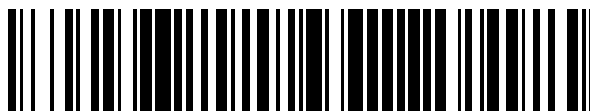


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 957**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 31/58** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2005 E 10003076 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2201936**

54 Título: **Procedimiento de tratamiento de rinosinusitis aguda**

30 Prioridad:

**21.01.2004 US 537830 P**

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

**28.10.2013**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**BLOOM, MELVYN;  
DANZIG, MELVYN;  
ROHANE, PATRICIA y  
STAUDINGER, HERIBERT W.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 426 957 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

Procedimiento de tratamiento de rinosinusitis aguda

**Antecedentes de la invención**

Prácticamente todo el mundo está afectado ocasionalmente por infecciones respiratorias agudas de las vías respiratorias superiores, alergia aguda o crónica, eritemas en la nariz y/o rinosinusitis no alérgica aguda o crónica. Habitualmente las personas aquejadas por dichas afecciones sufren molestias e incomodidades. Todos estos trastornos se caracterizan por una intensa inflamación de las membranas nasales. Una serie de síntomas que, al menos en parte, contribuyen a las molestias e incomodidades asociadas al resfriado común u otros síntomas de rinosinusitis incluyen a menudo uno o más de los siguientes: congestión nasal, exudado retrorrenal, sentido del olfato reducido, oídos tapados, dolor de cabeza, dolor de garganta, malestar, dolores musculares y articulares, fatiga, tos, congestión torácica, fiebre, escalofríos y molestias gastrointestinales. Se ha realizado una considerable investigación durante años dirigida a reducir la incidencia y duración de los síntomas asociados a alergias y resfriados comunes, y a suprimir o eliminar sus síntomas acompañantes.

La causa más común de rinosinusitis aguda es un resfriado vírico o gripe que infecta el tracto respiratorio superior y causa obstrucción. Esta obstrucción crea a menudo un entorno que es hospitalario para las bacterias. La rinosinusitis bacteriana sigue habitualmente a una infección vírica o rinitis alérgica. La terapia antibacteriana es el tratamiento estándar para rinosinusitis aguda, a pesar del hecho de que la inflamación está causada habitualmente por patógenos víricos. Normalmente se usan amoxicilina u otros antibióticos como terapia de primera línea para rinosinusitis aguda.

La terapia complementaria para rinosinusitis aguda extrahospitalaria incluye descongestivos orales, supresores de tos, antihistamínicos y agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos suministrados por vía oral o tópica. En un estudio, un pulverizador nasal de furoato de mometasona, como tratamiento complementario con un antibiótico oral, mejoró significativamente los síntomas de rinosinusitis. Nayak, *et al.*, Ann. All. Asthma Immunol. Sep de 2002; 89(3): 271-8; véase también Charous *et al.*, J. All. Clin. Immunology, (105) S210 (2000).

Debido a las causas complejas y diversas de la rinosinusitis aguda, existe la necesidad de procedimientos nuevos y mejorados de tratamiento de esta enfermedad.

**Sumario de la invención**

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición para uso en el tratamiento de rinosinusitis aguda de las vías aéreas superiores en pacientes aquejados de dicha enfermedad sin la administración concomitante de un antibiótico, composición que es para administrarse dos veces al día en las superficies de dichas vías de dichos pacientes en una cantidad de partículas aerosolizadas de furoato de mometasona eficaz para tratar dicha enfermedad.

El corticosteroide en la composición puede formularse para administración en forma de una suspensión acuosa. Como alternativa, el corticosteroide en la composición puede formularse para administrar en forma de un polvo seco. En una realización, el furoato de mometasona en la composición es furoato de mometasona monohidratado. En una realización adicional, la composición es una suspensión acuosa de furoato de mometasona monohidratado y la cantidad para administrar es de 200 µg.

