

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 370**

51 Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2015 PCT/IB2015/058488**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16120684**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2015 E 15808787 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3250212**

54 Título: **Combinación de ácido hialurónico y macrogol, y composiciones farmacéuticas que la contienen**

30 Prioridad:

27.01.2015 IT MI20150096

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

30.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PIZZONI, ANGELO

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 776 370 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de ácido hialurónico y macrogol, y composiciones farmacéuticas que la contienen

Sumario de la invención

5 La presente invención versa sobre una combinación nueva de ácido hialurónico y macrogol, composiciones farmacéuticas que contienen dicha combinación y el uso de la combinación y composiciones como laxantes.

Campo técnico

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano no sulfatado formado por una secuencia lineal de disacárido de ácido 1-3 glucurónico unido a N-acetil-glucosamina. El ácido hialurónico es omnipresente en tejidos epiteliales y conjuntivos, por ejemplo, pero no únicamente, en la piel y en los cartílagos.

10 El macrogol es la denominación común internacional (DCI) de polietilenglicol, abreviado convencionalmente PEG o PEO.

15 Se usa el macrogol que tiene un peso molecular elevado, en particular macrogol 3350, en terapias como un laxante para tratar el estreñimiento, en particular, el estreñimiento crónico y se comercializa, por ejemplo, bajo la marca registrada Movicol®. Para obtener el efecto laxante, se administra con una dosis diaria de 13,7 g - 27,4 g diariamente (uno o dos sobres de Movicol® que contiene 13,7 g de macrogol diariamente). Por otra parte, para la administración pediátrica, se proporciona macrogol en sobres de 6,9 g para ser administrado una o dos veces al día, dependiendo de la edad y del peso del sujeto. Macrogol 4000 también se comercializa con la marca registrada Isocolan® como sobres de 34,8, 17,4 y 8,7 g; se considera la dosis de 34,8 g adecuada para el tratamiento de estreñimiento crónico en adultos, mientras que los sobres de 17,4 y 8,7 g son adecuados para la administración pediátrica.

20 Todos los sobres son administrados en una mezcla con agua.

Para llevar a cabo la preparación preoperatoria del intestino o para ensayos de diagnóstico (limpieza de colon), se usa macrogol 4000 (Isocolan®) con una dosis de aproximadamente 280 g (8 sobres de 34,8 g), disuelta en abundante agua.

25 Aunque es un fármaco muy eficaz para el tratamiento del estreñimiento, a las dosis terapéuticas requeridas para obtener el efecto terapéutico deseado, el macrogol provoca un desequilibrio hidrosalino, dado que actúa como un agente osmótico que mantiene agua en el colon; la cantidad de agua y de electrolitos embebidos por el macrogol, la cual depende directamente de la dosis tomada, puede provocar posiblemente una arritmia resultante y un volumen reducido de sangre.

30 Para intentar superar estos efectos secundarios, a las composiciones farmacéuticas que contienen macrogol se les añaden electrolitos, tales como sulfato de sodio anhidro, bicarbonato de sodio, cloruro sódico, cloruro potásico y/o ácido ascórbico. Sin embargo, el desequilibrio hidrosalino provocado por la ingesta de dosis elevadas de macrogol tiene como resultado el hecho de que debe ser usado con sumo cuidado en niños, y en sujetos debilitados, en personas mayores, en pacientes con problemas renales y en pacientes con problemas cardiacos. Además, de un posible desequilibrio hidrosalino, con las dosis usadas, el macrogol puede producir hinchazón y dolores abdominales y náuseas.

35 Por lo tanto, existe la necesidad de optimizar el uso terapéutico del macrogol, por ejemplo, reduciendo las dosis que han de ser administradas mientras se mantiene una efectividad valiosa contra el estreñimiento.

Objetos de la invención

40 Un objeto de la invención es proporcionar una combinación laxante que comprende macrogol, que no produzca los efectos secundarios de las composiciones actualmente presentes en el mercado.

Otro objeto de la invención es proporcionar una combinación laxante que comprende macrogol con una dosis baja y ácido hialurónico, la cual tiene la misma efectividad, si no mayor, con respecto a las composiciones actualmente presentes en el mercado.

