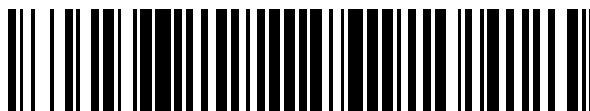


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 218**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01) A61K 36/04	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61K 36/53	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)	
A61K 9/08	(2006.01)	
A61K 31/164	(2006.01)	
A61K 31/197	(2006.01)	
A61K 31/737	(2006.01)	
A61K 35/747	(2015.01)	
A61K 35/748	(2015.01)	
A61K 36/03	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2014** **PCT/EP2014/075983**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15082356**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2014** **E 14805880 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 3076983**

54 Título: **Composiciones acuosas iónicas**

30 Prioridad:

03.12.2013 US 201361911071 P

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

07.04.2020

73 Titular/es:

GEROLYMATOS INTERNATIONAL S.A. (100.0%)
13 Asklipiou Street
14568 Kryoneri, GR

72 Inventor/es:

ALEVIZOPOULOS, KONSTANTINOS

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 753 218 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones acuosas iónicas

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5 Las quejas sinonasales afectan al menos al 15% de la población en los Estados Unidos de América con morbilidad predecible del paciente y un impacto económico. Es importante destacar que cualquier modalidad que pueda aliviar las molestias sinonasales merece una atención seria. Entre los diversos tratamientos utilizados en este entorno, la irrigación nasal se considera un enfoque simple, económico y beneficioso que se puede aplicar junto con los
10 medicamentos recetados existentes, como esteroides, antihistamínicos, vasoconstrictores y otros fármacos, o como parte de las modalidades de tratamiento que ayudan a aliviar síntomas sinonasales como obstrucción nasal, rinorrea y otros.

15 Las funciones principales de los conductos nasales son la regulación del flujo de aire inspiratorio, el calentamiento y la humidificación del aire inspirado, así como también la eliminación de elementos extraños (polvo, gérmenes microbianos). El epitelio ciliado, que cubre la mucosa nasal, juega un papel vital en su defensa contra las infecciones. Los cilios vibratorios de este epitelio están inmersos en un moco protector que los rodea, y su propósito es empujar este moco, junto con cualquier impureza externa, posteriormente, es decir, hacia la faringe, por sus movimientos.

20 Las composiciones a base de agua de mar actualmente disponibles para enjuagar los conductos nasales se preparan generalmente de modo que sean isotónicas con la mucosa nasal. Estas composiciones generalmente consisten en una mezcla de agua de mar y agua desionizada, de modo que la fracción por volumen de agua de mar en esta mezcla es aproximadamente un tercio. Alternativamente, las composiciones consisten en fracciones de agua de mar incrementadas por volumen que dan como resultado soluciones hipertónicas. Se cree que tienen mejores propiedades
25 de limpieza debido a la generación de gradientes osmóticos que permiten una eliminación de moco más efectiva en comparación con las soluciones isotónicas.

Sin embargo, y a pesar de su uso generalizado para la limpieza y el alivio sintomático de las afecciones sinonasales, estas soluciones, típicamente empaquetadas en forma de aerosoles, proporcionan pocos o ningún beneficio
30 terapéutico contra las causas de la enfermedad. Además, y en los casos en que las composiciones de agua de mar se complementan con ingredientes adicionales que se cree que mejoran su acción, como sales exógenas, agentes antibacterianos antisépticos, aminoácidos, aceites esenciales y otros agentes, sufren una aplicabilidad industrial limitada debido a varios factores. Estos incluyen una baja solubilidad en agua de los ingredientes agregados, restricciones en la etiqueta y/o sensaciones de ardor (por ejemplo, en el caso de los aceites esenciales; estos no
35 pueden usarse en niños, según las pautas de la OMS), compatibilidad limitada de los ingredientes agregados con el alto contenido de sal presente en soluciones hipertónicas), aumento de costos u otras limitaciones.

Por esta razón, se buscan mejores soluciones salinas y/o de agua de mar con una eficacia mejorada y efectos secundarios insignificantes.

40 El documento de JP 2001/181303 describe un polisacárido similar a fucoidan para ser administrado por vía oral.

El documento de JP 2000/229832 describe una formulación cosmética para la piel que comprende colágeno y un extracto de algas marinas, el cual se dice que mejora la aspereza de la piel.

45 El documento de CN 1.526.328 describe un proceso de producción de una bebida de algas.

El documento EP 1.466.969 describe una enzima capaz de degradar el fucano sulfatado que se dice que es útil en la ingeniería de la cadena de azúcar.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Como se describe a continuación, la presente invención presenta composiciones farmacéuticas para su uso por administración nasal o por inhalación y el uso de dichas composiciones en procedimientos para tratar afecciones
55 relacionadas con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria.

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para uso por administración nasal o por inhalación que comprende una solución acuosa iónica y un polisacárido sulfatado que tiene un peso molecular

promedio de 4 kDa a 5 MDa y que comprende grupos éster de L-fucosa y sulfato, donde la solución acuosa iónica comprende agua de mar o solución salina y el polisacárido sulfatado se deriva de un extracto aislado de algas pardas o donde el polisacárido sulfatado es un polisacárido de fucoidan sintético. En una realización, el alga parda es una *Undaria pinnatifida*. En otra realización, el polisacárido sulfatado es fucoidan. En incluso otra realización, el polisacárido sulfatado está en un intervalo del 0,1 al 10% en peso de la composición.

En otra realización, la composición farmacéutica incluye además un extracto de un alga azul/verde, por ejemplo, tal como un extracto aislado de *Spirulina platensis*. En una realización, el extracto de algas azul/verde está en un intervalo del 0,1 al 10% en peso de la composición.

En otra realización más, la composición farmacéutica incluye además un polisacárido a base de galactosa sulfatado que tiene un peso molecular promedio mayor de 15 kDa. En una realización, el polisacárido a base de galactosa es un carragenano. En incluso otra realización, el carragenano se selecciona de entre el grupo que consiste en iota-carragenano, kappa-carragenano y lambda-carragenano. En una realización particular, el carragenano es iota-carragenano.

En otra realización, el polisacárido a base de galactosa se deriva de un extracto aislado de algas rojas. En otra realización más, el polisacárido a base de galactosa es un iota-carragenano derivado del extracto de algas rojas aislado de la *Gigartina stellata* o la *Chondrus crispus*. En incluso otra realización más, el polisacárido a base de galactosa es un kappa carragenano derivado del extracto de algas rojas aislado de *Kappaphycus cottonii*. En una realización, las algas rojas se seleccionan de entre la *Gigartina stellata*, la *Chondrus crispus* y la *Kappaphycus cottonii*. En otra realización, el polisacárido a base de galactosa está en un intervalo del 0,1 al 10% en peso de la composición farmacéutica. En incluso otra realización, la composición farmacéutica incluye tanto un polisacárido a base de galactosa sulfatado que tiene un peso molecular promedio mayor a 15 kDa como un extracto de alga azul/verde.

En incluso otra realización, la solución acuosa iónica incluye agua de mar. En una realización particular, el agua de mar incluye agua de mar sin diluir. En una realización particular, el agua de mar incluye (es decir, se diluye con) al menos uno de los siguientes: agua purificada, destilada, desionizada y filtrada. En otra realización, la solución acuosa iónica incluye solución salina. En incluso otra realización más, la solución acuosa iónica incluye un contenido del 10 al 99,9% en peso de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica tiene un valor de osmolaridad que oscila entre 250 y 350 mOsm/L para la composición isotónica, mayor a 350 mOsm/L para la hipertónica y menos de 250 mOsm/L para la hipotónica.

En incluso otra realización, la composición farmacéutica incluye además al menos uno de los siguientes: sales exógenas, agentes antimicrobianos, aminoácidos y aceites esenciales.

En incluso otra realización más, la composición farmacéutica incluye además al menos una sustancia seleccionada de entre corticosteroides, otros compuestos esteroideos, antihistamínicos, descongestionantes, broncodilatadores, agonistas β 2-adrenérgicos y antibióticos.

En incluso otra realización más, la composición farmacéutica incluye, además, extracto de tomillo.

En incluso otra realización más, la composición farmacéutica incluye además al menos un agente hidratante, por ejemplo, dexpantenol o ácido pantoténico y donde el dexpantenol o ácido pantoténico está presente en una concentración que varía del 0,25 al 2,5% p/p.

En una realización de la invención, se proporciona la composición farmacéutica para uso por administración nasal o por inhalación para uso en el alivio de una afección relacionada con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria donde la afección relacionada con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria se selecciona de entre el grupo que consiste en la rinosinusitis aguda, la rinosinusitis aguda recurrente, la rinosinusitis subaguda, la sinusitis crónica por rinosinusitis, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

También se describe una composición farmacéutica para el tratamiento de una afección relacionada con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria que incluye una solución acuosa iónica, un extracto de algas pardas y un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

También se describe una composición farmacéutica descrita en esta invención para su uso en un procedimiento para tratar una afección relacionada con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria, con dicho uso comprendiendo aerosolizar la composición farmacéutica descrita en esta invención en un conducto nasal del sujeto. En una realización,

el sujeto es un paciente humano. En otra realización, la afección relacionada con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria se selecciona de entre el grupo que consiste en la rinosinusitis aguda y crónica, la sinusitis, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En una realización particular, la afección relacionada con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria es la rinosinusitis.

5 En una realización de la invención, se proporciona un dispositivo empaquetado que incluye la composición farmacéutica descrita en esta invención opcionalmente junto con instrucciones de uso. El dispositivo puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en un dispensador de aerosol, un dispositivo presurizado neumáticamente, una bomba de pulverización de dosis medida multidosis, un inhalador, un pulverizador de bomba y
10 un nebulizador.

Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en esta invención tienen el
15 mismo significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece la esta invención. Tal como se usan en esta invención, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuyen a continuación, a menos que se especifique lo contrario.

Por "extracto de algas" se entiende cualquier fracción, o molécula aislada o purificada de una célula de alga. El extracto
20 puede incluir proteínas, glicoproteínas o ácidos nucleicos. Los ejemplos del extracto de algas incluyen el extracto de algas pardas (por ejemplo, la *Undaria pinnatifida*), el extracto de alga verdeazulada (por ejemplo, la *Spirulina platensis*) y el extracto de algas rojas (por ejemplo, la *Gigartina stellata*, la *Chondrus crispus* y la *Kappaphycus cottonii*).

En el término "polisacárido a base de fucosa" se incluye el sulfato de fucano, los polisacáridos sulfatados ricos en
25 fucosa, un polisacárido sulfatado que contiene ramnosa, un galactofucano y similares. El término "fucoidan" también se puede usar para describir los polisacáridos a base de fucosa de algas marrones, así como sus formas derivatizadas física, química y/o enzimáticamente.

El término "polisacárido a base de galactosa" incluye las D-galactosas unidas por enlaces alfa (1-3) y beta (1-4), los
30 carragenanos (carragenanos iota, kappa y lambda que difieren ligeramente en su estructura y grado de sulfatación), los polisacáridos a base de galactosa sulfatados lineales o ramificados y similares. El término "carragenano" también puede usarse para describir los polisacáridos a base de galactosa extraídos de algas rojas comestibles, así como sus formas derivatizadas física, química y/o enzimáticamente.

35 Por "afecciones relacionadas con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria" se entiende cualquier afección o trastorno con producción anormal de mucosidad, secreción o depuración, o inflamación (bacteriana, viral, alérgica o autoinmune) de la mucosa nasal, bronquial y pulmonar. Los ejemplos de enfermedades incluyen la rinosinusitis aguda, la rinosinusitis aguda recurrente, la rinosinusitis subaguda, la rinosinusitis crónica, la exacerbación aguda de la rinosinusitis crónica, la sinusitis, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar
40 obstructiva crónica (EPOC).

Por "agente" se entiende cualquier compuesto de molécula pequeña o mezclas de los mismos sintetizados químicamente o derivados de fuentes naturales (por ejemplo, los extractos de hierbas), anticuerpos, moléculas de ácidos nucleicos o polipéptidos o fragmentos de los mismos.

45 Por "mejorar" se entiende disminuir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad.

En esta descripción, los términos "comprende", "que comprende", "que contiene", "que tiene" y similares tienen el
50 significado que se les atribuye en la ley de patentes de los Estados Unidos y pueden significar "que incluye", "incluido" y similares; los términos "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" también tienen el significado que se les atribuye en la ley de patentes de los Estados Unidos y son términos abiertos, lo cual permite la presencia de más de lo que se enuncia, siempre que las características básicas o novedosas de lo que se enuncia no se modifiquen por la presencia de más de lo que se enuncia, aunque excluye realizaciones de la técnica anterior.