**Descripción detallada de la invención**

El furoato de mometasona es un corticosteroide aprobado para uso tópico dermatológico para tratar manifestaciones inflamatorias y/o pruríticas de dermatosis sensibles a corticosteroides. El compuesto puede prepararse de acuerdo con los procedimientos dados a conocer en la patentes de EE.UU. nº 4.472.393, 4.731.447, 4.873.335, 5.837.699 y 6.127.353. La mometasona es un esteroide activo por vía tópica que no está fácilmente biodisponible y proporcionaría una ventaja terapéutica frente a otros corticosteroides activos por vía tópica que están más biodisponibles sistémicamente, y sería también superior a cualquier corticosteroide administrado por vía oral mediante la ingestión oral de, por ejemplo, una solución, comprimido o cápsula. Está comercialmente disponible como pulverizador para administración intranasal con el nombre Nasonex®. El uso de mometasona para el tratamiento de las vías respiratorias y enfermedades pulmonares se da a conocer en las patentes de EE.UU. nº 6.677.323, 6.677.322, 6.365.581, 6.187.765, 6.068.832, 6.057.307, 5.889.015, 5.837.699 y 5.474.759.

Aunque los corticosteroides han sido eficaces para tratar enfermedades de las vías respiratorias tales como asma, dicho tratamiento con corticosteroides puede causar a menudo efectos secundarios sistémicos tales como la supresión de la función del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal ("HPA") al reducir la producción de corticotropina (ACTH), que a su vez conduce a una secreción de cortisol reducida por la glándula suprarrenal.

El furoato de mometasona exhibe efectos antiinflamatorios superiores para tratar enfermedades de las vías respiratorias tales como rinitis alérgica al actuar sobre las superficies de las vías respiratorias superiores teniendo un efecto sistémico sustancialmente mínimo. La minimización sustancial del efecto sistémico del furoato de

mometasona administrado por vía intranasal se ha medido mediante análisis del perfil metabólico por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de la radiactividad plasmática de furoato de mometasona, su metabolismo de primer paso hepático sustancialmente completo (>98%) y una reducción mínima de los niveles de secreción de cortisol.

- 5 El término "índice terapéutico", como se usa en la presente memoria, significa la relación de eficacia local a seguridad sistémica. La seguridad sistémica de dichos corticosteroides se mide habitualmente mediante la función del eje HPA, otras medidas del efecto sistémico incluyen, por ejemplo, medidas de supresión del crecimiento, densidad ósea y grosor de la piel.

- 10 Además del soberbio perfil de seguridad exhibido por el furoato de mometasona administrado a pacientes con rinosinusitis aguda de acuerdo con la presente invención, el furoato de mometasona exhibe también un nivel inesperadamente más alto de eficacia en el tratamiento de rinosinusitis aguda o rinitis de lo que sugería el soberbio perfil de seguridad.

- 15 Los dispositivos encontrados útiles para proporcionar cantidades biodisponibles medidas sustancialmente no sistémicas de furoato de mometasona aerosolizado o composiciones farmacéuticas aerosolizadas del mismo para suministrar a las vías respiratorias superiores y pulmones mediante inhalación oral o por vía intranasal por inhalación incluyen inhaladores de dosis medida ("MDI") a presión que suministran partículas aerosolizadas suspendidas en propulsores de clorofluorocarburo tales como CFC-11, CFC-12, o no clorofluorocarburos o propulsores alternativos tales como fluorocarburos, HFC-134A o HFC-227 con o sin tensioactivos y agentes de formación de puente adecuados; inhaladores de polvo seco activados por la respiración o suministrados por aire o gas a presión tales como el inhalador de polvo seco dado a conocer en la solicitud de patente internacional de Schering Corporation N°. PCT/US92/05225, publicada el 7 de enero de 1993, así como TURBUHALER® (disponible en Astra Pharmaceutical Products, Inc.) o ROTAHALER® (disponible en Allen & Hanburys), que pueden usarse para suministrar un furoato de mometasona aerosolizado en forma de un polvo finalmente molido en agregados grandes solo o en combinación con algún vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, lactosa; y nebulizadores. La inhalación de fármacos aerosolizados mediante el uso de nebulizadores e inhaladores de dosis medida tales como los usados para suministrar el aerosol de inhalación Nasonex® (disponible en Schering Corporation, Kenilworth, N.J.) se da a conocer en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co. Easton, Pa., 15ª Ed., capítulo 99, páginas 1910-1912.

- 30 El furoato de mometasona puede administrarse también en cantidades medidas específicas en forma de una suspensión acuosa mediante el uso de un frasco pulverizador de bombeo tal como los frascos usados para suministrar el pulverizador nasal NASONEX®, así como el frasco pulverizador dado a conocer en el depósito de diseño industrial de Schering Corporation DM/026304, registrado en la Unión de la Haya el 1 de junio de 1993 (cada uno disponible en Schering Corporation). Las composiciones de suspensión acuosa de la presente invención pueden prepararse mezclando furoato de mometasona (que puede estar en forma de furoato de mometasona monohidratado) con agua y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Véase la solicitud internacional n° PCT/US91/06249, especialmente los ejemplos 1-5, para la preparación de furoato de mometasona monohidratado y suspensiones acuosas que contienen el mismo.