45 Un objeto adicional de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación de la invención y sus usos como laxantes.

Descripción de la invención

50 Por lo tanto, según uno de los aspectos de la invención su objeto es una combinación de macrogol y ácido hialurónico, o una sal del mismo, en particular una combinación de macrogol de un peso molecular elevado y ácido hialurónico.

Según la invención, el macrogol tiene un peso molecular comprendido entre 3.000 y 5.000 Da, preferentemente entre 3.200 y 4.500 Da, más preferentemente 3.350 y 4.000 Da.

Según la invención, el ácido hialurónico tiene un peso molecular comprendido entre 50.000 y 300.000 Da, más preferentemente entre 80.000 y 120.000 Da, por ejemplo, aproximadamente 100.000 Da.

- 5 Según un aspecto sumamente preferido, el ácido hialurónico tiene la forma de su sal sódica y tiene un peso molecular comprendido entre 50.000 y 300.000 Da, preferentemente entre 80.000 y 120.000 Da, más preferentemente tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 100.000 Da.

Si se desea, es claramente posible mezclar macrogol y/o ácido hialurónico que tengan diferentes pesos moleculares.

- 10 Una combinación preferente según la invención es una combinación fija en la que el macrogol y el hialuronato de sodio se encuentran en relaciones de peso respectivamente de 40/1 a 10/1 (p/p), preferentemente de 30/1 a 20/1 (p/p), más preferentemente en relaciones de peso de macrogol/hialuronato de sodio en torno a 25-26/1.

Sin embargo, se pueden usar diferentes relaciones.

- 15 Los experimentos llevados a cabo por el solicitante han demostrado, de hecho, que la combinación de la invención puede aumentar significativamente la acción peristáltica y propulsora intestinal y que la combinación de los dos componentes conduce a un efecto sinérgico con respecto a la actividad de los dos componentes considerados por separado, con un significado estadístico.

- 20 Además, la combinación facilita la acción de expulsión con dosis de macrogol significativamente inferiores a las requeridas para lograr el mismo efecto solamente con el macrogol, lo cual es particularmente relevante. De hecho, se ha observado que la adición de ácido hialurónico, o una sal del mismo, permite reducir la dosis del macrogol hasta un tercio de la dosis actualmente usada en terapia.

La sinergia proporcionada por la combinación es completamente inesperada y representa una mejora significativa en este campo técnico. De hecho, la reducción de la dosis de macrogol provoca una reducción significativa de los efectos secundarios producidos por el macrogol.

- 25 Gracias a la sinergia creada por la combinación de los dos componentes, ha sido posible reducir de manera extraordinaria, aproximadamente 40%, la cantidad diaria de macrogol que ha de ser administrada. Por esta razón, la combinación de la invención ya está activa con dosis diarias de aproximadamente 8 g de macrogol, con efectos comparables a los de 13,7 g Movicol®.

El uso de las composiciones de la invención como laxante contra el estreñimiento, ventajosamente contra el estreñimiento crónico, representa una materia objeto adicional de la invención.

- 30 Según otro de los aspectos de la misma, la invención versa sobre la combinación de la invención para su uso en el tratamiento de estreñimiento en adultos y estreñimiento crónico en adultos, estando caracterizado dicho uso porque dicha combinación contiene 8 a 16 g de macrogol, preferentemente macrogol 3350, y 0,3 a 0,5 g de ácido hialurónico o una sal del mismo, preferentemente hialuronato de sodio.

- 35 Según otro de los aspectos de la misma, la invención versa sobre la combinación de la invención para su uso en el tratamiento de estreñimiento en niños y estreñimiento crónico en niños, caracterizada porque la combinación contiene 4 a 8 g de macrogol, preferentemente macrogol 3350, y 0,150 a 0,300 g de ácido hialurónico o una sal del mismo, preferentemente hialuronato de sodio.

- 40 Para la limpieza de colon, la combinación comprende macrogol 3350 o macrogol 4000 y la dosis puede aumentar hasta 200 g pero preferentemente 140 g de macrogol y 2-5 g, preferentemente aproximadamente 3 g, de hialuronato de sodio, que ha de ser administrada por la tarde o por la noche antes de la operación o del ensayo diagnóstico.

