendo preferente la sal sódica.

A no ser que se especifique lo contrario, las dosis documentadas de aquí en adelante para el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina son denominadas, por lo tanto, hialuronato de sodio y sulfato sódico de condroitina.

- 25 Preferentemente, la combinación de la invención es una combinación fija de hialuronato de sodio/sulfato sódico de condroitina/magaldrato. Las cantidades relativas de los ingredientes activos en la combinación pueden variar. Por ejemplo, con respecto a la cantidad en peso de hialuronato de sodio es posible utilizar desde 1,5 a 5 veces en peso de sulfato de condroitina, por ejemplo aproximadamente 2-3 veces en peso y desde 3 hasta 20 veces en peso de magaldrato, por ejemplo desde 5 hasta 15 veces en peso.

- 30 Las combinaciones preferentes consisten en combinaciones de hialuronato de sodio/sulfato sódico de condroitina /magaldrato con una relación mutua de peso de aproximadamente 1/2,5/12-13. Sin embargo, se pueden utilizar otras relaciones de peso y se encuentran dentro del alcance de protección de la presente invención.

Según otro de los aspectos de la misma, una materia objeto de la invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación según se ha definido anteriormente y su uso en terapia, en particular para el tratamiento de la hiperacidez gástrica y el reflujo gastroesofágico y las patologías relacionadas de los mismos.

- 35 Para el uso previsto, la combinación de la invención se formula con los vehículos farmacéuticos utilizados habitualmente para la preparación de composiciones para una administración oral.

El ácido hialurónico, de forma ventajosa en forma de sal sódica, tiene, preferentemente, un peso molecular medio no inferior a 10^5 Da.

De forma ventajosa, el sulfato de condroitina tiene un peso molecular medio entre 5.000 y 50.000, de forma ventajosa entre 10.000 y 50.000, preferentemente entre 12.000 y 30.000.

- 40 Las composiciones de la invención se encuentran, preferentemente, en dosis unitarias orales adecuadas, tales como, por ejemplo, dosis unitarias sólidas, tales como comprimidos, polvos o granulados en bolsitas, sobres tubulares o en dosis unitarias líquidas tales como soluciones o suspensiones orales. Dichas formas unitarias contienen, preferentemente, desde 30 mg hasta 200 mg de ácido hialurónico o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, desde 50 mg hasta 500 mg de sulfato de condroitina o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y desde 300 hasta 1000 mg de magaldrato.

- 45 Según una realización preferente, las composiciones de la invención comprenden desde 30 hasta 100 mg de hialuronato de sodio, desde 80 hasta 200 mg de sulfato sódico de condroitina y desde 400 hasta 600 mg de magaldrato.

- 50 Las composiciones preferentes comprenden aproximadamente 40 mg de hialuronato de sodio, aproximadamente 100 mg de sulfato sódico de condroitina y aproximadamente 500 mg de magaldrato.

Para la preparación de las composiciones farmacéuticas según la invención, se puede utilizar el magaldrato en forma sólida o en forma de una suspensión (o pasta), de forma ventajosa es utilizado en forma de suspensión, por ejemplo una suspensión al 20%. Tal forma está disponible comercialmente.

5 Los vehículos para los comprimidos incluyen, por ejemplo, almidones, celulosa y derivados de los mismos; lubricantes tales como, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio; diluyentes tales como, por ejemplo, talco, celulosa en polvo, lactosa, polietilenglicol, almidones tales como, por ejemplo, maíz o fécula de maíz, manitol, sorbitol; agentes disgregantes tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina o crospovidona; aglutinantes tales como, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; edulcorantes, tales como, por ejemplo, sacarosa, dextrosa, manitol, sacarina; o agentes aromáticos tales como, por ejemplo, aceites naturales o sintéticos.

10 Los vehículos para comprimidos desintegrables para su uso oral (para ser masticados) incluyen, por ejemplo, agentes lubricantes, aglutinantes, edulcorantes, agentes aromáticos, bioadhesivos o agentes disgregantes.

15 Los vehículos para suspensiones o soluciones líquidas, normalmente acuosas, incluyen, por ejemplo, antioxidantes, tales como, por ejemplo, metabisulfito de sodio o sulfito de sodio, agentes espesantes, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona, gomas, tales como goma xantana, conservantes tales como, por ejemplo, metilparabeno, etilparabeno, etilendiaminatetracetato de sodio, benzoato de sodio o una sal alcalina de ácido ascórbico, al igual que agentes aromáticos y edulcorantes.