55 Por "cantidad efectiva" se entiende la cantidad de una composición de la invención requerida para mejorar los síntomas de la rinosinusitis de un paciente no tratado. La cantidad efectiva de compuesto(s) activo(s) utilizado(s) para llevar a la práctica la presente invención para el tratamiento terapéutico de una enfermedad varía dependiendo de la manera de administración, la edad, el peso corporal y la salud general del sujeto. Por último, el médico o veterinario tratante
60 decidirá la cantidad apropiada y el régimen de dosificación. A dicha cantidad se hace referencia como "efectiva".

Una "fracción" de un organismo, como una especie de alga, es cualquier molécula aislada o purificada o complejo de

moléculas. Se puede obtener una fracción mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica a través del cual las moléculas se aíslan o se purifican de una célula, por ejemplo, por extracción o ultracentrifugación. En ejemplos particulares, se produce una fracción de algas por extracción de la célula de algas, lo cual es seguido por un aislamiento adicional de las moléculas de un intervalo o tamaño de peso molecular particular. En ejemplos particulares, una fracción está en forma líquida. En otros ejemplos, una fracción está en una forma sólida, como una forma seca. En incluso otros ejemplos, una fracción puede formularse como una partícula aerosolizada.

Los términos "aislado", "purificado" o "biológicamente puro" se refieren a un material que está libre, en diversos grados, de componentes que normalmente lo acompañan como se encuentra en su estado nativo. "Aislar" denota un grado de separación de la fuente original o sus alrededores. "Purificar" denota un grado de separación que es mayor que el aislamiento. Un polisacárido "purificado" o "biológicamente puro" está suficientemente libre de otros materiales, de manera tal que las impurezas no afectan materialmente las propiedades biológicas del polisacárido o causan otras consecuencias adversas. Es decir que un polisacárido de esta invención se purifica si está sustancialmente libre de materiales celulares o de otro tipo cuando se aísla o se sintetiza químicamente. La pureza y la homogeneidad se determinan típicamente usando técnicas de química analítica, por ejemplo, electroforesis o cromatografía en capa fina. El término "purificado" puede denotar que un material está enriquecido en polisacáridos mediante la eliminación de proteínas y/o ADN.

Como se usa en esta invención, "obtener", como en "obtener un agente", incluye sintetizar, comprar o adquirir de otro modo el agente.

Como se usa en esta invención, los términos "prevenir", "prevenir", "prevención", "tratamiento profiláctico" y similares se refieren a reducir la probabilidad de desarrollar afecciones relacionadas con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria, por ejemplo, una afección inflamatoria o de rinosinusitis, en un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible de desarrollar tales afecciones.

Por "reduce" se entiende una alteración negativa de al menos el 10, 25, 50, 75 o 100%.

Por "sujeto" se entiende un mamífero, que incluye, pero no se limita a, un mamífero humano o no humano, tal como un bovino, equino, canino, ovino o felino.

Los intervalos proporcionados en esta invención se entienden como una descripción para todos los valores dentro del intervalo. Por ejemplo, se entiende que un intervalo de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de números o subintervalo del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50.

Como se usa en esta invención, los términos "tratar", "tratar", "tratamiento" y similares se refieren a reducir o mejorar un trastorno y/o síntomas asociados con el mismo. Se apreciará que, si bien no se excluye, tratar un trastorno o una afección no requiere que el trastorno, la afección o los síntomas asociados con estos se eliminen por completo.

A menos que se indique específicamente o sea obvio por el contexto, como se usa en esta invención, se entiende que el término "o" es inclusivo. A menos que se indique específicamente o sea obvio por el contexto, como se usa en esta invención, se entiende que los términos "un", "uno(a)" y "el(la)" son singulares o plurales.

A menos que se indique específicamente o sea obvio por el contexto, como se usa en esta invención, el término "aproximadamente" se entiende dentro de un intervalo de tolerancia normal en la técnica, por ejemplo, dentro de 2 desviaciones estándares de la media. Alrededor se puede entender como dentro del 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,1, 0,05 o 0,01% del valor establecido. A menos que resulte evidente a partir del contexto, los valores numéricos proporcionados en esta invención se modifican mediante el término alrededor.

Como se usa en el presente documento, "% en peso" significa el % p/p. Todos los valores porcentuales mencionados aquí son % p/p a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en esta invención, una "composición sustancialmente similar" en relación con una formulación de referencia significa una formulación que tiene los mismos componentes en la misma concentración que la referencia, o donde la concentración de cualquiera de los componentes difiere con respecto a la referencia de una manera no material.

La lectura de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en esta invención incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos enumerados. La lectura de una realización para una variable o aspecto en esta invención incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o partes de la misma.

Cualquier composición o procedimiento proporcionado en esta invención puede combinarse con una o más de cualquiera de las otras composiciones y procedimientos proporcionados en esta invención.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0048]

La Figura 1 presenta los datos obtenidos después de probar las Formulaciones 1 a 4 y varios controles para la secreción de IL-8 en un modelo de epitelio de la vía respiratoria humana reconstituido tridimensionalmente utilizando células aisladas de donantes humanos normales (véase el Ejemplo 1).

La Figura 2 presenta los datos obtenidos después de probar la Formulación 1 y varios controles para la depuración mucociliar (Placa A), la secreción de IL-8 (Placa B) y la frecuencia de latido de los cilios (Placa C) en un modelo tridimensional de epitelios de las vías respiratorias humanas reconstituido utilizando células aisladas de un donante alérgico humano (véase el Ejemplo 2).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención proporciona composiciones farmacéuticas a base de agua de mar que comprenden ingredientes que son ampliamente abundantes, fácilmente aislados por organismos que crecen naturalmente, intrínsecamente compatibles con agua salada y/o soluciones salinas de todo tipo de osmolaridades y generalmente reconocidos como seguros, los cuales son particularmente atractivos para el desarrollo de nuevas soluciones con eficacia mejorada y efectos secundarios insignificantes. Se cree que las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención satisfacen todas estas condiciones.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser útiles como lavados de paso nasal para ayudar en la reabsorción del edema de la mucosa nasal, y/o para el tratamiento de afecciones relacionadas con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria, tales como la rinosinusitis aguda, la rinosinusitis aguda recurrente, la rinosinusitis subaguda, la rinosinusitis crónica, la exacerbación aguda de la rinosinusitis crónica, la sinusitis, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La composición farmacéutica incluye una solución acuosa iónica y constituyentes derivados de algas, tales como polisacáridos sulfatados que tienen un peso molecular promedio de 4 kDa a 5 MDa y que comprenden grupos éster de L-fucosa y sulfato donde la solución acuosa iónica comprende agua de mar o solución salina y donde el polisacárido sulfatado se deriva de un extracto aislado de algas pardas o donde el polisacárido sulfatado es un polisacárido de fucoidan sintético. Los polisacáridos sulfatados pueden ser lineales o ramificados.

La composición farmacéutica se puede aplicar en forma de aerosol nasal (o alternativamente en forma de aerosolizada/nebulizada para inhalación) a pacientes con diversas afecciones inflamatorias y de otro tipo que afectan la mucosa nasal, bronquial y pulmonar causada por diversos agentes (por ejemplo, sustancias de origen bacteriano, virus, bacterias, irritantes, alérgenos, etc.). Algunos ejemplos no limitantes de afecciones inflamatorias incluyen: la rinosinusitis aguda y crónica, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

45 Composiciones farmacéuticas

En esta invención se describen composiciones farmacéuticas, tales como composiciones farmacéuticas basadas en agua de mar, destinadas a la administración a y a través del tracto respiratorio, por ejemplo, la administración nasal. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir una mezcla de agua de mar previamente filtrada, purificada y esterilizada y un constituyente a base de algas. En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica con una solución acuosa iónica y un extracto de algas, tal como algas pardas. Las composiciones farmacéuticas de agua de mar que incluyen soluciones acuosas iónicas, tales como soluciones salinas o de agua de mar, y los componentes derivados de algas se describen adicionalmente a continuación.

55 Soluciones acuosas iónicas

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir una solución acuosa iónica que se filtra y/o esteriliza. Las soluciones acuosas iónicas se pueden clasificar en dos categorías diferentes: soluciones salinas y soluciones de agua de mar.

La esterilización con agua de mar ha sido descrita previamente. El documento EP 0909184 también describe porcentajes relativos de magnesio, calcio, potasio, zinc y cobre presentados en el agua de mar recolectada en la Bahía

de Cancale. También se pueden usar sitios adicionales en la misma área (Saint Malo) como fuentes de agua de mar, véase el documento FR2915389. El agua de mar recolectada puede diluirse en diferentes medidas con agua purificada/ filtrada/ desionizada o usarse para la electrodiálisis selectiva a fin de alterar las diferentes concentraciones iónicas, véase también el documento WO2012/110665.

5

Las soluciones salinas pueden referirse a soluciones acuosas que comprenden varias concentraciones de cloruro de sodio (NaCl), incluyendo: (1) soluciones salinas normales o isotónicas: soluciones que contienen aproximadamente del 0,9% p/v de NaCl y una osmolaridad de aproximadamente 300 mOsm/L; (2) soluciones salinas hipotónicas con un contenido de NaCl de menos de aproximadamente el 0,9% y menos de aproximadamente 300 mOsm/L, véase, por ejemplo, el documento de los EE.UU. 8.337.906; y (3) soluciones salinas hipertónicas con un contenido de NaCl de más de aproximadamente el 0,9% y más de aproximadamente 300 mOsm/L. Por ejemplo, las soluciones del 3 y el 5% de NaCl tendrían osmolaridades de aproximadamente 1000 mOsm/L y aproximadamente 1700 mOsm/L, respectivamente.

15 Las soluciones salinas pueden incluir sales adicionales, como los ejemplos no limitantes de sales del mar Muerto y antioxidantes, como se ejemplifica en el documento de los EE.UU. 7.541.052, véase también el documento de los EE.UU. 6.528.081. Los ingredientes adicionales opcionales pueden incluir zinc, como lo ejemplifica el documento de los EE.UU. 5.622.724, cobre, manganeso, magnesio y otros iones metálicos, agentes antimicrobianos, aceites esenciales, etc., véanse también los documentos WO2003/015746 y WO2012/110665. A estas soluciones se les puede ajustar el pH, es decir, a niveles fisiológicos (de pH 7-8) usando una variedad de tampones. Las soluciones salinas también pueden incluir soluciones salinas hipertónicas (EE.UU. 7.541.052) o soluciones salinas hipotónicas.

Las soluciones de agua de mar pueden referirse a tres tipos de soluciones: (1) agua de mar sin diluir; (2) agua de mar diluida; y (3) agua de mar con un contenido iónico o una osmolaridad alterados.

25

El agua de mar sin diluir contiene una multitud de ingredientes, véase la Tabla 1 a continuación; estos incluyen varias sales, minerales y oligoelementos. Se observa que el contenido iónico/fuerza del agua de mar se mide de 2 maneras: ya sea como equivalentes de cloruro de sodio o mediante mediciones directas de la osmolaridad (por ejemplo, aproximadamente 1000 mOsm/L).

30

En el primer caso, los equivalentes de NaCl se calculan utilizando procedimientos, como el de Volhard. En este caso, el procedimiento precipita todos los cloruros en el agua de mar ("haluros", por ejemplo, sales de Na, K, Ca, Mg con Cl) y los convierte en un porcentaje de NaCl. En consecuencia, el agua de mar sin diluir tiene aproximadamente del 3,1 al 3,8% p/v de NaCl (dependiendo del origen del agua de mar).

35

Con respecto a las mediciones de osmolaridad del agua de mar pura, se observa que la contribución de diferentes iones (en mOsm) en el valor de aproximadamente 1000 mOsm/L son: Na: 459; K: 10; Ca: 10; Mg: 53; y Cl: 538. El agua de mar utilizada en este caso generalmente se filtra y/o esteriliza para quitar/eliminar los microorganismos antes de su uso.

40

El agua de mar se puede diluir en diferentes grados con agua purificada/ destilada/ desionizada/ filtrada. Dependiendo del factor de dilución, las soluciones pueden volverse hipotónicas, isotónicas o cada vez menos hipertónicas, en comparación con el agua de mar sin diluir. Por ejemplo, una dilución de 7:3 se describe en el documento EP 0908184. Esto da como resultado una solución hipertónica que comprende aproximadamente del 2,3 al 2,5% de NaCl (equivalentes). También se pueden hacer diluciones adicionales para dar soluciones con aproximadamente el 0,9, el 2, el 2,6 o el 3% de NaCl, véase, por ejemplo, el documento de los EE.UU. 4.581.226, (también las Tablas 1 y 3). Resulta obvio que la osmolaridad del agua de mar también cambia según la dilución.