- 40 Las suspensiones acuosas de la invención pueden contener de aproximadamente 0,01 a 10,0 mg, preferiblemente de 0,1 a 10,0 mg de furoato de mometasona monohidratado por gramo de suspensión. Las composiciones de suspensión acuosa según la presente invención pueden contener, entre otros, agua, auxiliares y/o uno o más excipientes tales como: agentes de suspensión, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa; humectantes, por ejemplo glicerina y propilenglicol; ácidos, bases o sustancias tampón para ajustar el pH, por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico, fosfato de sodio así como mezclas de tampones citrato y fosfato; tensioactivos, por ejemplo, polisorbato 80 y conservantes antimicrobianos, por ejemplo, cloruro de benzalconio, alcohol feniletílico y sorbato de potasio. El pulverizador puede estar perfumado o no perfumado.

- 45 Basándose en el criterio del facultativo a cargo, la cantidad de furoato de mometasona administrada y la pauta de tratamiento usado dependerán, por supuesto, de la edad, sexo e historial médico del paciente que se esté tratando, de la gravedad de la afección específica y de la tolerancia del paciente a la pauta de tratamiento como se prueba por la toxicidad local (por ejemplo, irritación y/o hemorragia nasal) y por los efectos secundarios sistémicos (por ejemplo, nivel de cortisol). El cortisol (al que se hace referencia también como hidrocortisona) es el glucocorticosteroide natural principal elaborado por la corteza suprarrenal.

- 50 Para el tratamiento de rinosinusitis aguda, la cantidad biodisponible sustancialmente no sistémica de furoato de mometasona que puede administrarse en forma de suspensión acuosa o polvo seco está en el intervalo de aproximadamente 10 a 5000 µg ("µg")/día, de 10 a 4000 µg/día, de 10 a 2000 µg/día, de 25 a 1000 µg/día, de 25 a 400 µg/día, de 25 a 200 µg/día, de 25 a 100 µg/día o de 25 a 50 µg/día en dosis única o divididas.

En el tratamiento de rinitis alérgica y no alérgica, la suspensión acuosa de furoato de mometasona puede administrarse por vía intranasal insertando un dispositivo apropiado (tal como el frasco pulverizador de bombeo usado para suministrar el pulverizador nasal NASONEX AQ®, así como el frasco pulverizador dado a conocer en el

depósito de diseño industrial de Schering Corporation DM/026304 registrado el 1 de junio de 1993) en cada fosa nasal. El fármaco activo se expulsa entonces (dispositivo pulverizador nasal) o puede inhalarse por vía nasal (aspirarse) en forma de polvo. La eficacia se valora generalmente con doble anonimato mediante una reducción de los síntomas nasales (por ejemplo, estornudos, picor, congestión y exudado). Pueden usarse otras medidas objetivas (por ejemplo, flujo nasal máximo y resistencia) como índices de eficacia suplementarios.

Pueden usarse los siguientes intervalos de dosificación de furoato de mometasona: (1) para inhaladores de dosis medida con CFC estándar o propulsor alternativo, de aproximadamente 10 a 5000 µg/día, o de 10 a 4000 µg/día, o de 10 a 2000 µg/día, o de 50 a 1000 µg/día, o de 25 a 100 µg/día, o de 25 a 400 µg/día, o de 25 a 200 µg/día, o de 25 a 50 µg/día; (2) para el inhalador de polvo seco, aproximadamente 10-5000 µg/día, o 10-4000 µg/día, o 10-2000 µg/día, o 25-1000 µg/día, o 25-400 µg/día, o 25-200 µg/día, o 50-200 µg/día, o 25-50 µg/día de furoato de mometasona anhidro; típicamente la unidad inhaladora de dosis medida contendrá 120 dosis; (3) para suspensión acuosa para inhalación, la dosificación preferida está en el intervalo de 25 a 800 µg/100 µl y las dosificaciones son de dosis divididas de 25, 50, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300, 400, 500 y 800 µg/100 µl de furoato de mometasona. La suspensión acuosa de furoato de mometasona se ha encontrado que es segura y eficaz en el tratamiento de rinitis alérgica, por ejemplo rinitis alérgica estacional, de 25 µg hasta 1600 µg administrados una vez al día; el intervalo de dosificación preferido es de 25-800 µg al día, aunque no se encuentra típicamente una mejora en el tratamiento por encima de 400 µg al día. Las dosificaciones más preferidas son de 25, 50 y 100 µg administrados dos veces a cada fosa nasal una vez al día para una dosis total de una vez al día de 100, 200 y 400 µg. Típicamente, pueden disponerse 2-4 suspensiones de furoato de mometasona monohidratado en un envase nebulizador de plástico y el paciente inhalará durante 2-10 minutos. La dosificación total dispuesta en dicho envase será del orden de 300-3000 µg.