Se entiende por lo anterior y de los resultados de las pruebas llevadas a cabo documentadas en la sección experimental a continuación, que la combinación de la invención permite reducir significativamente las dosis de macrogol que han de ser administradas, con una reducción resultante de los efectos secundarios.

- 45 Además, la administración de ácido hialurónico produce un efecto lenitivo de la mucosa intestinal, que alivia las irritaciones habitualmente provocadas por laxantes convencionales y las irritaciones provocadas por deposiciones demasiado duras y secas, que son típicas de la enfermedad. La combinación de la invención puede ser administrada en combinación con otros ingredientes o excipientes activos, por ejemplo, electrolitos, agentes adsorbentes para gases intestinales, tales como simeticona, carbón activado y similares, o fibras tales como goma guar parcialmente hidrolizada o también otras fibras.

- 50 La combinación de la invención, para el uso de la misma, es claramente mezclada con agua y las mezclas de agua/hialuronato de sodio/macrogol representa un aspecto adicional de la invención, en particular, en las realizaciones preferentes descritas anteriormente.

Para su uso según la invención, la combinación es administrada preferentemente en composiciones farmacéuticas orales, por ejemplo, en la forma de gránulos, comprimidos, cápsulas y similares, en combinación con uno o más aditivos o vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 El uso de las composiciones de la invención como un laxante contra el estreñimiento, ventajosamente contra el estreñimiento crónico, representa un objeto adicional de la invención.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de la combinación y las composiciones para la limpieza de colon, por ejemplo, antes de los ensayos o de la cirugía endoscópica.

Las composiciones que comprenden la combinación representan un objeto adicional de la invención. Las composiciones de la invención pueden ser administradas oralmente.

10 Según una realización preferente, dichas composiciones comprenden macrogol y hialuronato de sodio.

Según una realización sumamente preferida, dichas composiciones comprenden 12-2 g de macrogol, ventajosamente macrogol 3350 y 0,5-0,1 g de ácido hialurónico o una sal del mismo, ventajosamente hialuronato de sodio; preferentemente las composiciones comprenderán 8-4 g de macrogol, ventajosamente macrogol 3350 y 0,5-0,150 g de ácido hialurónico o una sal del mismo, ventajosamente hialuronato de sodio. Tales composiciones
15 pueden ser administradas una o más veces al día, preferentemente 1-2 veces al día, aún más preferentemente 2 veces al día, con agua. Sin embargo, el médico de cabecera puede escoger un régimen diferente de dosis, según la respuesta del sujeto. La ingesta de abundante agua es importante para ayudar al efecto de la combinación.

Según otra realización, cuando se desea la limpieza del colon, las composiciones de la invención comprenden 300-100 g de macrogol, ventajosamente macrogol 3350 o 4000, y 2-5 g de ácido hialurónico o una sal del mismo,
20 ventajosamente hialuronato de sodio. Tales composiciones deberían ser tomadas a intervalos regulares por la tarde o por la noche antes de la operación o del ensayo diagnóstico, junto con abundante agua.

Según otro de los aspectos de la misma, la invención versa sobre las composiciones de la invención para su uso en el tratamiento de estreñimiento en adultos y el estreñimiento crónico en adultos, estando caracterizado dicho uso porque dichas composiciones comprenden 8 a 16 g de macrogol, preferentemente macrogol 3350, y 0,3 a 0,5 g de
25 ácido hialurónico o una sal del mismo, preferentemente de hialuronato de sodio.

Según otro de los aspectos de la misma, la invención versa sobre las composiciones de la invención para su uso en el tratamiento de estreñimiento en niños y estreñimiento crónico en niños, estando caracterizado dicho uso porque dichas composiciones comprenden 4 a 8 g de macrogol, preferentemente macrogol 3350, y 0,150 a 0,300 g de ácido hialurónico o una sal del mismo, preferentemente hialuronato de sodio.