45

El contenido de iones/osmolaridad del agua de mar también se puede alterar artificialmente a través de medios químicos, por ejemplo, la electrodiálisis para reducir específicamente el contenido de iones en la medida deseada (por ejemplo, a aproximadamente el 0,9% de NaCl, que hace que la solución sea isoosmótica), o aproximadamente el 2,2% (hiperosmótica). Las soluciones típicas de este tipo se describen en el documento EP 1091747 o EE.UU. 2010/0151044 (isoosmótico) o WO2008/037938 y WO2012/110665 (hiperosmótico).

50

La diferencia entre las soluciones de agua de mar diluidas y electrodiálizadas es que, aparte del porcentaje diferencial de NaCl, los ingredientes de agua de mar se diluyen en caso anterior, mientras que, en el último caso, permanecen como están en agua de mar pura. La relevancia de esta información se explica a continuación, véanse también las Tablas 2 y 3 a continuación para una comparación directa entre los contenidos de iones en ambos procedimientos. Se observa que, para empezar, como el agua de mar pura tiene varios % de los diferentes ingredientes, existe cierta variabilidad en la preparación de soluciones en cada caso.

60

Tabla 1: Composición del agua de mar del documento "Handbook of Chemistry and Physics" 63^{ava} edición, 1982-1983, CRC Press, véase también la Tabla A del documento de los EE.UU. 2010/0151044.

Elemento	Cantidad (ppm)	Elemento	Cantidad (ppm)
Cl	18.980	Pb	0,004-0,005
Na	10.561	Se	0,004
Mg	1.272	Sn	0,003
S	884	Cs	0,002 (aproximadamente)
Ca	400	U	0,00015-0,0016
K	380	Mo	0,0003-0,002
Br	65	Ga	0,0005
C (inorgánico)	28	Ni	0,0001-0,0005
Sr	13	Th	< 0,0005
(SiO ₂)	0,01-7,0	Ce	0,0004
B	4,6	V	0,0003
C (orgánico)	1,2-3,0	La	0,0003
Al	0,16-1,9	Y	0,0003
F	1,4	Hg	0,00003
N (nitrato)	0,001-0,7	Ag	0,00015-0,0003
N (nitrógeno orgánico)	0,03-0,2	Bi	0,0002
Rb	0,2	Co	0,0001
Li	0,1	Sc	0,00004
P (fosfato)	>0,001-0,10	Au	0,000004-0,000008
Ba	0,05	Fe (en solución verdadera)	< 10-9
I	0,05	Ra	2,10-11=3,10--10
N (nitrito)	0,0001-0,05	Ge	Presente
N (amoníaco)	>0,005-0,05	Ti	Presente
As (arsénico)	0,003-0,024	W	Presente
Fe	0,002-0,02	Cd	Presente en organismos marinos
P (fósforo orgánico)	0,016	Cr	Presente en organismos marinos
Zn	0,005-0,014	Tl	Presente en organismos marinos
Cu	0,001-0,09	Sb	Presente en organismos marinos
Mn	0,001-0,01	Zr	Presente en organismos marinos
		Pt	Presente en organismos marinos

Tabla 2: Contenido de iones u osmolaridad alterados por la dilución del agua de mar para reducir específicamente el contenido de iones en la medida deseada

		Agua de mar pura*	Isotónica	Hipertónica			
		(mg/L)**					
% de cloruro sódico	NaCl***	3,50%	0,90%	2,00%	2,30%	2,60%	3,00%
Sodio	Na+	10.500	2.700	6.000	6.900	7.800	9.000
Cloruro	Cl-	19.000	4.886	10.857	12.486	14.114	16.286
Potasio	K+	390	100	223	256	290	334
Calcio	Ca++	410	105	234	269	305	351
Magnesio	Mg++	1.350	347	771	887	1.003	1.157
Sulfato	SO4 --	2.700	694	1.543	1.774	2.006	2.314

los valores de agua de mar pura se tomaron de Langmuir (1997):Geoquímica ambiental acuosa: Upper Saddle River, Prentice Hall, Inc., 600 p. ** los valores representados variarán entre el 5 y el 10% según el origen del agua de mar *calculados como equivalentes de NaCl (procedimiento de Volhard)*

Tabla 3: Contenido de iones u osmolaridad alterados por la electrodiálisis para reducir específicamente el contenido de iones en la medida deseada

		Agua de mar pura (mg/L)	Isoosmótica	Hiperosmótica
% de cloruro sódico	NaCl	3,50%	0,90%	2,20%
Sodio	Na+	10.500	2100-2600	5500-7500
Cloruro	Cl-	19.000	5400-6300	10000-13000
Potasio	K+	390	44-62	100-250
Calcio	Ca++	410	280-390	300-450
Magnesio	Mg++	1.350	1100-1500	1100-1500
Sulfato	SO4 --	2.700	2.700	2.700

Extractos de algas

5

Las composiciones farmacéuticas de la invención también incluyen extractos de algas, tales como los polisacáridos sulfatados obtenidos a partir de extractos de algas. Los extractos de algas se pueden obtener de tres algas diferentes: (1) algas pardas; (2) algas azules y verdes; y (3) algas rojas.

10 Extractos de algas pardas

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen extractos de algas pardas. Los extractos de algas pardas y algunos invertebrados marinos (como los erizos de mar y los pepinos de mar) son ricos en polisacáridos sulfatados. Los polisacáridos sulfatados obtenidos de extractos de algas pardas pueden tener un peso molecular promedio mayor a 4 kDa. Los polisacáridos sulfatados pueden ser lineales o ramificados. Los polisacáridos sulfatados incluyen polisacáridos a base de fucosa con grupos éster de L-fucosa y sulfato, como fucoidan. Los fucoidanos incluyen aquellos derivados de algas pardas, como la *Undaria pinnatifida* o los polisacáridos de fucoidan sintéticos, como una fracción de fucoidan de alto peso molecular (HMWF) que tiene un peso molecular promedio que varía de 1 a 2 MDa (por ejemplo, Kraeber, Alemania) y una fracción de fucoidan de bajo peso molecular (LMWF) que tiene un peso molecular promedio de 8,2 kDa, son útiles.

Las algas pardas particulares incluyen especies de *Ascoseira*, *Cutleria*, *Microzonaria*, *Zanardinia*, *Arthrocladia*, *Desmarestia*, *Himantothallus*, *Phaeurism*, *Dictyopteris*, *Dictyota*, *Dilophus*, *Distromium*, *Glossophora*, *Homoeostrichus*, *Lobophora*, *Lobospora*, *Newhouseia*, *Pachydictyon*, *Padina*, *Spatoglossum*, *Stytopodium*, *Taonia*, *Zonaria*, *Scoresbyella*, *Choristocarpus*, *Discosporangium*, *Acinetospora*, *Feldmannia*, *Geminocarpus*, *Hincksia*, *Pogotrichum*, *Pylaiella*, *Adenocystis*, *Caepidium*, *Utriculidium*, *Acrothrix*, *Ascoseiophila*, *Asperococcus*, *Austrofilum*, *Chordaria*, *Cladosiphon*, *Corycus*, *Delamarea*, *Dictyosiphon*, *Elachista*, *Eudesme*, *Giraudia*, *Gononema*, *Halotheia*, *Haplogia*, *Hecatonema*, *Heterosaunderella*, *Hummia*, *Isthmoplea*, *Laminariocolax*, *Laminarionema*, *Leathesia*, *Leptonematella*, *Litosiphon*, *Microspongium*, *Mikrosyphar*, *Myelophycus*, *Myriogloea*, *Myrionema*, *Myriotrichia*, *Papenfussia*, *Petrospongium*, *Pleurocladia*, *Polytretus*, *Proselachista*, *Protectocarpus*, *Punctaria*, *Sauvageaugloia*, *Sorantharia*, *Sorocarpus*, *Spermatocnus*, *Sphaerotrichia*, *Stictyosiphon*, *Streblonema*, *Striaria*, *Stschapovia*, *Tinocladia*, *Chordariopsis*, *Asterocladon*, *Ectocarpus*, *Kuckuckia*, *Mesospora*, *Asterotrichia*, *Bachelotia*, *Bifurcariopsis*, *Durvillaea*, *Ascophyllum*, *Fucus*, *Hesperophycus*, *Pelvetia*, *Pelvetiopsis*, *Silvetia*, *Xiphosiphora*, *Himanthalia*, *Hormosira*, *Notheia*, *Anthophycus*, *Axillariella*, *Bifurcaria*, *Bifurcariopsis*, *Carpoglossum*, *Caulocystis*, *Coccophora*, *Cystophora*, *Cystoseira*, *Halidrys*, *Hizikia*, *Hormophysa*, *Myagropsis*, *Myogropsis*, *Myriodesma*, *Sargassum*, *Turbinaria*, *Cystophaera*, *Marginariella*, *Phyllospora*, *Seirococcus*, *Ishige*, *Akkesiphycus*, *Alaria*, *Aureophycus*, *Druehli*, *Eualaria*, *Hirrome*, *Lessoniopsis*, *Pleurophycus*, *Pterygophora*, *Undaria*, *Undariella*, *Undariopsis*, *Chorda*, *Agarum*, *Costaria*, *Dictyoneurum*, *Thalassiosiphon*, *Arthrothamnus*, *Costularia*, *Cymathere*, *Feditia*, *Gigantea*, *Laminaria*, *Macrocystis*, *Nereocystis*, *Pelagophycus*, *Pelagophycus*, *Macrocystis*, *Phycocastanum*, *Phyllariella*, *Polyschidea*, *Postelsia*, *Pseudolessonia*, *Saccharina*, *Streptophylloids*, *Ecklonia*, *Eckloniopsis*, *Egregia*, *Eisenia*, *Lessonia*, *Pseudochorda*, *Nemoderma*, *Onslowia*, *Verosphacella*, *Neoralfsia*, *Basispora*, *Hapalospongion*, *Jonsson*, *Lithoderma*, *Myrionemopsis*, *Petroderma*, *Porterina*, *Pseudolithoderma*, *Ralfsia*, *Chnoospora*, *Colpomenia*, *Hydroclathrus*, *Petalonia*, *Rosenvingea*, *Scytosiphon*, *Bodanella*, *Coelocladia*, *Heribaudiella*, *Phaeostroma*, *Asteronema*, *Scytothamnus*, *Stereocladon*, *Splachnidium*, *Cladostephus*, *Sphacelaria*, *Sphacella*, *Aethocladus*, *Halopteris*, *Stypocaulon*, *Austronereia*, *Bellotia*, *Carpomitra*, *Encyothalia*, *Nereia*, *Perisporochnus*, *Perithalia*, *Sporochnus*, *Sporochnus*, *Tomaculopsis*, *Syringoderma*, *Halosiphon*, *Masonophycus*, *Phyllariopsis*, *Saccorhiza*, *Stschapovia*, *Haplospora*, *Phaeosiphoniella*, *Tilopteris*, *Neolepionema*, *Analipus* y *Phaeostrophion*.

Otras fuentes incluyen algunas algas verdes y equinodermos, como los erizos de mar y los pepinos de mar. Los ejemplos de algas verdes incluyen: *Ulva sp*, *Enteromorpha sp*, *Codium sp*, *Caulerpa sp* y *Halimela sp*.

Los polisacáridos sulfatados que incluyen polisacáridos a base de fucosa, pueden incluir extractos derivados de *Fucus*

vesiculosus y contienen principalmente fucosa, sulfato, ceniza y trazas de aminoglucosa. Los polisacáridos sulfatados de algas pardas *F. evanescens* C. Ag, *F. distichus* y *F. serratus* L. incluyen principalmente fucosa, sulfato y acetato. Los fucoidanos incluyen F-fucoidan, principalmente compuesto por ésteres sulfatados de fucosa y U-fucoidan, compuestos por aproximadamente el 20% de ácido glucurónico. Algunos polisacáridos sulfatados incluyen residuos alternados de 2-sulfato de α -L-fucopiranososa con enlaces 3 y 4 y otros pueden incluir unidades repetitivas de disacáridos. Además de los polisacáridos lineales, se incluyen estructuras altamente ramificadas en el extracto derivado de *E. kurome* o *Chorda filum*.

Los polisacáridos sulfatados para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención pueden incluir un extracto de la planta completa o de cualquier parte de la planta, como las hojas, el tallo, las esporas o una combinación de las mismas. El material de partida puede ser un material fresco, congelado o seco. Después de la filtración o diálisis, el extracto se puede usar en forma líquida o seca. Típicamente, dicho extracto incluye desde al menos aproximadamente el 1% p/v del polisacárido a base de fucosa hasta aproximadamente el 100% p/v.

Los polisacáridos sulfatados son generalmente de 4 kDa a 5 MDa, incluyendo 5, 10, 15, 20, 30, 50, 70, 90, 100, 300, 500, 700, 900, 1000, 2000, 3000, 4000 y 5000 kDa o un peso molecular promedio entre estos tamaños particulares.

