



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 171 590**

⑤① Int. Cl.⁷: A61K 31/415

A61K 31/16

A61K 31/195

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **96117235.0**

⑧⑥ Fecha de presentación: **27.10.1996**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 773 022**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.1997**

⑤④ Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de rinitis agudas, que contiene un simpato-mimético y pantotenol y/o ácido pantoténico.**

③⑩ Prioridad: **10.11.1995 DE 195 41 919**

⑦③ Titular/es: **M.C.M. KLOSTERFRAU
VERTRIEBSGESELLSCHAFT m.b.H.
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln, DE**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.09.2002

⑦② Inventor/es: **Greve, Rainer y
Greve, Harald**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.09.2002

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

DESCRIPCION

Composición farmacéutica para el tratamiento de rinitis agudas, que contiene un simpatomimético y pantotenol y/o ácido pantoténico.

El presente invento se refiere a una preparación farmacéutica para el tratamiento de rinitis agudas.

Para el tratamiento de una rinitis aguda se dispone de un gran número de agentes alfa-simpatomiméticos, los cuales, debido a sus propiedades vasoconstrictoras, después de su aplicación local en la nariz, conducen a una descongestión de la mucosa nasal. Sin embargo, en el caso de la aplicación repetida de estas sustancias se detecta frecuentemente un resecaimiento con irritaciones inflamatorias de las mucosas nasales. No es raro que esta situación conduzca a un riesgo incrementado de infección, puesto que las mucosas en estado desecado e inflamado no pueden seguir manteniendo en toda su amplitud sus funciones protectoras y de filtro y, así, los agentes patógenos pueden llegar con menos impedimentos a las vías respiratorias.

El presente invento se basa en poner a disposición una preparación farmacéutica para el tratamiento de rinitis agudas, la cual evite los inconvenientes de los preparados ya conocidos, especialmente el resecaimiento y las irritaciones inflamatorias de las mucosas nasales.

Este problema se soluciona conforme al invento por medio de una preparación farmacéutica que, en combinación y en concentración fisiológica, contiene un agente simpatomimético adecuado para su administración tópica, con estructura de 2-imidazolina o, respectivamente, sus sales fisiológicamente inocuas (componente a) y pantotenol o, respectivamente, sus derivados, especialmente ésteres (componente b1) y/o ácido pantoténico o, respectivamente, sus sales fisiológicamente inocuas (componente b2).

Como pantotenol, se prefiere dexpantenol (alcohol D(+)-pantotenílico, D(+)-pantotenol).

Son conocidos el efecto antiinflamatorio y el incremento de la resistencia a las infecciones del dexpantenol (por ejemplo Weber, Deutsche Apotheker Zeitung 123, 1921 (1983)). El dexpantenol ya se encuentra también en el comercio en forma de una pomada nasal (Lista Roja 1995).

Sin embargo, no cabía esperar que una preparación farmacéutica, que contiene pantotenol o ácido pantoténico en combinación con α -simpatomiméticos con estructura de 2-imidazolina, fuera mucho más adecuada para el tratamiento de rinitis agudas que los conocidos monopreparados y que, en caso de su aplicación, por un efecto sinérgico, evitara un resecaimiento e irritaciones inflamatorias de las mucosas nasales.

Agentes simpatomiméticos con estructura de 2-imidazolina, adecuados para su administración tópica, son especialmente los de "nombres genéricos" oximetazolina, xilometazolina, tramazolina, tetrizolina y nafazolina, así como sus sales fisiológicamente inocuas (véase Erhart-Ruschig, Arzneimittel tomo 2, Therapeutika mit Wirkung auf das peri-phere Nervensystem, página 150, tabla 6).

El preparado de combinación conforme al in-

vento contiene pantotenol o ácido pantoténico, preferentemente en cantidades de 0,2 a 10 % en peso, especialmente 0,2 a 5 % en peso.

El agente simpatomimético puede estar presente en cantidades de 0,01 a 0,1 % en peso, preferentemente 0,01 a 0,05 % en peso. Especialmente se encuentra en la concentración de 0,05 % en peso para adultos y de 0,025 % en peso para niños.

La preparación conforme al invento contiene los componentes a) a b1) y/o b2), preferentemente en la relación 1:50 hasta 1:500.

Las preparaciones farmacéuticas pueden ser líquidas o espesas hasta semisólidas. Se pueden presentar, por ejemplo, como pomadas, cremas o geles para introducir en la nariz o como soluciones para instilar o pulverizar.