30 Para la limpieza de colon, las composiciones de la invención comprenden, preferentemente, macrogol 3350 o 4000 y la dosis puede aumentar hasta 300 g, preferentemente aproximadamente 150 g de macrogol y hasta 8 g, preferentemente aproximadamente 6 g de hialuronato de sodio dividida en múltiples administraciones que han de ser administradas por la tarde o por la noche, antes de la operación o del ensayo diagnóstico. Por ejemplo, dos sobres que contienen una composición que comprende 70 g de macrogol, ventajosamente macrogol 3350, y
35 aproximadamente 3 g de hialuronato de sodio, junto con electrolitos y opcionalmente se pueden preparar excipientes convencionales. En este caso, la dosificación considera la ingesta de dos sobres según se ha descrito anteriormente, cada uno diluido con aproximadamente un litro de agua.

Las composiciones particularmente preferentes tienen la forma de gránulos y comprenden las cantidades anteriormente indicadas de macrogol y de hialuronato de sodio.

40 Tales gránulos pueden ser envasados en recipientes de dosis individuales o múltiples, ventajosamente en sobres de dosis individuales y ser administrados mezclados con agua.

Las composiciones de la invención también pueden comprender otros ingredientes o excipientes activos, tales como, por ejemplo, electrolitos, agentes adsorbentes para gases intestinales, tales como simeticona, carbón activado o similares, además de los excipientes y los vehículos usados convencionalmente en la técnica farmacéutica.

45 Las composiciones pueden contener iones de sodio, potasio, cloruro, carbonato y ascorbato. Preferentemente, las composiciones de la invención pueden contener sulfato de sodio, cloruro sódico y cloruro potásico. Por ejemplo, en una realización, sin limitación, las composiciones también pueden contener iones de ascorbato, por ejemplo, ácido ascórbico y ascorbato sódico, para la limpieza de colon. Tales iones pueden estar contenidos en el mismo envase o en un envase separado. Por ejemplo, el macrogol y los iones de sodio, potasio, cloruro y carbonato pueden estar
50 contenidos en un sobre mientras que los iones de ascorbato pueden estar contenidos en un sobre separado, teniendo que ser disueltos los dos sobres en agua o en otro líquido para la administración oral. Se proporcionan ejemplos de las composiciones en la sección experimental.

Según una realización, las composiciones de la invención también pueden contener fibras, tales como goma guar parcialmente hidrolizada (PHGG) u otras fibras naturales o fibras que han sido sometidas al procesamiento industrial.

Según se ha mencionado, las composiciones también pueden contener aromas, edulcorantes, antioxidantes, etc.

- 5 Se proporcionan ejemplos de las composiciones representativas de la invención en la sección experimental a continuación.

La invención también comprende un procedimiento para el tratamiento del estreñimiento, o del estreñimiento crónico y para la limpieza de colon, que comprende administrar una cantidad eficaz de la combinación de la composición según la invención a un sujeto necesitado de la misma.

- 10 Se entiende por lo anterior y de los siguientes resultados experimentales que la combinación de la invención representa un notable avance técnico, dado que permite el uso de macrogol con dosis significativamente reducidas con respecto a las usadas comúnmente, reduciendo, así, sus efectos secundarios relevantes, mientras se mantiene una excelente efectividad laxante y se produce además un efecto lenitivo en la mucosa intestinal.

Sección experimental

15 Ejemplo 1

Composición farmacéutica que comprende la combinación para el uso laxante

Cada sobre de gránulos, que ha de ser disuelto en agua y administrado preferentemente dos veces al día, contiene:

- 8 g de macrogol 3350
- 20 - 0,30 g de hialuronato de sodio (PM promedio 100.000 Da)
- 0,2 g de cloruro sódico
- 0,10 g de bicarbonato de sodio
- 25 - 0,3 g de cloruro potásico

Excipientes: acesulfamo potásico, sabor a naranja.

Ejemplo 2

Composición farmacéutica que comprende la combinación para el uso laxante

- 30 Cada sobre de gránulos, que ha de ser disuelto en agua y administrado preferentemente dos veces al día, contiene:

- 8 g de macrogol 3350
- 0,30 g de hialuronato de sodio (PM promedio 100.000 Da)
- 35 - 0,15 g de cloruro sódico
- 0,20 g de bicarbonato de sodio
- 0,20 g de cloruro potásico

- 40 Excipientes: acesulfamo potásico, sabor a limón.