Los polisacáridos sulfatados también incluyen los fucoidanos descritos en la solicitud de patente WO2011/100805, véase, por ejemplo, la información relevante que se puede usar en MW (mayor a 4 kDa, preparaciones que comprenden varios contenidos de fucoidan, *por ejemplo*, del 10 al 95% o más), especies que se pueden usar para un aislamiento, especificaciones de fucoidanos utilizados, etc. Tenga en cuenta que los fucoidanos utilizados en los ejemplos se derivan de los extractos de *Undaria pinnatifida* (acuoso) y comprenden más de aproximadamente el 85% de fucoidanos.

En una realización, las composiciones farmacéuticas incluyen del 0,1% al 10% de contenido en peso de polisacárido sulfatado o fucoidan de la composición. El intervalo de polisacárido sulfatado o fucoidan en la composición puede ser del 0,1 al 20%, del 0,1 al 10%, del 0,1 al 5% y del 0,1 al 1% en peso de la composición. En otras realizaciones, la composición incluye al menos el 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10% o más del contenido de peso del polisacárido sulfatado o fucoidan.

Extractos de algas verdeazuladas

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden incluir extractos de algas verdeazuladas. Los extractos de algas verdeazuladas son ricos en proteínas, vitaminas, minerales y carotenoides, antioxidantes que pueden ayudar a proteger las células del daño. Los extractos contienen nutrientes, que incluyen vitaminas del complejo B, betacaroteno, vitamina E, manganeso, zinc, cobre, hierro, selenio y ácido gamma linolénico (un ácido graso esencial). Las algas verdeazuladas, como la *Aphanizomenon flos aquae* (AFA) o la spirulina (*Arthrospira*) tienen hasta un 62% de aminoácidos en sus extractos. Como los extractos son una fuente rica en proteínas y otros nutrientes, se los ha utilizado en suplementos nutricionales.

Las algas verdeazuladas, como la AFA o la Spirulina (*Arthrospira*), se pueden aislar de cualquier fuente. La fuente puede ser una fuente natural rica en algas verdeazuladas. La fuente también puede artificial, como un lago artificial o una fuente de agua. También pueden utilizarse biorreactores o fermentadores como fuentes. La fuente puede ser un entorno producido a fin de cultivar y cosechar algas verdeazuladas comercialmente.

Los extractos de algas verdes-azules pueden incluir un extracto del alga completa o cualquiera de sus partes. El extracto se puede fraccionar. El extracto de algas verdeazuladas puede incluir cualquier fracción, o molécula aislada o purificada de una célula de alga verdeazulada. Las algas verdeazuladas se rompen, se agrega un solvente inorgánico u orgánico y se recolecta el extracto (o moléculas). Los ejemplos específicos y no limitantes de extracto se aíslan usando una cromatografía líquida de alta resolución, una cromatografía en capa fina, una columna de afinidad, perlas magnéticas o una destilación. En una realización, el fraccionamiento se usa para aislar el extracto en función del peso molecular o la hidrofobicidad de las moléculas de las algas verdeazuladas. Por ejemplo, el extracto puede incluir aquellas moléculas de menos de 50 kDa y no 50 kDa o más; menos de 10 kDa y no 10 kDa o más; o menos de 5 kDa y no 5 kDa o más.

Un extracto de algas verdeazuladas, como una forma seca, incluye un contenido en peso de extracto de algas verdeazuladas del 0,5% al 5% de la composición farmacéutica. El intervalo de extracto de algas verdeazuladas en la composición farmacéutica puede ser del 0,1 al 20%, del 0,5 al 20%, del 0,5 al 10%, del 0,5 al 5% y del 0,5 al 1% en peso del contenido farmacéutico composición. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye al menos el 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10% o más del contenido de peso del extracto de algas verdeazuladas. En una realización ejemplar, el extracto de algas verdeazuladas está en el intervalo del 0,1 al 10% de la composición farmacéutica.

Extractos de algas rojas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas pueden incluir extractos de algas rojas. Las algas rojas contienen polisacáridos sulfatados con D-galactosas unidas alternativamente por enlaces alfa (1-3) y beta (1-4). Estos polisacáridos a base de galactosa se distinguen por la presencia o no de un puente 3,6-anhidro en el residuo de galactosa unida por enlace alfa (1-3) y por su nivel de sulfatación. Carragenano es un término genérico para los polisacáridos a base de galactosa sulfatados lineales o ramificados extraídos de algas rojas (rodofíceas o algas rojas). Los ejemplos en este caso se describen en el documento WO2009/027057.

Los procedimientos de extracción y producción de polisacáridos o carragenanos a base de galactosa pueden derivarse de algas rojas cultivadas en el medio silvestre, como plantas que contienen carragenanos, por ejemplo, la *Gigartina radula*, la *Gigartina skottsbergii*, la *Gigartina chamissoi*, la *Gigartina stellata*, la *Iridaea cordata*, la *Chondrus crispus* y la *Crispate de sarcothalia*, sembradas a lo largo de cuerdas de nylon y cosechadas en operaciones masivas de cultivo acuícola u obtenidas de la producción sintética de carragenanos. El aislamiento de los polisacáridos a base de galactosa de las algas rojas se realiza según técnicas estándares, como se describe en la Patente de los EE.UU. No. 3.094.517 de Stanley y col. El carragenano se extrae de las algas limpias mientras también se somete a modificación alcalina al colocar las algas en una solución ligeramente alcalina mediante la adición de una baja concentración de sal alcalina (es decir, el pH de la solución se eleva a un intervalo de, por ejemplo, 9 a 10) y después se calienta esta solución a una temperatura de alrededor de 80°C durante un período de tiempo de aproximadamente 20 minutos con una duración de hasta dos horas.

Existen más de 10 carragenanos estructuralmente diferentes, cuya naturaleza depende del género de algas del que se extraen. Los tres tipos principales son iota, kappa y lambda-carragenano, que difieren ligeramente en su estructura y grado de sulfatación. El iota-carragenano es un polisacárido sulfatado a base de galactosa que se extrae predominantemente de algas rojas, la *Gigartina stellata* y la *Chondrus crispus*. El kappa-carragenano produce geles fuertes y rígidos y se produce predominantemente a partir de la *Kappaphycus cottonii*. El lambda-carragenano, que es la forma más común, se usa con frecuencia para espesar productos lácteos.

Los polisacáridos a base de galactosa pueden tener un peso molecular que varía de 15 kDa a 5 MDa, y fracciones que tienen pesos moleculares promedio de más de 50 kDa, y especialmente fracciones que tienen pesos moleculares promedio en el intervalo de 50 kDa a 3 MDa. Los polisacáridos a base de galactosa también incluyen los carragenanos descritos en la solicitud de patente WO2009/027057, véase, por ejemplo, para obtener la información relevante.

En una realización, las composiciones farmacéuticas incluyen un contenido en peso de carragenano o polisacárido a base de galactosa del 0,1 al 10% de la composición. El intervalo de carragenano o polisacárido a base de galactosa en la composición puede ser del 0,1 al 20%, del 0,1 al 10%, del 0,1 al 5% y del 0,1 al 1% en peso de la composición farmacéutica. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye al menos un 0,1, un 0,2, un 0,3, un 0,4, un 0,5, un 0,6, un 0,7, un 0,8, un 0,9, un 1, un 1,5, un 2, un 2,5, un 3, un 4, un 5, un 6, un 7, un 8, un 9, un 10 o más de contenido de peso de un carragenano o un polisacárido a base de galactosa.

Extracción de algas

Como se proporciona en esta invención, los extractos de algas se pueden preparar a partir de algas o células marinas frescas, deshidratadas o conservadas. Las algas se pueden extraer en cualquier solución acuosa, como con agua o una solución salina tamponada adecuada, u otros solventes, como etanol y metanol, y DMSO. El extracto también se puede producir por medio de cualquier otro procedimiento adecuado. Después de la extracción, los extractos se secan, como se describió anteriormente. Los extractos de algas se pueden usar directamente, o se pueden almacenar como líquido, líquido congelado, deshidratado, liofilizado, secado al vacío, células secadas en tambor y células secadas por pulverización.

En una realización, los extractos se filtran para separar fracciones de diferentes tamaños. La filtración se puede realizar usando filtros de ultrafiltración que tienen diferentes valores de corte de peso molecular, como un filtro con un valor de corte de 10 MDa que permite la recolección de moléculas de menos de aproximadamente 10 MDa y excluye moléculas de aproximadamente 10 MDa o más. En este contexto, "aproximadamente" se refiere a una diferencia de 5 kDa. En otros ejemplos, el filtro de corte de peso molecular permite la recolección de moléculas que tienen menos de 5 MDa y excluye moléculas de 5 MDa o más; menos de 1 MDa y excluye moléculas de 1 MDa o más; menos de 500 kDa y excluye moléculas de 500 kDa o más; menos de 300 kDa y excluye moléculas de 300 kDa o más; menos de 100 kDa y excluye moléculas de 100 kDa o más; o menos de 50 kDa y excluye moléculas de 50 kDa o más.

Otros componentes

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta invención pueden incluir uno o más componentes adicionales. Los ejemplos no limitantes de componentes/agentes adicionales incluidos opcionalmente en la composición incluyen agentes refrescantes tales como mentol, agentes de calentamiento, agentes aromatizantes, agentes salivantes, extracto de té, sales exógenas (por ejemplo, sales del Mar Muerto), agentes antisépticos y antibacterianos, aminoácidos, aceites esenciales, vitaminas (por ejemplo, vitamina A, vitamina C, vitamina B y/o vitamina D), carotenoides, romero, extracto de romero, ácido cafeico, extracto de café, extracto de cúrcuma, curcumina, extracto de arándano, extracto de semilla de uva, ácido romárico, antioxidante, enzima, prebiótico, probiótico, extracto de andrografía, 1-triptófano, *Allium sativum*, remedios herbales, suplementos, ingredientes naturales, minerales, ingredientes que estimulan la energía, auxiliares para dormir, agentes estimulantes del sistema inmunológico, colorantes, conservantes, fragancias, extractos de fruta, otros agentes y combinaciones de los mismos. Otros componentes adicionales potenciales incluyen agentes hidratantes.

Se pueden agregar aceites esenciales para representar agentes activos de hierbas esenciales característicamente perfumados, los cuales pueden desinfectar o impartir una acción antimicrobiana. El aceite de limón, el aceite de eucalipto, el aceite de bálsamo, el aceite de menta, el alcanfor, el aceite de anís, el aceite de romero, el aceite de hierbabuena, el aceite de menta, el aceite de tomillo y el aceite de salvia se pueden usar como aceites esenciales. La concentración de los aceites esenciales puede ser, aproximadamente, de 0,01 mg a 50 mg, en particular de 0,05 mg a 15 mg por 10 ml, por lo que de 0,01 mg a 10 mg, en particular, de 0,01 mg a 5 mg es aceite de limón; de 0,01 mg a 10 mg, en particular, de 0,01 mg a 5 mg es aceite de eucalipto; de 0,01 mg a 5 mg, en particular, de 0,01 mg a 0,3 mg es aceite de bálsamo; de 0,01 mg a 10 mg, en particular, de 0,01 mg a 3 mg es aceite de menta; de 0,01 mg a 10 mg, en particular, de 0,01 mg a 3 mg es alcanfor; de 0,001 mg a 5 mg, en particular, de 0,001 mg a 0,5 mg es aceite de anís; de 0,001 mg a 5 mg, en particular, de 0,001 mg a 0,05 mg es aceite de romero; de 0,01 mg a 10 mg, en particular, de 0,01 mg a 5 mg es aceite de hierbabuena; de 0,01 mg a 10 mg, en particular, de 0,01 mg a 5 mg es aceite de menta; de 0,01 mg a 10 mg, en particular, de 0,01 mg a 5 mg es aceite de tomillo; y de 0,001 mg a 5 mg, en particular, de 0,001 mg a 0,5 mg es aceite de salvia por 10 ml de la composición.

La composición farmacéutica puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, uno o más disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, compatibles con la administración a un mamífero, como un ser humano. Cualquier vehículo compatible con el(los) excipiente(s) y agente(s) terapéutico(s) es adecuado para su uso. En las composiciones farmacéuticas, también se pueden incorporar compuestos activos suplementarios.