Como soportes para formas de administración líquidas son especialmente adecuados sistemas acuosos con o sin adición de glicerol, sorbita u otros polioles. Como sustancias de soporte para preparaciones farmacéuticas espesas o semisólidas tales como, por ejemplo, pomadas, cremas o geles son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos parafínicos, vaselinas, productos de lanolina y, en el caso de geles hidrófilos, otras sustancias fundamentales que incrementen la viscosidad, por ejemplo agua, glicerol o sorbita, utilizables farmacéuticamente, las cuales gelifican con sustancias expansivas adecuadas tales como, por ejemplo, ácido poliacrílico, derivados de celulosa, almidón o tragacanto.

Las preparaciones farmacéuticas, junto a los principios activos y sustancias de soporte y emulsionantes eventualmente presentes, pueden contener, además, otros adyuvantes y/o aditivos farmacéuticamente inocuos y compatibles con los principios activos tales como, por ejemplo, sustancias de carga, de expansión, aglutinantes, reticulantes, estabilizantes, colorantes, tampón y aromatizantes. Además, en las preparaciones pueden estar contenidos, en las concentraciones farmacéuticamente habituales, compuestos químicos con actividad microbiológica tales como, por ejemplo, sustancias conservantes o antisépticas para mejorar la estabilidad microbiana.

Aparte de esto, las preparaciones conformes al invento pueden contener también una o varias sustancias farmacológicamente activas. Especialmente, pueden estar contenidos, además, otros compuestos con efecto de ácido pantoténico en forma libre y/o en forma de derivados.

La obtención de las preparaciones conformes al invento tiene lugar por mezcladura o, respectivamente, disolución de las sustancias activas en la concentración farmacológicamente eficaz, de los adyuvantes y/o aditivos, así como de las eventualmente demás sustancias farmacológicamente activas, en el medio de transporte previsto.

Para determinar la calidad de eficacia sinérgica de las preparaciones conformes al invento, en ensayos se trató respectivamente un lado de la nariz con solución de hidrocloreto de xilometazolina o, respectivamente, de oximetazolina sola, y el otro lado de la nariz con una preparación conforme al invento en forma de una solución acuosa de hidrocloreto de xilometazolina o, respectivamente, oximetazolina y dexpantenol.

En estas series de ensayos, la continua rinos-

copia de los lados de la nariz tratados con la preparación conforme al invento dio como resultado una clara mejora clínica frente a los agentes simpatomiméticos solos. Además de ello, se mostró que, en el caso de la administración de la preparación conforme al invento, en comparación con el hidrocloreto de xilometazolina o, respectivamente, de oximetazolina solo, no pudo detectarse ningún efecto irritante ni desecamiento de la mucosa.

En el caso de la utilización de las preparaciones conformes al invento, en virtud del material de conocimientos científicos existentes hasta ahora sobre los principios activos individuales, no cabe esperar efectos secundarios agravantes. Igualmente, en los ensayos llevados a cabo hasta ahora no se pudieron observar efectos secundarios algunos.

En el dictamen de la Clínica Universitaria y Policlínica para Otorrinolaringología de Hamburg-Eppendorf, que forman parte de esta solicitud de patente, por medio de ensayos clínicos de administración a pacientes con rinitis, se confirma el efecto sinérgico pretendido con las preparaciones de combinación conformes al invento.

Los siguientes ejemplos de realización exponen la obtención de preparaciones líquidas y semisólidas conformes al invento, pero en ningún caso son limitativos. Con ayuda de los ejemplos, el experto medio en la materia puede observar cómo a través de variaciones de los parámetros individuales se puede adaptar la preparación conforme al invento a las respectivas condiciones, pero sin por ello apartarse del invento.

Ejemplo 1 (para adultos)

Para la preparación de 100 g de una solución acuosa transparente, en un recipiente de vidrio con dispositivo agitador se riegan 5 g de dexpan-
tenol con 90 g de agua purificada y la sustancia se disuelve por agitación a fondo hasta la transparencia. A la solución se añaden 0,02 g de cloruro de benzalconio como sustancia conservante e, igualmente, se disuelve bajo agitación. Después se añaden 0,05 g de hidrocloreto de oximetazolina, se completa con más agua hasta un peso final de 100,0 g y se agita homogéneamente. La solución se filtra eventualmente a través de un filtro de celulosa neutro, se envasan hasta 10 ó 20 ml en frascos de cuello estrecho de vidrio pardo, los cuales se pueden equipar arbitrariamente con una pipeta de goteo o una bomba de pulverización dosificadora.