20 Los edulcorantes contenidos en los comprimidos masticables para su uso oral y en las suspensiones o soluciones líquidas pueden ser azúcares naturales, opcionalmente reducidos, tales como, por ejemplo, sacarosa, dextrosa, xilitol, manitol o sorbitol, o un producto sintético tal como, por ejemplo, sacarina sódica o aspartamo. También se pueden utilizar agentes acidulantes. Agentes aromáticos son aromas y sabores farmacéuticamente aceptables de aceites sintéticos o aceites naturales, estos extraídos de plantas, flores, frutas y combinaciones de los mismos, tales como, por ejemplo, canela, menta, anís y hojas de frutas cítricas, almendras amargas, frutas cítricas, en particular de naranja y/o de limón, aceites de lima y de pomelo. También se pueden utilizar, de forma ventajosa, aromas de caramelo, de leche, de chocolate, de vainilla o de eucalipto y esencias de frutas, en particular de manzana, de pera, de melocotón, de fresa, de albaricoque, de naranja, de limón y de uvas.

Las composiciones de la presente invención se formulan en una composición oral, ventajosamente líquida, en la que se mezclan los ingredientes activos con un agente bioadhesivo que puede adherirse a la pared del esófago junto con la combinación de ingredientes activos de la invención, protegiendo o cicatrizando, por lo tanto, el epitelio dañado.

30 Por lo tanto, según una realización preferente, las composiciones de la invención comprenden ácido hialurónico, sulfato de condroitina (ambos, preferentemente, en forma de sal sódica), magaldrato, junto con un vehículo farmacéutico que comprende al menos un agente bioadhesivo soluble en agua. El uso del agente bioadhesivo proporciona nuevas composiciones líquidas orales con una viscosidad particularmente adecuada para el uso terapéutico de la invención.

35 De forma ventajosa, la combinación y las composiciones de la invención están libres de proteínas, significando la frase "libres de proteínas" que los ingredientes activos contenidos aquí son productos purificados que contienen menos de 1% de proteína. De esta forma, se reduce drásticamente el riesgo de desarrollo de alergias en los sujetos a los que se administra dicha combinación o dichas composiciones.

40 Las moléculas bioadhesivas son sustancias bien conocidas por su capacidad para permitir la adhesión de los ingredientes activos a los sitios de acción para la administración local de fármacos o para el revestimiento de algunas partes del cuerpo.

45 La composición líquida preferente según la invención tendrá, preferentemente, una viscosidad útil para la administración del ingrediente activo utilizando un recipiente sencillo o de una única dosis de forma reproducible inmediatamente listo para el usuario. Preferentemente, la viscosidad de la composición líquida estará comprendida entre 6.000 y 7.000 centipoise, con un valor medio de 6.500 centipoise (medida según se sugiere en la sección experimental).

50 Por lo tanto, según esta realización preferente, la presente invención proporciona una composición oral líquida acuosa que comprende la combinación de la invención según se ha definido anteriormente, en particular la combinación definida como preferente según la invención, y un bioadhesivo que se encuentra presente, de forma ventajosa, en una concentración total que varía desde 0,5 hasta 4% en peso con respecto al peso total de la composición, de forma ventajosa aproximadamente 2,5-3%.

Dado que el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina son ellos mismos polímeros con propiedades de viscosidad elevada y una actividad bioadhesiva elevada, es deseable utilizar polímeros completamente compatibles con estos ingredientes activos.

55 Dado que se seleccionan polímeros bioadhesivos compatibles, por ejemplo, del grupo que consiste en poloxámeros, tales como, por ejemplo, copolímeros de óxidos de etileno y de propileno, en particular poloxámero 407, polímeros

de vinilpirrolidona, tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona Kw 24-32, correspondiente a un peso molecular de 40.000 y derivados de celulosa tales como, por ejemplo, celulosa de hidroxipropilo. Preferentemente, dichos agentes de viscosidad solubles en agua que tienen propiedades bioadhesivas elevadas, tales como, por ejemplo, el poloxámero 407, la polivinilpirrolidona o la celulosa de hidroxipropilo, se mezclan con ácido hialurónico que tiene un peso molecular entre 100 y 3.000 kDaltones y sulfato de condroitina con un peso molecular entre 5 y 40 kDaltones y magaldrato, para obtener una solución transparente. Dicha solución puede ser utilizada con facilidad como forma farmacéutica líquida que tiene una actividad antiácida muy buena.