Cualquier agente antimicrobiano conocido en la técnica puede usarse en las composiciones farmacéuticas, en concentraciones generalmente usadas para tales agentes. Los agentes antimicrobianos incluyen antibacterianos, antifúngicos y antivirales. Los antibióticos ejemplares (es decir, agentes antibacterianos) incluyen las penicilinas (por ejemplo, penicilina G, ampicilina, meticilina, oxacilina y amoxicilina), las cefalosporinas (por ejemplo, cefadroxilo, ceforanida, cefotaxima y ceftriaxona), las tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina, minociclina y tetraciclina), los aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomina y tobramicina), los macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina y eritromicina), las fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y norfloxacina) y otros antibióticos, incluyendo: cloranfenicol, clindamicina, cicloserina, isoniazida, rifampicina, sulfametoxazol con trimetoprima, cefuroxima, cefpodoxima y vancomicina. Los agentes antivirales son sustancias capaces de inhibir la replicación de los virus. Los ejemplos de agentes antivirales incluyen 1,-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3 carboxamida, 9-2-hidroxi-etoximetilguanina, adamantanamina, 5-yodo-2'-desoxiuridina, trifluorotimidina, interferón, adenina arabinósido, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la timidina quinasa, inhibidores de la síntesis de azúcar o glucoproteína, inhibidores de la síntesis de proteínas estructurales, inhibidores de la unión y adsorción, y análogos de nucleósidos como aciclovir, penciclovir, valaciclovir y ganciclovir. Los agentes antifúngicos incluyen agentes fungicidas y fungistáticos como, por ejemplo, el ácido benzoico, la alcanolamida undecilénica, la ciclopiroxolamina, los polienos, los imidazoles, la alilamina, los ticarbamatos, la anfotericina B, el butilparabeno, la clindamicina, el econaxol, el fluconazol, la flucitosina, la griseofulvina, la nistatina y el ketoconazol.

La composición farmacéutica también se puede formular en combinación con otros agentes típicamente utilizados para aliviar los síntomas de sinusitis, fiebre del heno, congestión nasal, rinitis alérgica y/o rinitis no alérgica (perenne). Los ejemplos de otros agentes pueden incluir, entre otros, corticosteroides, otros compuestos esteroideos, antihistamínicos, descongestionantes, broncodilatadores, agonistas β_2 -adrenérgicos y agentes antimicrobianos. En una realización, la composición farmacéutica incluye además al menos uno de los siguientes: un corticosteroide, otro compuesto esteroideo, un antihistamínico, un descongestionante, un broncodilatador, un agonista β_2 -adrenérgico y un agente antimicrobiano.

Los corticosteroides y otros compuestos esteroideos se pueden usar con la composición descrita para reducir la inflamación y la producción de histamina en las fosas nasales, aliviando así la congestión nasal, la secreción nasal, los estornudos, el dolor en los senos, los dolores de cabeza, etc. Los ejemplos de corticosteroides y otros compuestos

esteroides pueden incluir alcometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluometholone, fluticasona, hidrocortisona, furoato de mometasona, decanoato de nandrolona, rimexolona, metilprednisolona, prednisolona y acetónido de triamcinolona. Ejemplos ejemplares de corticosteroides y otros compuestos esteroideos

5 pueden incluir la mometasona, la budesonida, la fluticasona, la flunisolida, la beclometasona, la triamcinolona y la ciclesonida.

Los antihistamínicos son uno de los medicamentos principales empleados para tratar la rinitis alérgica. Los antihistamínicos son útiles para controlar los estornudos, la picazón y la rinorrea, así como los síntomas oculares

10 asociados, pero no son efectivos para aliviar el bloqueo nasal. Los antihistamínicos compiten con la histamina por unirse a los receptores H1 y, por lo tanto, evitan la acción de la histamina, que incluye broncoespasmos, edemas, el aumento de la secreción de moco y la picazón. Los antihistamínicos utilizados en la actualidad pueden administrarse por vía oral o tópica (intranasalmente). Los ejemplos de antihistamínicos útiles que se pueden usar con la composición descrita pueden incluir acrivastina, azatadina, azelastina, astemizol, bromfeniramina, carbinoxamina, cetirizina,

15 clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexclorfeniramina, difenhidramina, doxilamina, ebastina, hidroxicina, cetotifeno, levocabastina, lodoxamida, loratadina, meclizina, mequitazina, metilazina, oxatomida, fenindamina, prometazina, pirilamina, setastina, rocastina, tazifilina, temelastina, terfenadina, trimeprazina, tripelenamina y triprolidina. Los tipos ejemplares de antihistamínicos pueden incluir astemizol, azatadina, azelastina, cetirizina, ebastina, cetotifeno, levocabastina, loratadina, lodoxamida, levocabastina, mequitazina, oxatomida, setastina,

20 tazifilina, temelastina y terfenadina.

Los descongestionantes nasales incluyen compuestos que alivian la congestión nasal al estrechar (disminuir el calibre de) los vasos sanguíneos y reducir el flujo sanguíneo, la hinchazón y la formación de mucosas. La gran mayoría de los descongestionantes actúan mejorando la norepinefrina (noradrenalina) y la epinefrina (adrenalina) o la actividad

25 adrenérgica al estimular los receptores α -adrenérgicos. Los descongestionantes pueden ser orales (por ejemplo, comprimidos), en aerosoles o gotas nasales. Los ejemplos de descongestionantes pueden incluir efedrina, levometanfetamina, nafazolina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, sinefrina, tetrahidrozolina, tramazolina y xilometazolina.

Los broncodilatadores son sustancias que dilatan los bronquios y los bronquiolos, disminuyendo así la resistencia en las vías respiratorias y aumentando el flujo de aire a los pulmones. Son más útiles en enfermedades pulmonares obstructivas, de las cuales el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son las afecciones más comunes. Las clases dentro de esta categoría de compuestos incluyen agonistas β 2-adrenérgicos y anticolinérgicos. Los

30 agonistas β 2-adrenérgicos, también conocidos como agonistas de los receptores β 2-adrenérgicos, son una clase de fármacos que actúan sobre el receptor β 2-adrenérgico, causando así la relajación del músculo liso, lo que resulta en la dilatación de los conductos bronquiales. Los ejemplos de agonistas β 2 de acción prolongada (LABA) incluyen formoterol, salmeterol y sus sales, como el fumarato de formoterol y el xinafoato de salmeterol. Los ejemplos de agonistas β 2 de acción corta incluyen salbutamol, terbutalina y sus sales, como el sulfato de salbutamol. Los ejemplos de anticolinérgicos incluyen los agentes utilizados en la EPOC y/o el asma, tales como el tiotropio y el bromuro de

40 ipratropio.

Los extractos de plantas que se pueden usar en la composición farmacéutica incluyen de forma no limitativa extractos aislados por diversos medios (por ejemplo, mediante la extracción con disolventes acuosos u orgánicos) de diferentes partes de la planta (por ejemplo, raíces, frutos, hojas, etc.) como el extracto de romero, el extracto de café, el extracto

45 de cúrcuma, el extracto de arándano, el extracto de semilla de uva, el extracto de Andrographis, el extracto de Allium sativum, el extracto de tomillo (por ejemplo, el extracto de Thymus vulgaris), el extracto de centella asiática o los extractos típicamente utilizados en la industria cosmética y farmacéutica, como los incluidos en Farmacopea, monografías de la OMS (Organización Mundial de la Salud) o en el compendio del vademécum (para especialidades farmacéuticas) para medicamentos a base de hierbas, 4ta edición (Thomson Healthcare). De manera adecuada, el

50 extracto de la planta es un extracto de tomillo. Las concentraciones típicas de extractos de plantas que podrían usarse en la composición farmacéutica oscilan entre el 0,001 y el 5%, más preferentemente entre el 0,05 y el 1% en la composición farmacéutica.

También se pueden incluir remedios herbales y otros ingredientes naturales (por ejemplo, carotenoides, ácido cafeico,

55 ácido romárico, curcumina).

Un componente opcional adicional que puede incluirse en la composición farmacéutica es un agente hidratante. Los agentes hidratantes pueden definirse como agentes que mejoran la hidratación del estrato córneo, reducen la pérdida de agua transepidérmica, mantienen la suavidad y elasticidad de la piel o tienen una función calmante general en caso

60 de sequedad y/o irritación. Los ejemplos de tales agentes hidratantes incluyen el propilenglicol, el glicerol, el sorbitol, el polietilenglicol u otros agentes descritos en el documento de los EE.UU. 5.603.943 o el documento de los EE.UU. 2007/0190081. Los agentes hidratantes preferentes incluyen dexpantenol o ácido pantoténico en una concentración

que varía del 0,25 al 2,5% p/p, más preferentemente del 0,5 al 1,5% p/p y más preferentemente del 1% p/p, ácido hialurónico o una sal del mismo (como sodio hialuronato) en una concentración que varía del 0,01 al 2,5% p/p, preferentemente del 0,025 al 0,5% p/p y más preferentemente del 0,2% p/p o ectoína, un compuesto natural que se encuentra en varias especies de bacterias como la *Ectothiorhodospira halochloris*, en una concentración que varía del 5 0,001 al 10% p/p, preferentemente del 0,01 al 2% p/p y más preferentemente del 0,5 al 1% p/p.

Afecciones relacionadas con el tracto respiratorio y la mucosa respiratoria

Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para el tratamiento de las afecciones relacionadas con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria. Las afecciones relacionadas con el tracto respiratorio y la mucosa respiratoria incluyen cualquier afección o trastorno con producción anormal de moco, secreción o depuración, o inflamación (bacteriana, viral, alérgica o autoinmune) de la mucosa nasal, bronquial y pulmonar. Los ejemplos de enfermedades incluyen la rinosinusitis aguda, la rinosinusitis aguda recurrente, la rinosinusitis subaguda, la rinosinusitis crónica, la exacerbación aguda de la rinosinusitis crónica, la sinusitis, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las funciones principales de los conductos nasales son la regulación del flujo de aire inspiratorio, el calentamiento y la humidificación del aire inspirado, así como también la eliminación de elementos extraños (polvo, gérmenes microbianos). El epitelio ciliado, que cubre la mucosa nasal, juega un papel vital en su defensa contra las infecciones. Los cilios vibratorios de este epitelio están inmersos en un moco protector que los rodea, y su propósito es empujar este moco, junto con cualquier impureza externa, posteriormente, es decir, hacia la faringe, por sus movimientos.

La rinosinusitis es la inflamación (bacteriana, viral, alérgica o autoinmune) de los senos paranasales. La rinosinusitis se puede clasificar en varias categorías: rinosinusitis aguda: una nueva infección que puede durar hasta cuatro semanas y puede subdividirse sintómicamente en grave y no grave; rinosinusitis aguda recurrente: cuatro o más episodios separados de sinusitis aguda que ocurren dentro de un año; rinosinusitis subaguda: una infección que dura entre cuatro y 12 semanas y representa una transición entre infección aguda y crónica; rinosinusitis crónica: cuando los signos y síntomas duran más de 12 semanas; y exacerbación aguda de la rinosinusitis crónica: cuando los signos y síntomas de la rinosinusitis crónica se exacerbaban, pero vuelven a los valores basales después del tratamiento. Los síntomas de la rinosinusitis incluyen la congestión nasal, el dolor facial, el dolor de cabeza, la fiebre y el malestar general. Algunos ejemplos no limitantes de afecciones inflamatorias incluirían: la rinosinusitis aguda y crónica, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Hay varios senos paranasales emparejados, incluidos los senos frontales, etmoidales, maxilares y esfenoidales. La rinosinusitis a menudo ocurre como parte de un espectro de enfermedades que afectan el tracto respiratorio, y las afecciones relacionadas con la mucosa respiratoria a menudo están relacionadas con otras afecciones, como el asma o la fibrosis quística. Todas las formas de rinosinusitis pueden provocar o ser parte de una inflamación generalizada de la vía respiratoria, por lo que otros síntomas de la vía respiratoria, como la tos, pueden estar asociados con la misma.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones proporcionadas en esta invención también son útiles como composiciones farmacéuticas para el tratamiento de afecciones relacionadas con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria, tales como la rinosinusitis. Otras afecciones relacionadas con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria se definen en otra parte de esta invención. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable o pueden proporcionarse sin dicho vehículo o adyuvante. En una realización, la composición farmacéutica incluye una solución acuosa iónica, un polisacárido sulfatado que tiene un peso molecular promedio de 4 kDa a 5 MDa y que comprende grupos éster de L-fucosa y sulfato, donde la solución acuosa iónica comprende agua de mar o solución salina y donde el sulfato el polisacárido se deriva de un extracto de algas pardas o donde el polisacárido sulfatado es un polisacárido de fucoidan sintético y un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o adyuvantes farmacéuticamente aceptables útiles son convencionales. Remington's Pharmaceutical Sciences, de E. W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 15ª Edición (1975), describe composiciones y las composiciones adecuadas para el suministro farmacéutico se describen en esta invención.

La composición puede estar contenida en cualquier cantidad apropiada en cualquier sustancia vehículo adecuada, y generalmente está presente en una cantidad del 1 al 99% en peso del peso total de la composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse según la práctica farmacéutica convencional (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ava edición), Ed. Arkansas Gennaro, Lippincott Williams y Wilkins, 2000 y Enciclopedia de Tecnología Farmacéutica, eds. J. Swarbrick y JC Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York).

Además de los vehículos biológicamente neutrales, las composiciones farmacéuticas a administrar pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, como agentes humidificantes o emulsionantes, conservantes y agentes de amortiguación del pH y similares, por ejemplo, el acetato de sodio o el monolaurato de sorbitano.