Administración: aplicar una gota o, respectivamente, un toque de pulverización en cada fosa nasal 2 a 3 veces diarias, y aspirar.

Ejemplo 2 (para niños)

Para la preparación de 100 g de una solución acuosa transparente, en un recipiente de vidrio con dispositivo agitador se riegan 5 g de dexpan-
tenol con 90 g de agua purificada, y la sustancia se disuelve por agitación a fondo hasta la transparencia. A la solución se añaden 0,02 g de cloruro de benzalconio como sustancia conservante e, igualmente, se disuelve bajo agitación. Después se añaden 0,025 g de hidrocloreto de oximetazolina, se completa con más agua hasta un peso final de 100,0 g y se agita homogéneamente. La solución se filtra eventualmente a través de un fil-

tro de celulosa neutro, se envasan hasta 10 ó 20 ml en frascos de cuello estrecho de vidrio pardo, los cuales se pueden equipar arbitrariamente con una pipeta de goteo o una bomba de pulverización dosificadora.

Administración: aplicar una gota o, respectivamente, un toque de pulverización en cada fosa nasal 2 a 3 veces diarias, y aspirar.

Ejemplo 3

Para la preparación de 100 g de una solución acuosa transparente, tamponada, con efecto reforzado de ácido pantoténico, en un recipiente de vidrio con dispositivo agitador se riegan 7,5 g de dexpan-
tenol con 85 g de agua purificada y por agitación a fondo se disuelve hasta la transparencia. Para ajustar un valor estable del pH de 5,3, a la solución se añaden 0,756 g de dihidrógenofosfato de potasio y 0,024 g de monohidrógenofosfato de sodio dodecahidrato como sustancias tampón, así como 0,02 g de cloruro de benzalconio para la conservación, y se disuelven bajo agitación. La solución se mezcla con 0,05 g de hidrocloreto de oximetazolina, se completa con más agua hasta un peso final de 100,0 g y se agita homogéneamente. Se filtra eventualmente a través de un filtro de celulosa neutro. El líquido transparente, inodoro, se envasa hasta 10 ó 20 ml en frascos de cuello estrecho de vidrio pardo, los cuales se pueden equipar arbitrariamente con una pipeta de goteo o una bomba de pulverización dosificadora.

Administración: aplicar una gota o, respectivamente, un toque de pulverización en cada fosa nasal 2 a 3 veces diarias, y aspirar.

Ejemplo 4

Para la preparación de 100 g de una solución acuosa transparente, tamponada, con capacidad de adherencia incrementada, se riegan 5 g de dexpan-
tenol, así como 0,02 g de cloruro de benzalconio como conservante, con 80 g de agua purificada, en un recipiente de vidrio con dispositivo agitador, y se disuelven por agitación a fondo hasta la transparencia. Para ajustar un valor estable del pH de 5,3, a la solución se añaden 0,756 g de dihidrógenofosfato de potasio y 0,024 g de monohidrógenofosfato de sodio dodecahidrato y se disuelven bajo agitación. Para reducir la tensión superficial e incrementar la viscosidad se añaden, además, a la solución 0,5 g de solución de sorbita al 70 % y 0,5 g de glicerol al 85 %, y la mezcla se combina con 0,05 g de hidrocloreto de oximetazolina, y se completa con más agua hasta un peso final de 100,0 g. Finalmente, se agita homogéneamente hasta que esté exento de burbujas y, eventualmente, se filtra a través de un filtro de celulosa neutro. El líquido transparente, inodoro se envasa hasta 10 ó 20 ml en frascos de cuello estrecho de vidrio pardo, los cuales se pueden equipar arbitrariamente con una pipeta de goteo o una bomba de pulverización dosificadora.

Administración: aplicar una gota o, respectivamente, un toque de pulverización en cada fosa nasal 2 a 3 veces diarias, y aspirar.