Junto con los componentes principales y el bioadhesivo, las composiciones preferentes de la presente invención pueden contener agentes conservantes para aumentar la estabilidad de la composición al igual que agentes edulcorantes, agentes aromáticos y, opcionalmente, agentes colorantes para aumentar y optimizar las características organolépticas de la preparación oral líquida.

Los conservantes, tales como benzoato de sodio, ácido sórbico y sales del mismo, en particular sorbato de potasio, EDTA o sales del mismo, y parabenos tales como metil y etilparabeno, pueden estar presentes en una concentración que varía desde 0,01 hasta 0,4% en peso.

Los agentes edulcorantes pueden ser azúcares naturales, opcionalmente reducidos, tales como, por ejemplo, sacarosa, dextrosa, xilitol, manitol o sorbitol, o un producto sintético tal como, por ejemplo, sacarina sódica o aspartamo.

Los agentes aromáticos serán seleccionados por el experto en la técnica en función de las propiedades organolépticas de la composición. Los agentes aromáticos pueden ser seleccionados del grupo constituido por aromas farmacéutica y nutritivamente aceptables y de sabores de aceites sintéticos o aceites naturales, extrayéndose estos de plantas, hojas, flores, frutas y combinaciones de los mismos, tales como, por ejemplo, canela, menta, anís y hojas de frutas cítricas, almendras amargas, frutas cítricas, en particular naranja y/o limón, aceites lima y pomelo. También se pueden utilizar de forma ventajosa los aromas de caramelo, de leche, de chocolate, de vainilla o de eucalipto y esencias de fruta, en particular de manzana, de pera, de melocotón, de fresa, de albaricoque, de naranja, de limón y de uvas. Los agentes aromáticos preferentes son aquellos impartidos por la menta o las frutas, tales como, por ejemplo, uvas, cereza o frutas cítricas, en particular la naranja y el limón, de aromas y mezclas de los mismos.

De forma ventajosa, las composiciones orales líquidas preferentes de glucosaminoglicanos de la presente invención son las mezclas acuosas preferentemente en forma de dosis unitaria, comprendiendo cada una:

(a) hialuronato de sodio en una cantidad desde 30 hasta 100 mg;

(b) sulfato sódico de condroitina en una cantidad desde 80 hasta 200 mg;

(c) magaldrato en una cantidad desde 400 hasta 600 mg; y

(d) al menos un polímero bioadhesivo en una cantidad total desde 100 hasta 400 mg,

junto con vehículos y excipientes convencionales, siendo dicha dosis unitaria en total aproximadamente 10 ml.

Las composiciones líquidas de la invención tienen, de forma ventajosa, un pH comprendido entre 7,8 y 8,4.

En la siguiente sección experimental se documentan las composiciones particularmente preferentes. Una composición particularmente preferente es la composición del Ejemplo 1.

Las dosis unitarias pueden ser bolsitas, botellas pequeñas de vidrio o de plástico o cualquier otro recipiente disponible en la tecnología farmacéutica actual, incluyendo recipientes multidosis, aunque se prefieren las dosis unitarias de una única dosis según la invención, de forma ventajosa los sobres tubulares.

Las composiciones en forma de dosis unitarias en bolsitas tienen que ser tomadas directamente.

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

Según un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición oral líquida, caracterizado porque se carga agua purificada en un reactor adecuado y es calentada hasta 60°C. Se añaden posibles polímeros celulósicos y gomas en agitación y se dejan en agitación hasta una solubilización completa. Se añaden hialuronato de sodio y sulfato de condroitina mientras se mantiene la agitación. Se añaden magaldrato, de forma ventajosa en la forma de suspensión, según se ha indicado anteriormente, y el agente bioadhesivo seguido de los conservantes y aromas deseados, y se continúa la agitación durante pocas decenas de minutos.

5 Las composiciones orales líquidas preferentes según la presente invención son útiles para una administración sencilla de la combinación de la invención, incluso a dosis elevadas en forma líquida que tiene propiedades bioadhesivas adecuadas. En particular, son composiciones para el tratamiento o la prevención de la hiperacidez gástrica y el reflujo gastroesofágico y las patologías relacionadas de los mismos, tales como una úlcera duodenal y gástrica, de esofagitis por reflujo, gastritis y gastroduodenitis.