- 5 También se describe una composición farmacéutica para administración nasal que puede incluir una solución salina/agua de mar que exhibe un valor de osmolaridad que varía de 250 a 350 mOsm/L para la composición isotónica, > 350 mOsm/L para la hipertónica y < 250 mOsm/L para la hipotónica, correspondiente a un 10 a aproximadamente el 99,9% de contenido en peso dentro de la solución acuosa [los contenidos de NaCl correspondientes son del 0,9%, > 0,9% y < 0,9% de NaCl o equivalentes de NaCl], un polisacárido ramificado y sulfatado que tiene un peso molecular
10 promedio mayor a 4 kDa con grupos éster de L-fucosa y sulfato, y, opcionalmente, cualquiera o ambos de un extracto de alga verdeazulada y un polisacárido a base de galactosa, como un carragenano.

- Otra realización ejemplar de una composición farmacéutica para administración nasal puede incluir agua salada/solución salina, un extracto de algas pardas y un extracto de algas azules/verdes, como la spirulina, y,
15 opcionalmente, un extracto de algas rojas, como un carragenano.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede envasarse en un recipiente presurizado, equipado con una boquilla autoesterilizante, con instrucciones de uso.

20 Procedimientos de administración

- Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente se pueden administrar a través de diferentes metodologías, las cuales que incluyen aerosoles, sistemas de irrigación (por ejemplo, el lavado nasal), jeringas u otros. La composición farmacéutica puede proporcionarse en una forma de dosificación que sea adecuada para un aerosol
25 nasal o vía de administración por inhalación. Un procedimiento ejemplar de administración de la composición puede incluir pulverizar micropartículas diseminadas vaporizadas o nebulizadas bajo una presión dinámica activa.

- Los dispensadores de aerosol adecuados para su uso serán evidentes para los expertos en la técnica, y pueden variar desde dispositivos simples análogos y dispensadores de perfume hasta latas de aerosoles presurizados e incluso
30 aparatos complejos como los que se podrían usar en hospitales. Cualquiera que sea el dispositivo utilizado, generalmente es preferible que comprenda algún tipo de dosímetro para controlar la cantidad de solución administrada de una vez. Un dispositivo, que corresponde a un dispensador con una boquilla, incorpora efectivamente dicho dosímetro sin que sea necesaria ninguna adaptación especializada, el tope límite del cabezal rociador depresible fija la cantidad única máxima de solución que puede administrarse de una vez. Los dispositivos de pulverización
35 especialmente desarrollados se pueden hacer con un dispositivo manual que comprende un depósito de la composición.

- Se proporcionan medios adecuados para dispersar la pulverización, preferentemente en forma de aerosol. Los ejemplos incluyen dispositivos presurizados neumáticamente y dispositivos que emplean gas presurizado forzado a
40 través de la abertura de un tubo que conduce al depósito para crear un aerosol, y dispositivos de tipo botón pulsador en los que el botón, cuando se presiona, crea presión sobre la superficie del líquido en el depósito, forzándolo a salir a través de un tubo y de una boquilla fina para dispersar la solución en rocío de aerosol. Otros ejemplos incluyen dispensadores de aerosol, inhaladores, pulverizadores de bomba, nebulizadores (tales como nebulizadores de presión positiva) y similares. En algunas realizaciones, el dispositivo usado está precargado con una composición descrita en
45 esta invención.

- Una realización incluiría una bomba de pulverización de dosis medida multidosis que permite la pulverización de un volumen fijo de solución. Alternativamente, incluiría dispositivos impulsados por gas (por ejemplo, nitrógeno), tales como los sistemas que mantienen la composición separada del propulsor en una botella de aluminio o plástico (o de cualquier tipo). Estos dispositivos ofrecen solución a flujos y ángulos de difusión variables cuando se combinan con
50 diferentes actuadores. Los flujos de difusión preferidos podrían suministrar de 0,5 a 10 ml de solución por segundo de pulverización en ángulos de 0 a 60°C.

- Las composiciones descritas anteriormente se pueden administrar según las instrucciones del médico y dependiendo de la condición. Un modo preferido de administración (nasal) comprendería de 1 a 5 pulverizaciones por orificio nasal, de 1 a 5 veces al día; esto podría extenderse a muchas semanas dependiendo de la afección o síntoma a tratar (por ejemplo, en alergia).

Tratamiento

- 60 Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para su uso en procedimientos para tratar afecciones o síntomas relacionados con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria que incluyen la rinosinusitis aguda, la rinosinusitis

aguda recurrente, la rinosinusitis subaguda, la rinosinusitis crónica, la exacerbación aguda de rinosinusitis crónica, la sinusitis, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). También se describe una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una afección relacionada con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria en un sujeto que lo necesita, por aerosolización de una composición farmacéutica en un conducto nasal del sujeto. Dichos usos incluyen administrar al sujeto una cantidad terapéutica de la composición farmacéutica en esta invención suficiente para tratar la rinosinusitis, por ejemplo, la rinosinusitis aguda y crónica, la sinusitis, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- 10 Las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes o por separado como tratamientos sucesivos. Por ejemplo, una realización describe la composición administrada en combinación como un tratamiento único con al menos uno de un corticosteroide, otro compuesto esteroideo, un antihistamínico, un descongestionante, un broncodilatador, un agonista β 2-adrenérgico y un agente antimicrobiano. En otra realización, la composición se administra como un tratamiento independiente con otro
- 15 tratamiento sucesivo que incluye al menos uno de los siguientes: un corticosteroide, otro compuesto esteroideo, un antihistamínico, un descongestionante, un broncodilatador, un agonista β 2-adrenérgico y un agente antimicrobiano.

Se apreciará que, aunque no queda excluido, el tratamiento de la rinosinusitis no requiere que la rinosinusitis o los síntomas asociados con ella se eliminen por completo.

- 20 Los usos terapéuticos descritos en esta invención (que incluyen el uso en el tratamiento profiláctico) en general comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de las composiciones farmacéuticas de esta invención a un sujeto (por ejemplo, animal, humano) que lo necesite, incluido un mamífero, particularmente un humano. Dicho tratamiento se administrará adecuadamente a los sujetos, particularmente humanos, que padecen,
- 25 tienen, son susceptibles o corren el riesgo de presentar rinosinusitis o afecciones inflamatorias, o síntomas de estas afecciones. La determinación de aquellos sujetos "en riesgo" puede hacerse mediante cualquier determinación objetiva o subjetiva mediante una prueba de diagnóstico u opinión de un sujeto o proveedor de atención médica.

- Además de los procedimientos estándares de química farmacéutica y las formulaciones descritas anteriormente, la práctica de las composiciones y los procedimientos descritos en esta invención puede emplear, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología molecular (incluidas técnicas recombinantes), microbiología, biología celular, bioquímica e inmunología, que están dentro del alcance del especialista. Dichas técnicas se explican completamente en la literatura, como en "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", segunda edición (Sambrook, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984); "Animal Cell Culture" (Freshney, 1987); "Methods in Enzymology"
- 30 "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller y Calos, 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994); "Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991). Estas técnicas son aplicables a la producción de los polinucleótidos y polipéptidos de la invención y, como tales, pueden considerarse al hacer y practicar la invención. En las secciones siguientes, se analizarán técnicas particularmente útiles para realizaciones particulares.

40

EJEMPLOS

- Los ejemplos siguientes se proponen a fin de proporcionar a aquellos con un conocimiento ordinario en la materia una descripción y un detalle completos de cómo hacer y usar los procedimientos terapéuticos, de evaluación y del ensayo correspondientes a la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran que es su invención.
- 45

Ejemplo 1: Las formulaciones de la invención son capaces de reducir la secreción de marcadores inflamatorios.

50

- La Figura 1 presenta los datos obtenidos con las soluciones descritas en las Formulaciones 1-4 en un modelo de epitelios de la vía respiratoria humana reconstituido tridimensionalmente (disponible comercialmente por Epithelix, Ginebra, CH). Los epitelios de las vías respiratorias están recién aislados de las biopsias nasales y completamente diferenciados. Debido a la naturaleza y las propiedades diferenciadas de las células, el modelo se considera un sistema altamente fisiológico para estudiar los efectos de los agentes aplicados, incluida la citotoxicidad y la inflamación. Por lo tanto, en el experimento presentado en la Figura 1, las células epiteliales nasales humanas completamente diferenciadas se reconstituyeron con una mezcla de células aisladas de pólipos nasales de 14 donantes normales diferentes en cultivos tridimensionales que se parecen mucho a los tejidos nasales naturales (Huang S y col., The Use of In Vitro 3D Cell Models in Drug Development for Respiratory Diseases, InTech. 2011 ISBN: 978-953-307-615-7).
- 55 Cada inserto de células de un paciente utilizado se lavó apicalmente con el medio de cultivo 3 días antes del experimento para eliminar la mucosa acumulada y minimizar el riesgo de interferencia con las pruebas. Para verificar que todos los insertos seleccionados cumplan con los controles de calidad apropiados antes del uso de los agentes
- 60

de prueba, se inspeccionaron los insertos bajo el microscopio para verificar la función adecuada de los cilios y la resistencia eléctrica transepitelial relevante (TEER). Posteriormente, se agregó un lipopolisacárido (LPS) al medio de cultivo a 0,3 mg/ml en presencia o ausencia de diferentes soluciones (se aplicaron 10 µl dos veces al día durante 8 horas) durante un total de cuatro días. El medio de cultivo se recogió los días 0, 1, 2, 3 y 4 y se midió mediante ELISA

IL-8, un marcador inflamatorio bien establecido secretado por las células epiteliales de las vías respiratorias.

Como se esperaba, los cultivos no tratados no mostraron ningún cambio significativo en la liberación de IL-8. El LPS estimuló en gran medida la expresión de IL-8 de una manera dependiente del tiempo, con un pico en el día 3. Una solución hipertónica de agua de mar que comprende NaCl al 2,3% fue capaz de reducir la liberación de IL-8 causada por el LPS. Lo que resulta interesante es que las soluciones que contienen agua de mar con 2,3% de NaCl (UP: extracto de *Undaria pinnatifida*, SP: extracto de *Spirulina platensis*) (Formulaciones 1-4) fueron superiores al agua de mar con NaCl al 2,3% sola (*p < 0,05, **p < 0,01, prueba T del estudiante), lo que indica que los ingredientes de algas potencian el efecto del NaCl al 2,3% en agua de mar manera significativa. Se observa que todas las soluciones probadas no eran citotóxicas para las células cultivadas (según lo medido por la falta de liberación de LDH en el medio).

Ejemplo 2: Las formulaciones de la invención reducen la inflamación y mejoran la función de las células nasales en células epiteliales cultivadas de un donante alérgico.

En los experimentos presentados en la Figura 2, las células epiteliales nasales humanas completamente diferenciadas se reconstituyeron con una mezcla de insertos derivados de un donante alérgico (mujer, 35 años) en cultivos tridimensionales que se parecen mucho a los tejidos nasales naturales (Huang S y col., The Use of In Vitro 3D Cell Models in Drug Development for Respiratory Diseases, InTech. 2011 ISBN: 978-953-307-615-7). Las células se lavaron apicalmente con el medio de cultivo 3 días antes del experimento para eliminar el moco acumulado y minimizar el riesgo de interferencia con las pruebas. El análisis microscópico de las células y las mediciones relevantes de resistencia eléctrica transepitelial (TEER) confirmaron la función adecuada de los cilios antes del inicio del experimento.