Ejemplo 3

Composición farmacéutica que comprende la combinación para la limpieza de colon

Cada sobre de gránulos que ha de ser disuelto en abundante agua y administrado preferentemente varias dosis, contiene:

- 45 - 150 g de macrogol 4000
- 3 g de hialuronato de sodio (PM promedio 100.000 Da)
- 5 g de cloruro sódico

50

ES 2 776 370 T3

- 2 g de cloruro potásico
- 15 g de sulfato potásico

Excipientes: acesulfamo potásico, sacarina, sabor a naranja.

5 Ejemplo 4

Composición farmacéutica que comprende la combinación para la limpieza de colon

Cada sobre de gránulos que ha de ser disuelto en abundante agua y administrado preferentemente varias dosis, contiene:

- 10 - 160 g de macrogol 4000
- 3 g de hialuronato de sodio (PM promedio 100.000 Da)
- 4 g de cloruro sódico
- 15 - 3 g de bicarbonato de sodio
- 3 g de cloruro potásico
- 10 g de sulfato potásico
- 20 - 0,10 g de simeticona

Excipientes: acesulfamo potásico, sabor a naranja.

Ejemplo 5

Composición farmacéutica que comprende la combinación para la limpieza de colon

25 Cada sobre de gránulos que ha de ser disuelto en abundante agua y administrado preferentemente varias dosis, contiene:

- 70 g de macrogol 3350
- 30 - 3 g de hialuronato de sodio (PM promedio 100.000 Da)
- 3 g de cloruro sódico
- 2 g de bicarbonato de sodio
- 35 - 2 g de cloruro potásico
- 6 g de sulfato potásico
- 0,10 g de simeticona

40 Para la limpieza de colon se administran 2 sobres disueltos en agua.

Excipientes: acesulfamo potásico, sabor a limón.

Ejemplo 6

Composición farmacéutica que comprende la combinación para la limpieza de colon

45 Cada sobre de composición que ha de ser disuelto en abundante agua y administrado preferentemente varias dosis, contiene:

- 70 g de macrogol 3350
- 3 g de hialuronato de sodio (PM promedio 100.000 Da)
- 50 - 4 g de cloruro sódico
- 3 g de cloruro potásico

- 3 g de sulfato potásico

El contenido del sobre descrito anteriormente tiene que ser administrado junto con el contenido de un segundo sobre que contiene 4,7 g de ácido ascórbico y 5,9 g de ascorbato potásico.

Para la limpieza de colon se administran 2 sobres disueltos en agua.

5 Ejemplo 7

Composición farmacéutica que comprende la combinación para su uso laxante para la administración pediátrica.

Cada sobre de gránulos, que ha de ser disuelto en agua y administrado preferentemente dos veces al día, contiene:

- 4 g de macrogol 3350
- 10 - 0,15 g de hialuronato de sodio (PM promedio 100.000 Da)
- 0,10 g de cloruro sódico
- 0,10 g de bicarbonato de sodio
- 15 - 0,10 g de cloruro potásico

Ejemplo 8

Pruebas experimentales

20 El tránsito intestinal, el peristaltismo de colon y la cantidad de deposiciones expulsadas han sido evaluadas en ratas, después de la administración de diferentes dosis individuales de macrogol y de hialuronato de sodio y de la combinación de la invención.