Ejemplo 5

Para la preparación de 100 g de una solución según el Ejemplo 3, pero con efecto incrementado de ácido pantoténico, en un recipiente de vidrio con dispositivo agitador se riegan 10 g de dexpan-
tenol, así como 0,02 g de cloruro de benzalconio

como conservante, con 75 g de agua purificada, y se disuelven hasta la transparencia por agitación a fondo. Para reducir la tensión superficial e incrementar la viscosidad y la capacidad de adherencia se añaden, además, a la solución 0,5 g de solución de sorbita y 0,5 g de glicerol al 85% y la mezcla se combina con 0,05 g de hidrocloreto de oximetazolina, y se completa con más agua hasta un peso final de 100,0 g. Después, se agita homogéneamente hasta que esté exento de burbujas y, eventualmente, se filtra a través de un filtro de celulosa neutro. El líquido transparente, inodoro se envasa hasta 10 ó 20 ml en frascos de cuello estrecho de vidrio pardo, los cuales se pueden equipar arbitrariamente con una pipeta de goteo o una bomba de pulverización dosificadora.

Administración: aplicar una gota o, respectivamente, un toque de pulverización en cada fosa nasal 2 a 3 veces diarias, y aspirar.

Ejemplo 6

Para la preparación de 100 g de gel espeso, en un recipiente de vidrio cerrable se dejan expandir hasta obtener un sol 0,625 g de ácido poliacrílico en 50 g de agua purificada. Al cabo de aproximadamente 24 horas se incorporan bajo agitación intensa 0,1 g de solución de amoníaco al 10%, iniciándose la formación del gel. Acto seguido, en un segundo recipiente de vidrio se disuelven 5 g de dexpanthenol, así como 0,02 g de cloruro de benzalconio como sustancia conservante, en 40 g de agua purificada, y la solución transparente, nuevamente bajo intensa agitación, se incorpora lentamente al gel de poliacrilato. Finalmente, se mezcla con 0,05 g de hidrocloreto de oximetazolina, se completa con más agua hasta un peso final de 100,0 g, y el producto se agita hasta la homogeneidad. Se obtiene un gel espeso casi transparente, incoloro e inodoro, el cual se envasa en tubitos de 5 ó 10 g con aplicador de punta estirada.

Administración: Según necesidad, 2 a 3 veces al día introducir en las dos fosas nasales, lo más arriba posible, una pequeña porción de gel, y aspirar.

Ejemplo 7

Para la preparación de una pomada nasal cremosa para niños, en un recipiente de vidrio con varilla de agitación se disuelven en agua purificada hasta obtener 30,0 g, 0,025 g de hidrocloreto de oximetazolina y 5 g de dexpanthenol y, para la conservación, 0,02 g de cloruro de benzalconio. En una placa para trituración de pomada con pistilo, la solución acuosa de principio activo se amasa en 70 g de pomada de alcohol de lanolina y, bajo potente agitación, se emulsiona finamente. Se obtiene una pomada nasal blanca, blanda, que se envasa en tubitos de 5 ó 10 g con aplicador de punta estirada.

Administración: 2 a 3 veces al día introducir en cada una de las fosas nasales una pequeña porción de pomada, y aspirar después de su reblandecimiento por la temperatura corporal.

Ejemplo 8

Tratamiento de rinitis con una combinación de oximetazolina y dexpanthenol

La oximetazolina pertenece al grupo de los α -simpatomiméticos, los cuales, debido a sus propiedades vasoconstrictoras después de la adminis-

tración local para la descongestión de las mucosas nasales, se emplean terapéuticamente en el tratamiento de rinitis. Como consecuencia de un "efecto de rebote", puede conducir, después de repetidas administraciones de oximetazolina, a una rinitis medicamentosa con irritaciones inflamatorias de la mucosa nasal. Con ello, las múltiples posibilidades de aplicación terapéuticas de la oximetazolina se limitan ampliamente. Sorprendentemente, se encontró que, en el caso de la administración local sobre la mucosa nasal de dexpanthenol en combinación con oximetazolina, después de tiempos de tratamiento más cortos ya se pudo constatar un notable éxito clínico de curación.

Metodología

10 pacientes con rinitis fueron tratados tanto con espray nasal de oximetazolina (0,05%) como también con la combinación de espray nasal de dexpanthenol-oximetazolina (5,0 + 0,05%). En todos los pacientes se pudo reseñar claramente el efecto vasoconstrictor de la oximetazolina en cuanto a la mejora de la sintomatología de la congestión nasal. Notable y sorprendente fue la observación de que no se mencionara el efecto irritante procedente de la oximetazolina después de la administración de la combinación, de lo que resultó una mayor satisfacción del paciente. El efecto descongestionante de la nariz después del tratamiento con la combinación resultó ser, desde el punto de vista clínico, sensiblemente más claro de lo esperado. Esto se respaldó por el hecho de que el efecto clínico después del tratamiento con la combinación fue más duradero y, al mismo tiempo, se alcanzó un efecto claramente mejor. En base a estos resultados de un ensayo terapéutico, la terapia con la monosustancia se interrumpió frecuentemente al cabo de 3 a 7 días de terapia, para proseguir con la combinación, con un efecto clínico claramente mejor.