El diseño experimental que siguió a la preparación celular mencionada anteriormente fue el siguiente: En el día 0, las células se dejaron sin tratamiento (control negativo) o se trataron con 10 µl de Formulación 1, control de solución salina o Citomix (una mezcla de IL-1beta, TNF-alfa e IFN-gamma que se prevé que ejercerá efectos citotóxicos sobre el epitelio nasal) aplicado sobre la superficie apical del epitelio. 24 horas después (Día 1), se monitorizó el efecto de las soluciones sobre la depuración mucociliar (CCM) utilizando una cámara Ds-5mc (Nikon) conectada a un microscopio DMIRE2 (Leica). Específicamente, se agregaron micropelotas de 5 µm en la superficie apical de los cultivos celulares al incubarlos con la Formulación 1 (o control de solución salina) y se grabaron películas de 1 minuto que mostraban el movimiento de las perlas. Los análisis posteriores utilizando el software de imágenes Image Pro Plus (Mediacy) rastrearon los movimientos de las perlas y se calculó la velocidad de cada partícula para determinar la velocidad de MCC (en µm/seg). Después de las mediciones de MCC, se añadieron 30 µl de HCPT 20 mM (hexacloroplatinato de amonio; un fuerte sensibilizador respiratorio) o solución salina a las células en presencia de la formulación 1 o control de solución salina. Después de 16 horas de exposición (día 2), se eliminaron las soluciones de HCPT y se añadió a las células un nuevo medio de cultivo celular que contenía la formulación 1 o el control de solución salina. Los tratamientos con soluciones continuaron dos veces al día durante los días 2 y 3; las soluciones se eliminaron durante el día 4 (reemplazo con medio de cultivo celular). Durante este tiempo (días 1-4), se recogieron los medios de cultivo para el análisis del marcador inflamatorio IL-8 mediante ELISA. En el día 4, las mediciones de frecuencia de latido ciliar (CBF) (expresadas en Hz) se realizaron mediante una configuración dedicada que incluye una cámara (Sony XCD V60 Firewire), una tarjeta PCI y un software relevante. La Figura 2, panel A, muestra que la Formulación 1 aumentó significativamente la depuración mucociliar en comparación con la solución salina (los resultados representan un valor promedio de 200-500 partículas rastreadas). Como era de esperar, el Citomix tuvo un efecto perjudicial en el epitelio nasal que resultó en una reducción significativa de CCM versus el valor basal. El panel B presenta los datos de secreción de IL-8 en los días 1-4. Como se esperaba, el HCPT indujo eficientemente la inflamación con un pico de secreción de IL-8 en el día 4. No se observó ninguna secreción de IL-8 en las células que recibieron solución salina en lugar del HCPT o en los cultivos no tratados. La formulación 1 fue capaz de reducir la inflamación inducida por el alérgeno respiratorio HCPT en estos cultivos tridimensionales de un donante alérgico. El panel C muestra las mediciones de CBF en el día 4. Como era de esperar, los cultivos celulares tratados con HCPT tenían una función deteriorada medida por la reducción de CBF versus el control. Por el contrario, los cultivos tratados con HCPT que recibieron la Formulación 1 habían aumentado los valores de CBF según las propiedades protectoras observadas en los análisis de IL-8 y la función mejorada ejercida sobre MCC. En general, estos resultados sugieren que la Formulación 1 mejora los parámetros de la función nasal en cultivos tridimensionales de islotes celulares generados por un donante alérgico y reduce la inflamación inducida por un alérgeno respiratorio. Se observa que las mediciones específicas de la liberación de LDH (en el medio de cultivo) realizadas durante el curso de estos experimentos, demostraron que la Formulación 1 no era citotóxica para las células cultivadas (datos no mostrados).

Ejemplo 3: Materiales y procedimientos

Se pueden preparar las siguientes formulaciones ejemplares:

5 Formulación 1

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 2

10

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 3

15 Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 4

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

20

Formulación 5

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
lota-carragenano		0,16 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

25 Formulación 6

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
lota-carragenano		0,16 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 7

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

5

Formulación 8

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

10 **Formulación 9**

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 10

15

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 11

20 Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Iota-carragenano		0,16 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 12

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		71,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g

Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Iota-carragenano		0,16 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Las formulaciones 1-12 dan como resultado soluciones hipertónicas de agua de mar de aproximadamente el 2,2 al 2,5% de NaCl.

5 **Formulación 13**

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		28,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 14

10

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		28,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 15

15 Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		28,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Iota-carragenano		0,16 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 16

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		28,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

20

Formulación 17

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar		28,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 18

Una solución de agua de mar que comprende:

agua de mar	28,6 g
Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Iota-carragenano	0,16 g
Dexpantenol	1,0 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p 100,0 g

5

Las formulaciones 13-18 dan como resultado soluciones isotónicas de agua de mar de aproximadamente el 0,9% de NaCl

Preparación de soluciones de las formulaciones 1-18

10

Las formulaciones 1-18 se preparan cargando en el mezclador

71,6 o 28,6 g	de agua de mar
0,1 o 0,3 g	de extracto de Undaria pinnatifida
0,5 g (o no)	de extracto de Spirulina platensis
0,16 g (o no)	de Iota-carragenano
1 g (o no)	de Dexpantenol

junto con el agua purificada restante y mezclando durante 15 minutos hasta obtener una solución transparente y homogénea.

15 Formulación 19

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl)	c.s.p 100,0 g

20 Formulación 20

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl)	c.s.p 100,0 g

Formulación 21

25

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Iota-carragenano	0,16 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl)	c.s.p 100,0 g

Formulación 22

30

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g

Agua de mar (electrodializada al 0,9% de NaCl)	c.s.p	100,0 g
--	-------	---------

Formulación 23

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Iota-carragenano		0,16 g
Agua de mar (electrodializada al 0,9% de NaCl)	c.s.p	100,0 g

5

Formulación 24

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl)	c.s.p	100,0 g

10 **Formulación 25**

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl)	c.s.p	100,0 g

Formulación 26

15

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Iota-carragenano		0,16 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl)	c.s.p	100,0 g

Formulación 27

20 Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua de mar (electrodializada al 0,9% de NaCl)	c.s.p	100,0 g

Formulación 28

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
Iota-carragenano		0,16 g
Dexpantenol		1,0 g
Agua de mar (electrodializada al 0,9% de NaCl)	c.s.p	100,0 g

25

Preparación de soluciones de las formulaciones 19-28

5 Siguiendo el procedimiento del documento de los EE.UU. 6.451.352, estas formulaciones se pueden preparar mediante la electrodiálisis del agua de mar hasta obtener el contenido osmótico deseado, después agregando y mezclando los ingredientes adicionales. Un procedimiento alternativo es mezclar todos los ingredientes juntos y proceder a la electrodiálisis.

Formulación 29

10	Una solución de agua de mar que comprende:		
	agua de mar		71,6 g
	Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
	Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
	Aceite de eucalipto		0,0075 g
	Aceite de hierbabuena		0,015 g
	Extracto de tomillo		0,1 g
	1,3 de propanodiol		5 g
	Glicerina		3 g
	Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Formulación 30

	Una solución de agua de mar que comprende:		
	agua de mar		71,6 g
	Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g
	Extracto de Spirulina platensis		0,5 g
	Aceite de eucalipto		0,0075 g
	Aceite de hierbabuena		0,015 g
	Extracto de tomillo		0,1 g
	1,3 de propanodiol		5 g
	Glicerina		3 g
	Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

15 **Formulación 31**

	Una solución de agua de mar que comprende:		
	agua de mar		71,6 g
	Extracto de Undaria pinnatifida		0,1 g
	Aceite de eucalipto		0,0075 g
	Aceite de hierbabuena		0,015 g
	Extracto de tomillo		0,1 g
	1,3 de propanodiol		5 g
	Glicerina		3 g
	Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

20 **Formulación 32**

	Una solución de agua de mar que comprende:		
	agua de mar		71,6 g
	Extracto de Undaria pinnatifida		0,3 g

Aceite de eucalipto		0,0075 g
Aceite de hierbabuena		0,015 g
Extracto de tomillo		0,1 g
1,3 de propanodiol		5 g
Glicerina		3 g
Agua purificada/ destilada/ filtrada	c.s.p	100,0 g

Preparación de soluciones de las formulaciones 29-32

5 Las formulaciones 29-32 se preparan cargando en el mezclador los siguientes ingredientes para formar una primera mezcla:

71,6 o 28,6 g	de agua de mar
0,1 o 0,3 g	de extracto de Undaria pinnatifida
0,5 g (o no)	de extracto de Spirulina platensis
0,16 g (o no)	de Iota-carragenano
0,1 g (o no)	de extracto de tomillo

Una segunda mezcla que contiene (en un pequeño volumen de agua purificada):

0,0075 g	de aceite de eucalipto
0,015 g	de aceite de hierbabuena
5 g	de 1,3 de propanodiol

Después, se agrega glicerina en la 2^{da} mezcla:

3 g	de glicerina
-----	--------------

10 Después, se agrega la segunda mezcla a la primera mezcla bajo agitación continua e intensa durante 30 minutos y se agrega agua purificada en un peso final de 100 gramos.

Formulación 33

15 Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida	0,1 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Aceite de eucalipto	0,0075 g
Aceite de hierbabuena	0,015 g
Extracto de tomillo	0,1 g
1,3 de propanodiol	5 g
Glicerina	3 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl)	c.s.p 100,0 g

Formulación 34

20 Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Aceite de eucalipto	0,0075 g
Aceite de hierbabuena	0,015 g
Extracto de tomillo	0,1 g
1,3 de propanodiol	5 g

Glicerina	3 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl) c.s.p	100,0 g

Formulación 35

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida	0,1 g
Aceite de eucalipto	0,0075 g
Aceite de hierbabuena	0,015 g
Extracto de tomillo	0,1 g
1,3 de propanodiol	5 g
Glicerina	3 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl) c.s.p	100,0 g

5

Formulación 36

Una solución de agua de mar que comprende:

Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Aceite de eucalipto	0,0075 g
Aceite de hierbabuena	0,015 g
Extracto de tomillo	0,1 g
1,3 de propanodiol	5 g
Glicerina	3 g
Agua de mar (electrodializada al 2,2% de NaCl) c.s.p	100,0 g

10 Preparación de soluciones de las formulaciones 33-36

15 Siguiendo el procedimiento del documento de los EE.UU. 6.451.352, estas formulaciones pueden prepararse mediante la electrodialización de agua de mar hasta obtener la osmolaridad deseada. Después, se prepara una primera mezcla agregando ingredientes de algas y extracto de tomillo en agua electrodializada. Se crea y mezcla una segunda mezcla en un volumen más pequeño de agua de mar electrodializada, después se agrega glicerina con agitación intensa durante 30 minutos y después todas las mezclas se agrupan al volumen final ajustando la osmolaridad final con agua de mar electrodializada de la osmolaridad apropiada.

Agua de mar utilizada para preparar muestras

20

La solución de agua de mar que se utilizará para la preparación de estas soluciones se deriva preferentemente de sitios de recolección de agua de mar dedicados a una profundidad de 5 a 10 metros en zonas caracterizadas por la presencia de fuertes corrientes (que garantizan la reposición continua de agua dulce). El agua de mar, después de la recolección, generalmente se puede filtrar para eliminar contaminantes orgánicos y/o microorganismos.

25

Un sitio de recolección se encuentra en la Bahía de Cancale, Bretaña, Francia, véase el documento EP 0909184. Las especificaciones del agua de mar recolectada en la Bahía de Cancale se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Especificaciones del agua de mar.

CONTROL	ESPECIFICACIONES	PROCEDIMIENTO
Aspecto	Líquido transparente incoloro	Organoléptico
Olor	Característica	Organoléptico
pH (20°C)	7,5 a 8,5	Eur.Pharm. 7/2.2.3
(20°C)	0,975 a 1,078 g/ml	Eur.Pharm. 7/2.2.5
Arsénico	< 2 ppm	Eur.Pharm. 7/2.4.2
Metales pesados	< 1 ppm	Eur.Pharm. 7/2.4.8
Osmolalidad	1000 a 1200 mOsm/L	Eur.Pharm. 7/2.2.35
TOC	< 50 ppm	Eur.Pharm. 7/2.2.44
Contenido de NaCl	29,0 - 34,0 g/l	Procedimiento de Volhard
Hidrocarburo total	< 1 mg/l	St.Methods/503A
Conteo microbiano aeróbico total	< 1000 ufc/ml	Eur.Pharm. 7/2.6.12
Recuento de levaduras y mohos	< 100 ufc/ml	Eur.Pharm. 7/2.6.12
Enterobacterias	< 10 ufc/ml	Eur.Pharm. 7/2.6.13
Staphylococcus aureus	Ausencia/10 ml	Eur.Pharm. 7/2.6.13
Coliformes termotolerantes	Ausencia/10 ml	Eur.Pharm. 7/2.6.13
Pseudomonas aeruginosa	Ausencia/10 ml	Eur.Pharm. 7/2.6.13

Formulación 37

5 Una solución salina que comprende

Cloruro de magnesio	2 g
Bromuro de magnesio	0,05 g
Sulfato de magnesio	0,05 g
Cloruro potásico	1,00 g
Cloruro de calcio:	0,05 g
Carbonato de sodio	0,05 g
Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
1% de solución salina	c.s.p 100 g

Formulación 38

Una solución salina que comprende

Cloruro de magnesio	2 g
Bromuro de magnesio	0,05 g
Sulfato de magnesio	0,05 g
Cloruro potásico	1,00 g
Cloruro de calcio:	0,05 g
Carbonato de sodio	0,05 g
Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
1% de solución salina	c.s.p 100 g

10

Formulación 39

Una solución salina que comprende

Cloruro de magnesio	2 g
Bromuro de magnesio	0,05 g
Sulfato de magnesio	0,05 g
Cloruro potásico	1,00 g

Cloruro de calcio:	0,05 g
Carbonato de sodio	0,05 g
Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Iota-carragenano	0,16 g
1% de solución salina	c.s.p 100 g

Formulación 40

Una solución salina que comprende

Cloruro sódico	3 g
Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Agua purificada	c.s.p 100 g

5

Formulación 41

Una solución salina que comprende

Cloruro de magnesio	2 g
Bromuro de magnesio	0,05 g
Sulfato de magnesio	0,05 g
Cloruro potásico	1,00 g
Cloruro de calcio:	0,05 g
Carbonato de sodio	0,05 g
Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Dexpantenol	1,0 g
1% de solución salina	c.s.p 100 g

10 **Formulación 42**

Una solución salina que comprende

Cloruro de magnesio	2 g
Bromuro de magnesio	0,05 g
Sulfato de magnesio	0,05 g
Cloruro potásico	1,00 g
Cloruro de calcio:	0,05 g
Carbonato de sodio	0,05 g
Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Dexpantenol	1,0 g
1% de solución salina	c.s.p 100 g

Formulación 43

15

Una solución salina que comprende

Cloruro de magnesio	2 g
Bromuro de magnesio	0,05 g
Sulfato de magnesio	0,05 g

Cloruro potásico	1,00 g
Cloruro de calcio:	0,05 g
Carbonato de sodio	0,05 g
Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Iota-carragenano	0,16 g
Dexpantenol	1,0 g
1% de solución salina	c.s.p 100 g

Formulación 44

Una solución salina que comprende

Cloruro sódico	3 g
Extracto de Undaria pinnatifida	0,3 g
Extracto de Spirulina platensis	0,5 g
Dexpantenol	1,0 g
Agua purificada	c.s.p 100 g

5

Muestras salinas (formulaciones 37-44)

La preparación de muestras de solución salina es según el documento de los EE.UU. 7.541.052 (la mezcla de todos los ingredientes bajo agitación hasta que la solución se vuelva transparente y homogénea).

