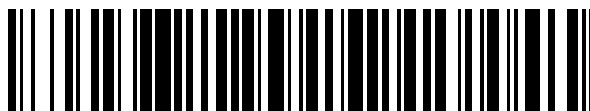


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 153**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09787835 .9**
96 Fecha de presentación: **06.08.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2320870**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2011**

54 Título: **Composición intranasal tópica utilizable en el caso de obstrucción nasal**

30 Prioridad:
07.08.2008 IT RM20080444

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.07.2012

73 Titular/es:
D.M.G. Italia Srl
Via Laurentina Km 26,700
00040 Pomezia (RM), IT

72 Inventor/es:
MERCURI, Luigi

74 Agente/Representante:
Morgades Manonelles, Juan Antonio

ES 2 384 153 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

Composición intranasal tópica utilizable en el caso de obstrucción nasal

5 La presente invención se refiere a una composición tópica intranasal que puede actuar contra una obstrucción nasal.

Se conoce que las obstrucciones nasales se pueden presentar de diversos modos, que a veces son difíciles de identificar y cuyas causas patogénicas se pretenden diagnosticar frecuentemente.

10 De hecho, el término "obstrucción nasal respiratoria" comprende en general todas aquellas situaciones que no permiten un flujo adecuado de aire a través de las vías respiratorias nasales y que pueden estar provocadas por alteraciones de las estructuras anatómicas (tabique nasal y cornetes) o por el aumento del espesor de las mucosas que recubren la superficie de las vías respiratorias nasales. A causa de una inflamación, tal como por ejemplo, una rinitis alérgica o una rinitis vasomotora, se crea una obstrucción para el paso del aire a través de la nariz, lo que
15 obliga a respirar por la boca, con los consiguientes ronquidos y apneas obstructivas del sueño.

En unas fosas nasales sanas, del mismo modo que en un aparato de aire acondicionado perfecto, el aire aspirado se filtra, se humedece y se calienta. El filtrado se realiza, en primer lugar mecánicamente, a través de los pelos y los cilios vibrátiles de la mucosa nasal y, a continuación, químicamente mediante la mucosa nasal que retiene,
20 incorporando los mismos ellos, el polvo y los microorganismos. Estos, tras verse sometidos a una verdadera acción bactericida realizada por la lisozima de la mucosa nasal, se impulsan hacia la faringe. El calentamiento del aire aspirado se realiza mediante el tejido vascular de la mucosa nasal, que garantiza automáticamente la regulación térmica de las fosas nasales. La mucosa nasal mantiene normalmente un estado de humedad en la superficie entera de la misma mediante una mucosidad clara; esta secreción fisiológica no aparece en el exterior (y de hecho una nariz sana no necesita sonarse), pero está sometida al ataque de bacterias y virus, cuya proliferación provoca la
25 secreción de una matriz adhesiva y protectora (biopelícula), lo que empeora aún más la obstrucción nasal.

Cuando la obstrucción nasal no se debe a una desviación del tabique o está provocada por poliposis nasal, se trata actualmente realizando un lavado nasal frecuente con soluciones fisiológicas, agua salada y/o agua termal para
30 arrastrar mecánicamente de la nariz las secreciones que se acumulan y para evitar y/o contrarrestar cualquier posible complicación infecciosa de origen bacteriano. En cualquier caso, el lavado no puede actuar efectivamente en la congestión y la inflamación de la mucosa, que a veces empeora la obstrucción y, por este motivo, el paciente tiende a recurrir, o incluso a hacer un uso indebido de los mismos, a fármacos tópicos basados en corticosteroides y simpaticomiméticos utilizados frecuentemente para la descongestión nasal, que, sin embargo, adolecen del
35 inconveniente de provocar reacciones adversas a un nivel local, causando incluso rinitis atrófica medicamentosa; además, dichos fármacos no se recomiendan para pacientes menores de doce años de edad a causa de los distintos informes sobre reacciones adversas a escala nacional e internacional.

Existe, por lo tanto, la necesidad de una composición mucosa intranasal que pueda humedecer, descongestionar y,
40 al mismo tiempo, evitar posibles complicaciones bacterianas que se pueda utilizar en pacientes menores de doce años sin originar reacciones adversas incluso con una utilización prolongada y frecuente de la misma con el tiempo.

Actualmente se ha descubierto sorprendentemente que una composición de uso tópico intranasal que contenga carboximetil- β -glucano y/o fosfoglucono con ácido 18 α - y/o β -glicirrético y lactoferrina puede humedecer las
45 mucosas desinflamando las mismas y contrarrestando la acumulación y la proliferación de las bacterias responsables de la obstrucción nasal.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición tópica que contiene carboximetil- β -glucano y/o fosfoglucono intranasales con ácido 18 α - y/o β -glicirrético, posiblemente salificados, y lactoferrina, útil en las
50 obstrucciones nasales.