Consideraciones finales

Los resultados del ensayo terapéutico apuntan a un sinergismo de los efectos del vasoconstrictor oximetazolina y del dexpanthenol, el cual en el tratamiento de rinitis conduce a una impresionante mejora clínica, que sobrepasa claramente el alcance de los principios activos individuales.

Ejemplo 9

Tratamiento de rinitis con una combinación de xilometazolina y dexpanthenol

La xilometazolina pertenece al grupo de los α -simpatomiméticos, los cuales, debido a sus propiedades vasoconstrictoras, se emplean muchas veces terapéuticamente para la administración local en el caso de congestiones de las mucosas nasales en el marco del tratamiento de rinitis. Como consecuencia de un "efecto de rebote", después de repetida administración de xilometazolina, se puede producir una rinitis medicamentosa con irritaciones inflamatorias de la mucosa nasal, por lo que las múltiples posibilidades de aplicación terapéuticas de la xilometazolina se limitan ampliamente.

Sorprendentemente, se encontró que en el caso de la administración local de xilometazolina en combinación con dexpanthenol, después de tiempos de tratamiento más cortos ya se pudo constatar un éxito curativo de la mucosa nasal, clínicamente manifiesto, el cual era más notable

que en el caso de la administración local de xilometazolina sola.

Metodología

En el marco de la terapia de rinitis fueron tratados respectivamente 12 pacientes con un spray nasal de xilometazolina (0,05%) y, también, con una combinación de dexpantenol (5%) con xilometazolina (0,05%). En todos los pacientes se pudo reseñar una notable mejora de la congestión nasal, correspondiente al mecanismo de acción del efecto vasoconstrictor de la xilometazolina.

Notable y sorprendente fue la observación de que no apareció el efecto irritante procedente de la xilometazolina después de la administración de la combinación de xilometazolina con dexpantenol, de lo que resultó una mayor satisfacción del paciente. El efecto descongestionante de la nariz después del tratamiento con la combinación resultó ser, desde el punto de vista clínico, sensible-

mente más claro en comparación con el tratamiento con xilometazolina sola. Este inesperado efecto clínico se reforzó con el hecho de que el efecto después del tratamiento con la combinación fue más duradero y, al mismo tiempo, se alcanzó una mejor curación. En base a los resultados de un ensayo terapéutico, el tratamiento con xilometazolina sola se interrumpió frecuentemente al cabo de 3 a 7 días de terapia, para proseguir con la combinación de xilometazolina y dexpantenol, con un efecto clínico claramente mejor.

Consideraciones finales

Los ensayos clínicos confirman un inesperado sinergismo de los efectos de xilometazolina y dexpantenol, el cual, en el tratamiento de rinitis, conduce a una mejora clínica más notable, que sobrepasa claramente el alcance de los principios activos individuales.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica para el tratamiento tópico de rinitis agudas, la cual contiene, en combinación y en concentración fisiológica

a) un agente simpatomimético adecuado para la administración tópica, con estructura de 2-imidazolina, o sus sales fisiológicamente inocuas; y

b1) pantotenol o sus derivados, especialmente ésteres; y/o

b2) ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas.

2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el agente simpatomimético es hidrocloreuro de oximetazolina.

3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el agente simpatomimético es hidrocloreuro de xilometazolina.

4. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el pantotenol es D(+)-pantotenol (dexpantenol).

5. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene el agente simpatomimético a) en cantidades de 0,01 a 0,1 % en peso, preferentemente 0,01 a 0,05 % en peso.

6. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene los componentes b1) y/o b2) en cantidades de 0,2 a 10 % en peso, preferentemente 0,2 a 5 % en peso.

7. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene los componentes a) a b1) y/o b2) en la relación de 1 : 50 hasta 1 : 500.

8. Preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene soportes y aditivos habituales.

9. Utilización de la preparación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico de rinitis agudas.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