En un aspecto preferido de esta invención, el furoato de mometasona anhidro puede mezclarse con un excipiente seco, por ejemplo lactosa seca, para uso en el inhalador de polvo seco. La relación de furoato de mometasona:lactosa seca varía ampliamente de 1:19 a 1:0, y preferiblemente es de 1:19 a 1:4. Típicamente, el intervalo de dosificación de furoato de mometasona anhidro adecuado es de 25 a 600 µg administrados una vez al día. Las dosificaciones de furoato de mometasona preferidas para mezcla con lactosa seca son de 25, 100, 200 y 250 µg que se administran en uno a tres ráfagas al día. La dosis combinada preferida de furoato de mometasona:lactosa es de 500 µg por cada dosis. Por ejemplo, para la relación 1:19 preferida, se mezclan 25 µg de furoato de mometasona anhidro con 475 µg de lactosa anhidra, y para la relación 1:4 preferida, se mezclan 100 µg de furoato de mometasona anhidro con 400 µg de lactosa anhidra, produciendo una dosis de 500 µg de mezcla de furoato de mometasona:lactosa.

Para cualquier vía de administración, pueden usarse dosis divididas. Por ejemplo, cuando se usa un inhalador de dosis medida para el suministro.

Cuando se usa un envase nebulizador para el suministro de, por ejemplo, 200 µg al día de una suspensión acuosa de furoato de mometasona, se usarían normalmente dos apretones de 50 µg en cada fosa nasal para suministrar el fármaco.

La invención se describirá adicionalmente con respecto al siguiente ejemplo.

### **Ejemplo 1**

Se llevó a cabo un estudio de fase 2, de búsqueda de dosis, de doble anonimato, con doble simulación, aleatorizado, multicéntrico y multinacional con 4 grupos paralelos. Había tres pautas de tratamiento: Se administró pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg una vez al día; se administró también pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg dos veces al día y se administró amoxicilina de 500 mg tres veces al día. Se administraron los tres frente a placebo. Se administraron las pautas a sujetos de 12 años de edad o mayores con rinosinusitis aguda que se diagnosticó inicialmente con síntomas presentes durante 7 días o más a 28 días o menos. Se incluyeron sujetos con una puntuación sintomática principal (suma de síntomas: dolor facial, rinorrea, exudado retronal, dolor de cabeza sinusal, congestión nasal, cada uno puntuado de 0: nada a 3: grave) mayor o igual a 5 y menor o igual a 12 en el valor de referencia, con 3 o menos síntomas puntuados como graves. Se excluyeron del estudio los sujetos con presunta rinosinusitis bacteriana en presencia de fiebre de 38,3°C o más, dolor facial/dolor de muelas unilateral grave persistente, hinchazón facial orbital o periorbital, implicación dental y/o empeoramiento de síntomas después de una mejora inicial.

La variable de eficacia primaria del estudio fue la puntuación sintomática principal (promediada diariamente para valoraciones AM y PM durante 15 días de tratamiento). Se siguieron los sujetos durante 14 días adicionales para valorar la posible recidiva.