10 El solicitante llevó a cabo ensayos sobre la composición del siguiente Ejemplo 1, que demostró que la combinación de la invención, en particular la combinación formulada con el agente bioadhesivo según se ha especificado anteriormente, que ha resultado ser particularmente eficaz en el tratamiento de la hiperacidez y del reflujo gastroesofágico y de patologías relacionadas. Además, la combinación permitió reducir en las dosis unitarias la dosis antiácida con una acción directa con respecto a las dosis utilizadas habitualmente en terapia y/o para reducir la posología. Por ejemplo, la combinación permitió reducir la dosis de magaldrato en las dosis unitarias con respecto a las dosis utilizadas habitualmente en terapia, que contemplan que se administren 4 veces al día aproximadamente 800 mg por dosis unitaria (para una dosis total de 3,2 g diarios); además, en los ensayos llevados a cabo, la composición del Ejemplo 1 ha sido administrada únicamente dos veces al día (para una dosis total de 1 g diario), con efectos sorprendentemente mejores con respecto a la terapia real.

15 La presencia de glucosaminoglicanos, en particular ácido hialurónico, permitió obtener un efecto citoprotector, fomentando la curación de las células de la mucosa gastroesofágica dañadas por la hiperacidez.

20 Según otro de los aspectos de la misma, un contenido de la invención es un procedimiento para el tratamiento y la prevención de la hiperacidez y el reflujo gastroesofágico y patologías relacionadas de los mismos, que comprende la administración de la combinación o de las composiciones según la invención a un sujeto necesitado de las mismas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En dichos ejemplos, se han utilizado hialuronato de sodio purificado, partiendo de la extracción con un peso molecular medio de aproximadamente 106 Da y sulfato sódico de condroitina purificado, partiendo de la extracción con un peso molecular medio de 30.000 Da.

Ejemplo 1

25 Se prepara una composición líquida en bolsitas monodosis (sobre tubular), cada una de 10 ml.

Ingredientes	mg/10 ml
hialuronato de sodio	46,719
sulfato sódico de condroitina	116,798
xilitol en polvo (xylisorb 300)	1262,315
poloxámero 407	303,000
polivinilpirrolidona	280,517
benzoato de sodio	10,523
sorbato de potasio	21,035
aroma	2,336
magaldrato (suspensión al 20%)	2500,000
sucralosa	1,685
goma xantana	17,969
agua	667,660

Ejemplo 2

Se prepara una composición líquida en bolsitas monodosis, cada una de 10 ml.

Ingredientes	mg/10 ml
goma xantana	28
hidroxipropilmetilcelulosa	165
hialuronato de sodio	41
sulfato sódico de condroitina	103
xilitol C	2473
poloxámero 407	297
polivinilpirrolidona	275
magaldrato	500
parametilparabeno	11
paraetilparabeno	11
aroma	q.s.
acidulante	q.s.
agua	q.s.

ES 2 733 634 T3

Ejemplo 3

Se prepara una composición líquida en bolsitas monodosis, cada una de 10 ml.

Ingredientes	mg/10 ml
hialuronato de sodio	68,926
sulfato sódico de condroitina	172,288
xilitol en polvo (xylisorb 300)	2481,132
poloxámero 407	148,889
polivinilpirrolidona	275,683
benzoato de sodio	10,342
sorbato de potasio	20,672
aroma	2,296
magaldrato	529,671
agua	q.s.

Ejemplo 4

Procedimiento para la preparación de la composición del Ejemplo 1

- 5 Cargar agua purificada en una mezcladora adecuada perfectamente limpia y esterilizada. Activar el calentamiento estableciendo la temperatura a 60°C. A 60°C, añadir hidroxipropilmetilcelulosa y goma xantana en agitación y dejar en agitación hasta su solubilización completa. Pasar a añadir hialuronato de sodio y sulfato de condroitina. Mantener en agitación y añadir poloxámero, polivinilpirrolidona y magaldrato. Añadir el xilitol y dejar en agitación durante otros 40 minutos. A continuación, enfriar y añadir los parabenos y aromas, en agitación. Regular el pH del producto con el acidulante y mantener en agitación durante al menos 15 minutos.

10 Ejemplo 5

Medición de la viscosidad de la composición del Ejemplo 1

Preparación de la muestra

Se toma una muestra (200 ml) del lote y es acondicionada a una temperatura de 25 - 26°C.