Se conoce que el carboximetil- β -glucano y/o el fosfoglucono puede(n) lubricar y equilibrar inmunológicamente las mucosas, mejorando la movilidad mucociliar y reduciendo la hipertrofia de los cornetes (Passali D., Fiorella R., Campioni A., Villari G., Mora E., Passali GC., Passali FM., Frisanti A., Bellussi L., *Glucan solution spray vs saline in the treatment of chronic rhinosinusitis: a multi-centric double blind randomised clinical trial.* ("Aerosol con solución de glucano con respecto a una solución salina en el tratamiento de la rinosinusitis crónica: un ensayo clínico aleatorizado con doble ocultación realizado en múltiples centros") *Clin Ter.* Marzo - abril de 2007; 158 (2): 139-45; EP 1 337 260.
55

En lo que se refiere al ácido 18 α - y/o β -glicirrético, así como igualmente a sus sales utilizadas más habitualmente (de potasio, de amonio), los últimos estudios han demostrado que ejercen una actividad antiinflamatoria con una acción de fijación, enlazándose a una proteína proinflamatoria conocida como HMGB1 (G. Faraco, S. Fossati, M. E. Bianchi, et al., (2007) *High mobility group box 1 protein is released by neural cells upon different stresses and worsens ischemic neurodegeneration in vitro and in vivo* ("El grupo de alta movilidad de proteínas con la secuencia 1 lo liberan las neuronas con distintas tensiones y empeora la neurodegeneración isquémica in vitro e in vivo") - *Journal of Neurochemistry*, volumen 103 (número 2), 590-603).
60
65

Más en particular, el presente solicitante ha descubierto sorprendentemente que, de entre todas las sales, las sales de plata y glucamina del ácido 18 α - y/o β -glicirrético resultan particularmente eficaces en la prevención de la evolución de la flogosis de la mucosa correlacionada con la obstrucción nasal gracias a su capacidad de prevenir la absorción del ácido.

En la composición según la presente invención, se encuentra además la lactoferrina, que desempeña una actividad antibacteriana contra la biopelícula formada básicamente por las bacterias *Streptococcus*, *Stafilococcus* y *Pseudomonas*.

La lactoferrina es un quelante endógeno natural, implicado en numerosos mecanismos biológicos, que normalmente se encuentran en la leche materna, la leche de vaca, la saliva, las lágrimas y la bilis, y fija el hierro. Se trata de una proteína básica que pertenece a la familia de las ferritinas "no hemo", es decir, ferritinas sin el grupo hemo (un polipéptido que fija el hierro), que pueden enlazarse con el hierro a un pH neutro o alcalino y liberar el mismo a un pH ácido.

Dichas proteínas las sintetizan estructuras exocrinas particulares, tales como las células de las glándulas mamarias, y otras células secretoras, tales como las que secretan: lágrimas, sudor, bilis, líquido seminal y jugo pancreático. Se acumulan en los granulocitos y prácticamente las todas las glándulas de la clase mamíferos pueden de producir esta proteína. Su función es precisamente eliminar el hierro del tejido circundante en el que se encuentra. Actúa enlazándose con el hierro y absorbiendo el mismo, una sustancia que es fundamental para la nutrición de las bacterias; estas últimas, si carecen del cofactor, mueren. Este mecanismo ya se utiliza o explota actualmente en farmacología puesto que las bacterias, carentes de hierro, se ven obligadas a abandonar las colonias que con frecuencia tienden a formar, volviéndose de este modo más vulnerables al tratamiento farmacológico. De hecho, las biopelículas presentan una masa bacteriana suficiente para dejar sin efecto incluso los antibióticos más potentes: este hecho ha provocado el desarrollo de una técnica farmacológica de integración o asociación de antimetabolitos (antibióticos) con respecto a las lactoferrinas.

En la composición que constituye el objetivo de la presente invención, se encuentran posiblemente presentes además otras sustancias, tales como aceites esenciales, por ejemplo menta, eucaliptol, ciprés, lavanda y tomillo como descongestionantes, ya que pueden producir una sensación de desobstrucción.

Todas las sustancias citadas anteriormente se pueden encontrar presentes en distintas proporciones de peso y, más particularmente, tal como se presenta en la tabla siguiente.