TRÁNSITOS INTESTINALES: Por la Tabla 1 es posible observar que el PEG administrado por gavaje en la rata, en el intervalo de dosis comprendido entre 365 y 1460 mg/kg p.o., no induce un aumento significativo de la motilidad. Por otra parte, se aumenta tal parámetro con un comportamiento de respuesta por dosis con las mismas dosis añadiendo 0,3 ml de agua también administrada por vía oral. De hecho, los valores de aumento porcentual oscilan entre +10% con la dosis 365 mg/kg p.o. de PEG y + 23% con la dosis 1560 mg/kg p.o. Además, el tratamiento con hialuronato de sodio (20-50 mg/kg p.o.), sin la ingesta simultánea de agua, no induce un aumento del tránsito intestinal. También, en este caso, según se ha observado anteriormente, la administración de 0,3 ml de agua provoca un aumento del porcentaje de tránsito que oscila entre +17,0% (20 mg/kg p.o. hialuronato) y +20,3% (50 mg/kg p.o.). Se han obtenido resultados interesantes en las mismas condiciones experimentales con la combinación de PEG y de hialuronato sódico. En particular, la combinación de 730 mg/kg p.o. de PEG + 30 mg/kg p.o. de hialuronato indujo un aumento porcentual del 33,4% significativamente mayor, así, que el obtenido solamente con PEG con la misma dosis (15,3%) aún en la presencia de agua. Tal efecto es incluso mayor si se añade hialuronato de sodio con una dosis mayor con respecto a la anterior e igual a 50 mg/kg p.o. Si se toma en consideración la combinación de PEG (973 mg/kg p.o.) y 50 mg/kg p.o. de hialuronato, el aumento del tránsito intestinal alcanza un valor de +44,4%, mucho mayor que el valor obtenido solamente con PEG con la misma dosis. Reduciendo un tercio la dosis de PEG con respecto a 730 mg/kg y con la adición de hialuronato de sodio + agua, se ha observado un valor mayor con respecto al obtenido solamente con PEG con 1560 mg/kg p.o., y tal valor es igual a 34,7% según aumenta la dosis de hialuronato de sodio (50 mg/kg p.o. en vez de 30 mg/kg p.o.). La administración de una combinación constituida por PEG con la dosis de 365 mg/kg p.o. y hialuronato con 50 mg/kg p.o. permite obtener un valor comparable al observado con la combinación de 730 mg/kg p.o. de PEG y 50 mg/kg p.o. de hialuronato de sodio, demostrando, así, que es posible obtener resultados similares reduciendo por una parte la dosis de PEG.

45 Se ha llevado a cabo el experimento siguiendo el procedimiento de Schulz y otros (NS Arch. Pharmacol. 308:255-260, 1979) usando un pienso con carbón activado. Se administraron 1,5 ml de una suspensión de carbón activado al 20% (p/v) en una solución de goma arábiga al 5% (p/v) por gavaje a ratas que no habían comido en 24 h con acceso libre a agua. Las ratas fueron sacrificadas 10 min después de recibir el pienso con carbón activado y sus intestinos fueron extirpados completamente. Se calculó el tránsito en el intestino delgado para cada rata como la relación entre la distancia recorrida del pienso de carbón activado y la longitud total del propio intestino. Los datos son expresados como el porcentaje de tránsito en las ratas tratadas con respecto a los controles que han sido considerados como 100. La administración de las preparaciones se produjo 30 min antes de sacrificar el animal.

Tabla 1

EFECTO DEL PEG Y DEL HIALURONATO DE SODIO EN LOS TRÁNSITOS INTESTINALES	
TRATAMIENTO	% relativo de aumento de tránsito intestinal
365 mg/kg p.o. PEG	9,4

730 mg/kg p.o. PEG	6,7
973 mg/kg p.o. PEG	8,8
1460 mg/kg p.o. PEG	8,6
365 mg/kg p.o. PEG + agua	10,8
487 mg/kg p.o. PEG + agua	11,5
730 mg/kg p.o. PEG + agua	15,3
973 mg/kg p.o. PEG + agua	18,6
1560 mg/kg p.o. PEG + agua	23,2
3120 mg/kg p.o. PEG + agua	Comienzo de la incontinencia fecal
20 mg/kg p.o. HIALURONATO	0
30 mg/kg p.o. HIALURONATO	3,8
50 mg/kg p.o. HIALURONATO	4,2
20 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	17,0
30 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	19,6
50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	20,3
730 mg/kg p.o. PEG + 30 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	33,4
730 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	38,2
973 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	44,4
487 mg/kg p.o. PEG + 30 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	29,8
487 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	34,7
365 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	33,6