Instrumentos

15 Brookfield DV - II plus

Medición con Brookfield DV-II plus

El medidor de viscosidad debe estar calibrado con los estándares de control de calidad.

1. Poner en marcha el instrumento poniendo el interruptor colocado en el panel trasero en la posición CONECTADO y llevar a cabo la calibración automática.
- 20 2. Bajar el medidor de viscosidad hasta la posición de medición.
3. Fijar el medidor de viscosidad girando, en la dirección en el sentido de las agujas del reloj, el rotor para medir la viscosidad según el siguiente esquema:

25	RV1	500 - 1500 cPs
	RV2	1500 - 5000 cPs
	RV3	5000 - 15000 cPs
	RV4	15000 - 25000 cPs
	RV5	25000 - 50000 cPs
	RV6	50000 - 150000 cPs
	RV7	150000 - 500000 cPs

Sumergir el rotor en la muestra.

4. Seleccionar el tipo de rotor en el medio de visualización
- 30 5. Seleccionar la velocidad
6. Seleccionar la unidad de medición cP (centiPoise)
- 35 7. Pulsar el botón "Motor CONECTADO / DESCONECTADO", medir la viscosidad a la velocidad 4 y a la velocidad 10 y calcular la viscosidad como la media aritmética de los valores obtenidos en cP (centiPoise).

ES 2 733 634 T3

Los valores de viscosidad obtenidos para la composición del Ejemplo 1, varían desde 6000 hasta 7000 centipoise, con un valor medio de 6500 centipoise.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de sulfato de condroitina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de magaldrato.
- 5 2. Una combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina se encuentran en forma de sus sales alcalinas.
3. Una combinación según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el sulfato de condroitina se encuentra en forma de su sal sódica.
- 10 4. Una combinación según la reivindicación 2 o 3, caracterizada porque es una combinación fija en la que el sulfato sódico de condroitina se encuentra presente desde 1,5 hasta 5 veces en peso, y el magaldrato se encuentra presente desde 3 hasta 20 veces en peso, con respecto al peso del hialuronato de sodio.
5. Una combinación según la reivindicación 4, caracterizada porque es una combinación fija en la que el hialuronato de sodio/sulfato sódico de condroitina/magaldrato se encuentra en una relación mutua de peso de aproximadamente 1/2,5/10-13.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende la combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada porque se encuentra en dosis unitarias que comprenden desde 30 hasta 100 mg de hialuronato de sodio y desde 80 hasta 200 mg de sulfato sódico de condroitina y desde 400 hasta 600 mg de magaldrato.
- 20 8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizada porque comprende, además, un agente bioadhesivo.
9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizada porque es líquida y en forma de dosis unitarias, comprendiendo cada una:
 - a. hialuronato de sodio en una cantidad desde 30 hasta 100 mg;
 - 25 b. sulfato sódico de condroitina en una cantidad desde 80 hasta 200 mg;
 - c. magaldrato en una cantidad desde 400 hasta 600 mg; y
 - d. al menos un polímero bioadhesivo en una cantidad total desde 100 hasta 400 mg.
- 30 10. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, caracterizada porque es líquida y en forma de dosis unitarias, comprendiendo cada una:
 - a. hialuronato de sodio en una cantidad desde 35 hasta 45 mg;
 - 35 b. sulfato sódico de condroitina en una cantidad desde 90 hasta 110 mg;
 - c. magaldrato en una cantidad desde 450 hasta 550 mg; y
 - d. al menos un polímero bioadhesivo en una cantidad total desde 250 hasta 350 mg.
- 40 11. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada porque se selecciona dicho polímero bioadhesivo del grupo que consiste en poloxámeros, copolímeros de óxidos de etileno y de propileno, polímeros de vinilpirrolidona y derivados de celulosa.
12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizada porque dicho polímero bioadhesivo es el copolímero de óxidos de etileno y de propileno denominado poloxámero 407.
- 45 13. Una combinación según las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en terapia y en la prevención y el tratamiento de la hiperacidez gástrica y del reflujo gastroesofágico y de enfermedades relacionadas.
14. Una composición según las reivindicaciones 6 a 12 para su uso en terapia y en la prevención y el tratamiento de la hiperacidez gástrica y del reflujo gastroesofágico y de enfermedades relacionadas.