10

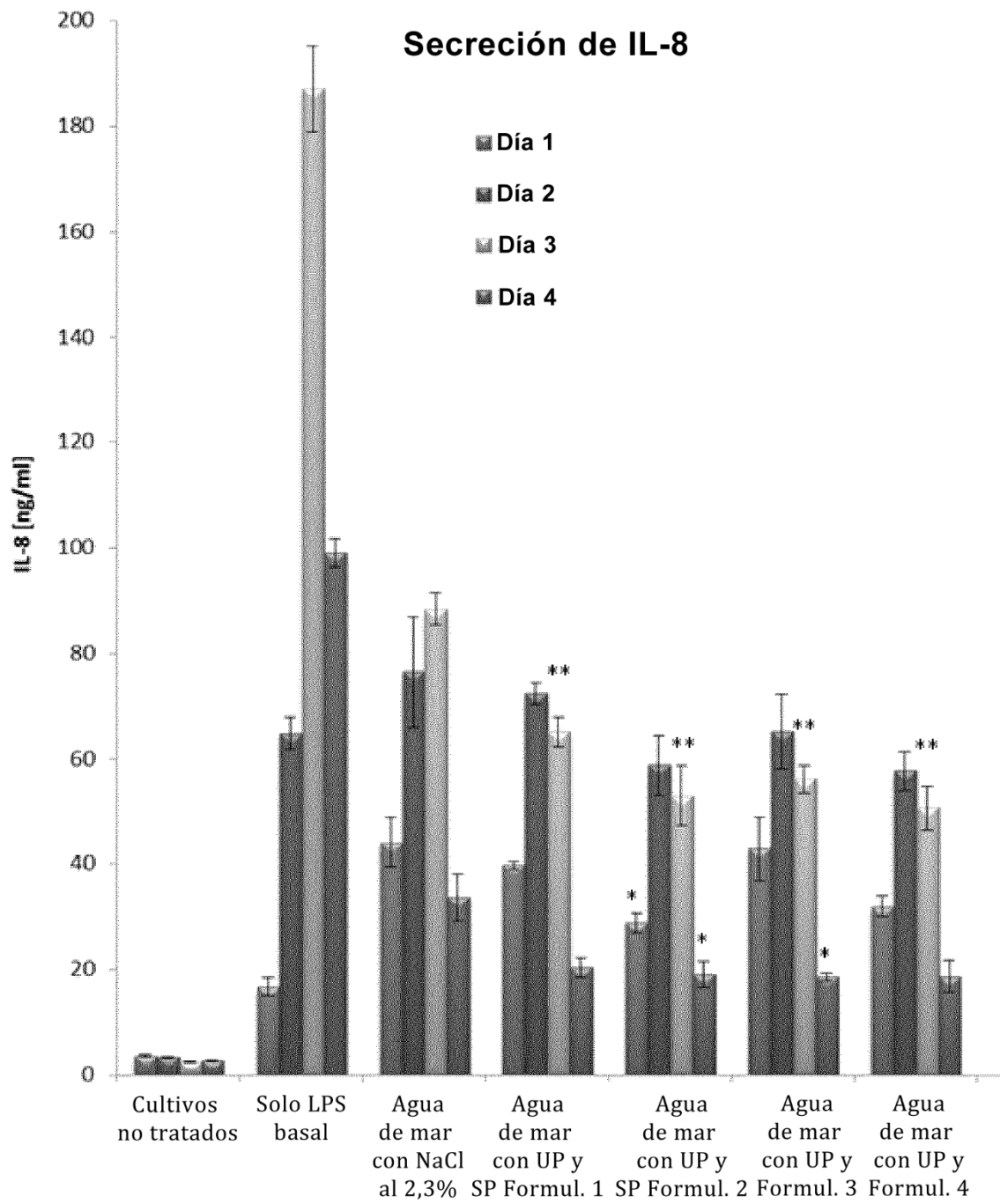
Después de la preparación de cualquiera de las formulaciones, las soluciones pueden filtrarse usando los filtros apropiados (por ejemplo, de 0,22 μ M), esterilizarse empleando metodologías estándares (por ejemplo, la irradiación γ) y usarse en las preparaciones de dispositivos que administran las soluciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso por administración nasal o por inhalación que comprende:
una solución acuosa iónica; y
- 5 un polisacárido sulfatado que tiene un peso molecular promedio de 4 kDa a 5 MDa y que comprende grupos éster de L-fucosa y sulfato,
donde la solución acuosa iónica comprende agua de mar o solución salina y donde el polisacárido sulfatado se deriva de un extracto aislado de algas pardas o donde el polisacárido sulfatado es un polisacárido de fucoidan sintético.
- 10 2. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 1, donde el polisacárido sulfatado derivado de un extracto aislado de algas pardas es fucoidan.
3. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 2, donde el alga parda es *Undaria pinnatifida*.
- 15 4. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende además un extracto de algas azules/verdes.
5. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que además
- 20 comprende al menos uno de los siguientes:
 - un polisacárido a base de galactosa sulfatado que tiene un peso molecular medio superior a 15 kDa;
 - al menos una sustancia seleccionada de entre sales exógenas, agentes antimicrobianos, aminoácidos y aceites esenciales;
 - 25 - extracto de tomillo; y
 - al menos un agente hidratante.
6. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende además al menos una sustancia seleccionada de entre corticosteroides, otros compuestos esteroideos,
- 30 antihistamínicos, descongestionantes, broncodilatadores, agonistas β 2-adrenérgicos y antibióticos.
7. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el polisacárido sulfatado está en un intervalo de contenido en peso del 0,1 al 10% de la composición y, cuando está presente en la composición farmacéutica, el extracto de un alga azul/verde está en el intervalo de contenido de peso
- 35 del 0,1 al 10% de la composición y el polisacárido a base de galactosa está en el intervalo de contenido de peso del 0,1 al 10% de la composición.
8. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde el extracto de alga azul/verde se aísla de *Spirulina platensis*.
- 40 9. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 5 o la reivindicación 7, donde el polisacárido a base de galactosa es un carragenano o donde el polisacárido a base de galactosa se deriva de un extracto aislado de algas rojas.
- 45 10. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 9, donde el carragenano se selecciona de entre el grupo que consiste en iota-carragenano, kappa-carragenano y lambda-carragenano (por ejemplo, iota-carragenano).
11. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 9, donde las algas rojas se seleccionan
- 50 de entre el grupo que consiste en *Gigartina stellata*, *Chondrus crispus* y *Kappaphycus cottonii*.
12. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la solución acuosa iónica está en un intervalo del 10 al 99,9% en peso de la composición.
- 55 13. La composición farmacéutica para usar según la reivindicación 5, donde el agente hidratante es dexpantenol o ácido pantoténico y donde el dexpantenol o ácido pantoténico está presente en una concentración que varía del 0,25-2,5% p/p.
14. La composición farmacéutica para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar en el
- 60 alivio de una afección relacionada con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria donde la afección relacionada con el tracto respiratorio y/o la mucosa respiratoria se selecciona de entre el grupo que consiste en la rinosinusitis aguda, la rinosinusitis aguda recurrente, la rinosinusitis subaguda, la rinosinusitis crónica, la exacerbación aguda de

rinosinusitis crónica, la sinusitis, la rinitis alérgica y no alérgica, el asma, la fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

15. Un dispositivo empaquetado que comprende la composición farmacéutica para usar según cualquiera
5 de las reivindicaciones 1 a 13 opcionalmente junto con instrucciones de uso.



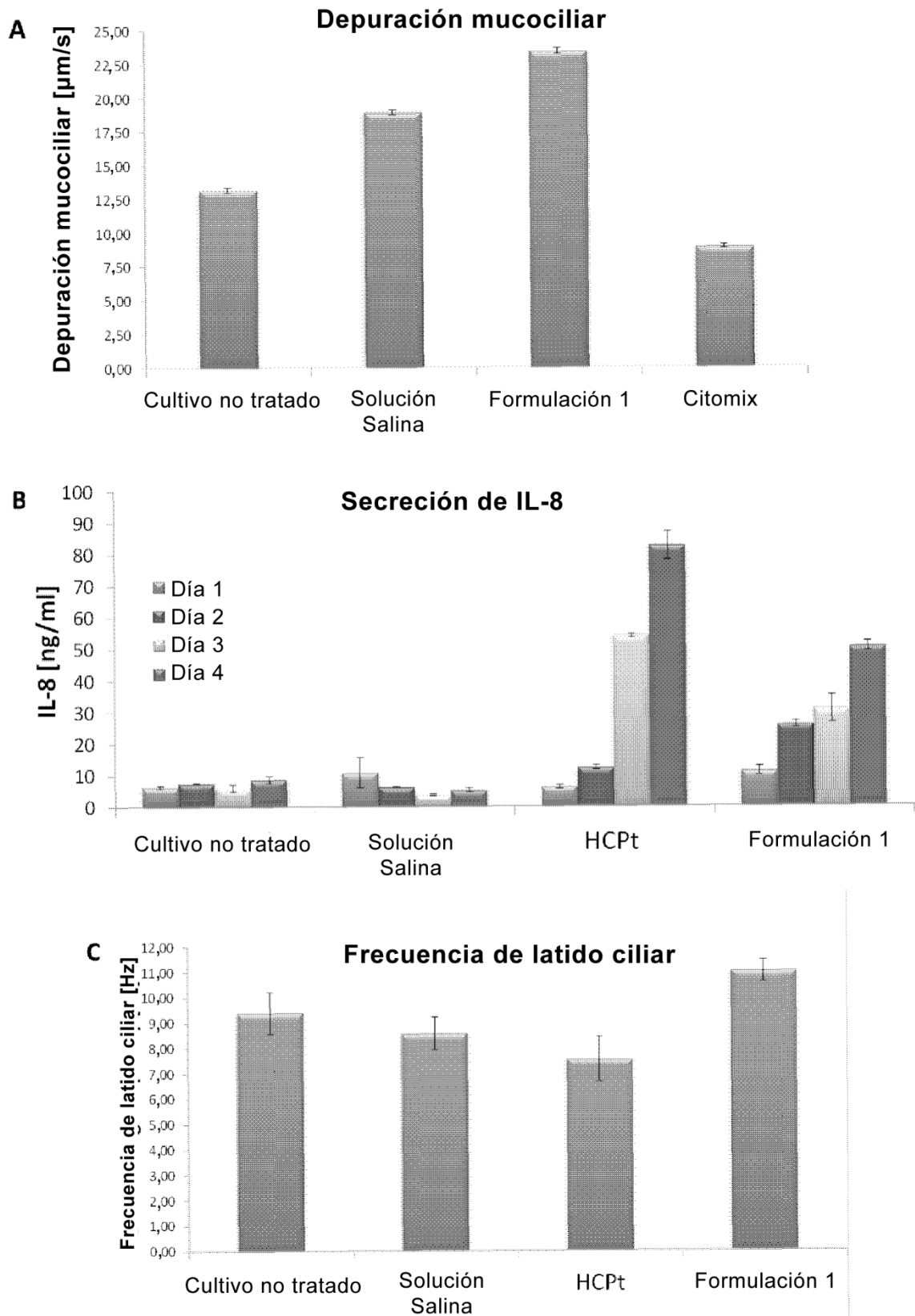


Figura 2