Tab. 1 Cada dato se da como la media de 6-8 ratas. Agua = 0,3 ml

PROPULSIÓN COLÓNICA: En la *Tabla 2* es posible notar cómo el PEG solo, es decir, sin la administración simultánea de agua por gavaje, no modifica la actividad de propulsión del colon en las ratas mientras que se puede observar un efecto estadísticamente significativo cuando se inyecta PEG, con el intervalo de dosis comprendido entre 365 y 1560 mg/kg p.o., en presencia de una ingesta simultánea de agua. En este caso, todos los valores son significativos con respecto al mismo tratamiento sin agua. El tratamiento por gavaje de hialuronato de sodio con dosis de 20-50 mg/kg p.o. no modifica el tiempo de expulsión de la perla mientras que, también en este caso, el efecto es muy evidente si la rata ingesta agua (0,2 ml). De manera análoga a lo observado en la tab. 1, se puede observar un efecto sinérgico inducido por la combinación de PEG + hialuronato de sodio + agua. La reducción del tiempo de expulsión resulta ser dependiente de las dosis, siendo en todos los casos claramente evidente y estadísticamente significativo con respecto a la dosis de PEG + agua. La reducción de un tercio de la dosis de PEG (487 mg/kg p.o.), si se combina con 30 y 50 mg/kg p.o. de hialuronato, proporciona un valor comparable a 973 y 1560 mg/kg p.o. de PEG, respectivamente. Si se reduce adicionalmente la dosis de PEG a la mitad, el valor obtenido por la combinación de 365 mg/kg p.o. de PEG y 50 mg/kg p.o. de hialuronato es comparable a 973 mg/kg p.o. de PEG + agua. La propulsión del colon distal se midió según el procedimiento de Raffa y otros (*Life Sci.*, 41: 2229-34, 1987) y de López (*Dig. Dis. Sci.*, 29:551, 1984). Se insertó, 30 min después de la administración de las preparaciones, una perla de vidrio de 5 mm de diámetro en el colon distal de cada rata a 3 cm del ano. El parámetro tomado como la referencia fue el tiempo requerido por cada rata para expulsar la perla. Cuanto menor es el tiempo de expulsión, mayor es la propulsión del colon.

EFECTO DEL PEG Y DEL HIALURONATO DE SODIO EN LA PROPULSIÓN DEL COLON	
TRATAMIENTO	Tiempo de expulsión de la perla (s)
365 mg/kg p.o. PEG	202 ± 11
730 mg/kg p.o. PEG	181 ± 9
973 mg/kg p.o. PEG	185 ± 12
1460 mg/kg p.o. PEG	173 ± 15
365 mg/kg p.o. PEG + agua	153 ± 13*§
487 mg/kg p.o. PEG + agua	135 ± 19*
730 mg/kg p.o. PEG + agua	128 ± 16*§
973 mg/kg p.o. PEG + agua	116 ± 18*§
1560 mg/kg p.o. PEG + agua	93 ± 9*§
3120 mg/kg p.o. PEG + agua	Expulsión inmediata
20 mg/kg p.o. HIALURONATO	195 ± 12
30 mg/kg p.o. HIALURONATO	191 ± 16
50 mg/kg p.o. HIALURONATO	188 ± 21
20 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	129 ± 14*§
30 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	120 ± 11*§
50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	114 ± 15*§
730 mg/kg p.o. PEG + 30 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	94 ± 10*§
730 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	85 ± 12*§
973 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	66 ± 8*§

487 mg/kg p.o. PEG + 30 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	112,8 ± 13*§
487 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	97,7 ± 14*§
365 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	119,6 ± 16*§
Tab. 2 Cada dato se da como la media de 6-8 ratas. Agua = 0,3 ml ^ P< 0,05; *P < 0,01- § P< 0,05 con respecto al PEG con la dosis correspondiente.	