Componentes	Cantidad
D-pantenol	0,5 - 8 g
Lactoferrina	0,1 - 3 g
Fosfoglucano y/o carboximetil- β -glucano	1 - 50 g
Sal del ácido 18 β -glicirrético	0,1 - 6 g
Sal bisódica del ácido edético	0,01 - 1 g
Sal sódica del N-hidroximetilglicinato	0,001 - 0,5 g
Clorobutanol	0,01 - 0,5 g
Aroma de eucaliptol natural	0,01 - 0,2 g
Aroma de ciprés	0,01 - 0,2 g
Tween 20	0,05 - 5 g
Fosfato sódico monobásico	0,01 - 0,5 g
Fosfato sódico dibásico	0,01 - 1 g
Hidróxido sódico	0,001 - 1 g
Agua desmineralizada	hasta 100 g

La composición según la presente invención se pueden preparar, obviamente, con técnicas conocidas en la tecnología farmacéutica y se puede administrar en las fosas nasales en forma de aerosol nasal o de gotas nasales y, en cualquier caso, en otras formas técnicas conocidas que puedan contrarrestar el efecto de los síntomas debidos a la obstrucción nasal, tales como, por ejemplo, el lavado y los ungüentos nasales.

Otro objetivo de la presente invención se refiere a la utilización de la composición tópica nasal que constituye el objetivo de la presente invención para el tratamiento de la obstrucción nasal y, en particular, para el tratamiento de la obstrucción con complicaciones bacterianas.

A continuación se proporciona un ejemplo no limitativo para proporcionar una mejor ilustración de la presente invención.

EJEMPLO

Forma farmacéutica: Aerosol nasal

5 Fórmula para 100 g:

Componentes	Cantidad
D-pantenol	3,5 g
Lactoferrina	0,5 g
Fosfoglucono	20 g
Glicirricinato dipotásico	2 g
Sal disódica del ácido edético	0,1 g
Microglicina 50	0,1 g
Clorobutanol	0,2 g
Aroma de eucaliptol natural	0,02 g
Aroma de ciprés	0,02 g
Tween 20	0,2 g
Fosfato sódico monobásico	0,15 g
Fosfato sódico dibásico	0,40 g
Hidróxido sódico	0,096 g
Agua desmineralizada	72,714 g

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *La presente lista de referencias citadas por el solicitante se presenta únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque la recopilación de las referencias se ha realizado muy cuidadosamente, no se pueden descartar errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patente citados en la descripción

- 10 • EP 1337260 A [0009]

Documentos que no corresponden a patentes citados en la descripción

- **Passali D. ; Fiorella R. ; Campioni A. ; Villari G. ; Mora E. ; Passali GC. ; Passali FM. ; Frisanti A. ; Bellussi L.** Glucan solution spray vs saline in the treatment of chronic rhinosinusitis: a multi-centric double blind randomised clinical trial. *Clin Ter.*, March 2007, vol. 158 (2), 139-45 [0009]
- **G. Faraco ; S. Fossati ; M. E. Bianchi et al.** High mobility group box 1 protein is released by neural cells upon different stresses and worsens ischemic neurodegeneration in vitro and in vivo. *Journal of Neurochemistry*, 2007, vol. 103 (2), 590-603 [0010]

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición tópica intranasal, **caracterizada porque** contiene carboximetil- β -glucano y/o fosfoglucono con ácido 18 α - y/o β -glicirrético, posiblemente salificados, y lactoferrina para la obstrucción nasal.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada porque** para 100 g de composición, el carboximetil- β -glucano y/o fosfoglucono se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 1 y 50 g, la sal del ácido 18 α - y o β -glicirrético se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 0,1 y 6 g, y la lactoferrina se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 0,1 y 3 g.
- 15 3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizada porque** se encuentran presentes uno o más aceites esenciales, seleccionados de entre menta, eucaliptol, ciprés, lavanda y tomillo, cada uno en una cantidad comprendida entre 0,01 y 0,2 g por 100 g de composición.
- 20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** el ácido 18 α - y/o β -glicirrético se encuentra en forma de sal de plata.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada porque** el ácido 18 α - y/o β -glicirrético se encuentra en forma de sal de glucamina.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** comprende para 100 g:

Componentes	Cantidad
D-pantenol	0,5 - 8 g
Lactoferrina	0,1 - 3 g
Fosfoglucono y/o carboximetil- β -glucano	1 - 50 g
Sal del ácido 18 β -glicirrético	0,1 - 6 g
Sal bisódica del ácido edético	0,01 - 1 g
Sal sódica del N-hidroximetilglicinato	0,001 - 0,5 g
Clorobutanol	0,01 - 0,5 g
Aroma de eucaliptol natural	0,01 - 0,2 g
Aroma de ciprés	0,01 - 0,2 g
Tween 20	0,05 - 5 g
Fosfato sódico monobásico	0,01 - 0,5 g
Fosfato sódico dibásico	0,01 - 1 g
Hidróxido sódico	0,001 - 1 g
Agua desmineralizada	hasta 100 g

- 25 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada porque** se encuentra en forma de aerosol nasal.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** se encuentra en forma de gotas nasales.
- 30 9. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento tópico intranasal en el tratamiento de la obstrucción nasal, particularmente en el tratamiento de la obstrucción nasal con complicaciones bacterianas.