Se obtuvieron los siguientes resultados.

| Número de sujetos   | Pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg una vez al día | Pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg dos veces al día | Amoxicilina | Placebo | Total |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|-------|
| Fase de tratamiento | 243                                                                  | 235                                                                    | 251         | 252     | 981   |
| Fase de seguimiento | 235                                                                  | 230                                                                    | 245         | 241     | 951   |

Un 65% de los sujetos eran mujeres, un 42% blancas, de 12 a 76 años de edad. Para la puntuación sintomática principal, el pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg dos veces al día mostró una eficacia superior frente al placebo ( $p < 0,001$ ) y frente a la amoxicilina ( $p = 0,002$ ). El pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg una vez al día mostró una eficacia superior frente al placebo ( $p = 0,018$ ), pero no frente a la amoxicilina. La amoxicilina no era diferente del placebo ( $p = 0,275$ ). El pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg dos veces al día demostró una mejora de las puntuaciones sintomáticas frente al placebo a partir del día 2 ( $p \leq 0,037$ ) y frente a la amoxicilina a partir del día 4 ( $p \leq 0,012$ ). El tratamiento falló en más sujetos tratados con placebo ( $n = 27$ ) que con pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg dos veces al día ( $n = 11$ ) ( $p = 0,017$ ). De los 951 sujetos que entraron en la fase de seguimiento, 63 sujetos experimentaron recidiva de síntomas sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. La tasa de recidiva era casi idéntica entre pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg dos veces al día, placebo y amoxicilina (7, 7 y 8%, respectivamente). La respuesta terapéutica en el criterio de valoración era mejor con pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg dos veces al día que con placebo ( $p = 0,001$ ) o con amoxicilina ( $p = 0,013$ ).

155 de los sujetos (15,8%) experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento mayoritariamente de gravedad leve a moderada sin diferencias entre grupos. La epistaxis era el evento adverso más común (3,2%-5,1%) seguido de dolor de cabeza (1,2%-3,6%).

En conclusión, el pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg dos veces al día demostró una eficacia superior frente a placebo y amoxicilina en el tratamiento de rinosinusitis aguda extrahospitalaria diagnosticada clínicamente, mientras que la amoxicilina no es diferente del placebo. El pulverizador nasal de furoato de mometasona de 200 µg dos veces al día demostró mejoras en el alivio de síntomas frente a placebo y amoxicilina tan pronto como el día 2 y el día 4, respectivamente. Durante la fase de seguimiento, las tasas de recidiva fueron similares entre los grupos de tratamiento. Los eventos adversos reseñados fueron de leves a moderados, de baja incidencia y con tasas similares entre los grupos.

Se apreciará por un especialista en la materia que pueden usarse otros corticosteroides dentro del alcance de la presente invención. Otros corticosteroides para uso en la presente invención incluyen, sin limitación, butoxicart, rofleponida, budesonida, deflazacort, ciclesonida, fluticasona, beclometasona, loteprednol o triamcinolona. Por ejemplo, cuando el corticosteroide es fluticasona, puede administrarse a la dosis de 2 pulverizaciones de 50 µg de propionato de fluticasona en cada fosa nasal una vez al día. Como alternativa, puede administrarse la dosis de fluticasona con 1 pulverización de 50 µg de propionato de fluticasona en cada fosa nasal una vez al día. Cuando el corticosteroide es triamcinolona, puede administrarse a una dosis de triamcinolona de 220 µg al día en forma de dos pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día. Como alternativa, puede administrarse a una dosis de 110 µg al día en forma de una pulverización en cada fosa nasal una vez al día. Cuando el corticosteroide es budesonida, la dosis administrada de budesonida puede ser de 64 µg al día administrada en forma de una pulverización por fosa nasal de 32 µg una vez al día.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para uso en el tratamiento de rinosinusitis aguda de las vías respiratorias superiores en pacientes aquejados de dicha enfermedad sin la administración concomitante de un antibiótico, composición que es para administrarse dos veces al día en las superficies de dichas vías de dichos pacientes en una cantidad de partículas aerosolizadas de furoato de mometasona eficaz para tratar dicha enfermedad.
2. La composición para uso en el tratamiento de rinosinusitis aguda de la reivindicación 1, en la que el corticosteroide en la composición está formulado para administrar en forma de una suspensión acuosa.
3. La composición para uso en el tratamiento de rinosinusitis aguda de la reivindicación 1, en la que el corticosteroide en la composición está formulado para administrar en forma de un polvo seco.
4. La composición para uso en el tratamiento de rinosinusitis aguda de la reivindicación 1, en la que el furoato de mometasona es furoato de mometasona monohidratado.
5. La composición para uso en el tratamiento de rinosinusitis aguda de la reivindicación 1, siendo la composición una suspensión acuosa de furoato de mometasona monohidratado y siendo la cantidad para administrar 200 µg.