5 EVALUACIÓN DE LA CANTIDAD DE DEPOSICIONES: En la *Tabla 3* es posible observar un aumento en el número de bolitas de heces expulsadas por la rata después del tratamiento de PEG (365-1460 mg/kg p.o. sin agua y 365 - 1560 mg/kg p.o. con agua) y 20-50 mg/kg de hialuronato en ambas condiciones. En todos los casos precedentes, se ha revelado un máximo de 3 bolitas de heces expulsadas en 60 min de observación. Un mayor número de bolitas de heces expulsadas ha sido inducido por la combinación de 730 mg/kg p.o. de PEG con 30 y 50 mg/kg p.o. de hialuronato de sodio + agua. La combinación de una dosis mayor de PEG, igual a 973 mg/kg p.o. + 50 mg/kg p.o. de hialuronato de sodio + agua, provocó incluso la expulsión de deposiciones líquidas. Administrando una dosis de 487 mg/kg de PEG + 50 mg/kg p.o. de hialuronato de sodio + agua, el número de bolitas de heces expulsadas es igual al que se puede observar con 730 mg/kg p.o. de PEG y 30 mg/kg p.o. de hialuronato de sodio. PEG con una dosis de 365 mg/kg + 50 mg/kg de hialuronato de sodio tiene como resultado una acción laxante menor pero aún comparable a la dosis de PEG + agua de 730-1560 mg/kg p.o. (efecto atribuible solamente al hialuronato de sodio). La expulsión de la deposición fue monitorizada para cada rata, comenzando 1 h después de la administración de las preparaciones (Martínez y Taché, Brain Res. 893: 29-35, 2001).

EFECTO DEL PEG Y DEL HIALURONATO DE SODIO EN EL NÚMERO DE BOLITAS DE HECES EXPULSADAS	
TRATAMIENTO	Nº de bolitas de heces después de 60 min
365 mg/kg p.o. PEG	0
730 mg/kg p.o. PEG	0
973 mg/kg p.o. PEG	1
1460 mg/kg p.o. PEG	1
365 mg/kg p.o. PEG + agua	0
487 mg/kg p.o. PEG + agua	2
730 mg/kg p.o. PEG + agua	3
973 mg/kg p.o. PEG + agua	3
1560 mg/kg p.o. PEG + agua	3
3120 mg/kg p.o. PEG + agua	Comienzo de la diarrea
20 mg/kg p.o. HIALURONATO	0
30 mg/kg p.o. HIALURONATO	1
50 mg/kg p.o. HIALURONATO	1
20 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	2
30 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	2
50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	3
730 mg/kg p.o. PEG + 30 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	5
730 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	7
973 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	Expulsión de deposición líquida
487 mg/kg p.o. PEG + 30 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	4
487 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	5
365 mg/kg p.o. PEG + 50 mg/kg p.o. HIALURONATO + agua	3
Tab. 3 Cada dato dado es la media de 4 ratas. Agua = 2 ml	

15

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que consiste en macrogol que tiene un peso molecular comprendido entre 3.000 y 5.000 Da y ácido hialurónico con peso molecular promedio comprendido entre 50.000 y 300.000 Da o una sal del mismo.
- 5 2. La combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque el macrogol tiene un peso molecular seleccionado entre 3.350 y 4.000 Da.
3. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque el ácido hialurónico está en forma de sal sódica del mismo.
4. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el ácido hialurónico, o la sal sódica del mismo, tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 100.000 Da.
- 10 5. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque es una combinación fija en la que el macrogol y el hialuronato de sodio se encuentran en relaciones de peso de 40/1 a 10/1 (p/p), respectivamente.
6. La combinación según la reivindicación 5, caracterizada porque las relaciones de peso del macrogol/hialuronato de sodio se encuentran de 30/1 a 20/1 (p/p).
- 15 7. Una composición farmacéutica oral que comprende una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.
8. La composición según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende 12-2g de macrogol y 0,5-0,1 g de ácido hialurónico o una sal del mismo.
- 20 9. La composición según la reivindicación 8, caracterizada porque comprende 8-4 g de macrogol y 0,5-0,150 g de ácido hialurónico o una sal del mismo.
10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque también comprende electrolitos y/o agentes adsorbentes de gases intestinales.
11. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizada porque dicho macrogol es el macrogol 3350 y dicha sal de ácido hialurónico es hialuronato de sodio.
- 25 12. La composición según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de estreñimiento en adultos y de estreñimiento crónico en adultos, estando caracterizado dicho uso porque dichas composiciones comprenden de 8 a 16 g de macrogol y de 0,3 a 0,5 g de ácido hialurónico o una sal del mismo.
13. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento del estreñimiento o en la limpieza de colon.
- 30 14. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, para su uso en el tratamiento del estreñimiento o en la limpieza de colon.
15. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, caracterizada porque también comprende agua.