

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 690**

21 Número de solicitud: 201231076

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/728** (2006.01)

**A61K 33/14** (2006.01)

**A61K 31/047** (2006.01)

**A61P 11/12** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**10.07.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**13.01.2014**

71 Solicitantes:

**EUPHARMA S.R.L. (100.0%)**  
**Piazza del Duomo, 8**  
**40026 40026 Imola IT**

72 Inventor/es:

**PATTINI, Patrizia**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

54 Título: **Formulaciones inhalatorias en forma de soluciones o de polvos secos, para la eliminación de las secreciones mucosas del aparato respiratorio**

57 Resumen:

Se describen formulaciones inhalatorias en forma de disoluciones hipertónicas o de polvos secos exentos de conservantes o excipientes que contienen un agente de osmolaridad elegido entre NaCl o manitol y ácido hialurónico de PM 300.000 – 350.000 obtenido por fermentación de la cepa bacteriana *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico.

ES 2 437 690 A1

**DESCRIPCIÓN**

Formulaciones inhalatorias en forma de soluciones o de polvos secos, para la eliminación de las secreciones mucosas del aparato respiratorio.

5 La presente invención se refiere a formulaciones para inhalación en forma de disoluciones hipertónicas o de polvos secos que contienen un agente de osmolaridad y ácido hialurónico de PM 300.000 – 350.000 obtenido por fermentación de la cepa bacteriana *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico o sus sales.

10 **Estado de la técnica**

El aclaramiento mucociliar es seguramente el principal sistema de protección de las vías respiratorias. La mucosidad debe así tener características ideales para poder desarrollar por completo su importante función de “atrapamiento” de las sustancias extrañas que se introduzcan en las vías respiratorias.

15 En diferentes patologías del aparato respiratorio el estancamiento de las secreciones en las vías respiratorias y su consiguiente deshidratación determina la instauración de condiciones favorables a la colonización bacteriana y por tanto a la evolución a peor de la patología en ese lugar. La eliminación de las secreciones de mucosidad purulenta representa un objetivo farmacológico de principal importancia.

20 En diversas enfermedades genéticas, tal como por ejemplo en la fibrosis quística o en el síndrome de Kartagener, este estancamiento de mucosidad deshidratada en las vías respiratorias determina un rápido deterioro de la función pulmonar, deterioro que puede conducir a una muerte precoz. En otras patologías, como por ejemplo en la BPCO, el estancamiento de las secreciones y la consiguiente obstrucción bronquial se produce en una edad más avanzada, pero en cualquier caso puede comprometer gravemente la función respiratoria.

25 También en las patologías agudas de origen viral, tal como una gripe insignificante, el estancamiento de las secreciones mucosas es frecuentemente responsable de la evolución negativa del cuadro respiratorio.

30 Diversos fármacos mucolíticos, con mecanismo mucolítico, se emplean desde hace años. Tales fármacos actúan despolimerizando la mucina, gracias a la presencia de grupos SH, reduciendo así la viscosidad de las secreciones.

Otras moléculas actúan como mucocinéticos incrementando el volumen de fluido en las vías respiratorias y por tanto induciendo la tos, facilitando con ello la separación de la mucosidad de las vías respiratorias.

35 Por último, se emplean también desde hace años principios activos como bromhexina y ambroxol, que estimulan la producción de tensioactivo y facilitan por tanto el desplazamiento de la mucosidad en las vías respiratorias.

40 Estos fármacos mucoactivos tienen una eficacia aún limitada frente a cuadros de obstrucción de entidad moderada y de evolución aguda, pero son poco eficaces en las enfermedades en las que la obstrucción bronquial es más severa y sobre todo crónica.

45 En la fibrosis quística, el fallo de funcionamiento de la proteína del canal CFTR, asignada al intercambio iónico de Na y cloro entre la célula y el entorno extracelular, determina una reducción de la capa de líquido periciliar que reviste la mucosa respiratoria. Esta capa líquida superficial, mantenida constante respecto al agua que entra y sale de la célula siguiendo el flujo de los iones de Na y Cl, es normalmente de aproximadamente 10  $\mu$ M.

50 Esta capa acuosa superficial permite que los cilios del epitelio se muevan completamente sumergidos en la capa de líquido periciliar y desarrollen de ese modo plenamente el cometido de eliminar las secreciones y todo lo que haya sido atrapado por los mismos para la eliminación. En los sujetos afectados por FQ, la capa de líquido periciliar se reduce en más del 50% llegando a ser de 4  $\mu$ M, de modo que esta reducción de volumen reduce la capacidad de los cilios de moverse adecuadamente y por tanto reduce, si no llega a anular, el transporte mucociliar.

55 A causa de la reducción del aclaramiento mucociliar, existe un atascamiento de la mucosidad en las vías respiratorias a consecuencia de la deshidratación, una colonización bacteriana y un desarrollo de las condiciones ideales para una colonización crónica por parte de la flora patógena, sobre todo la Gram-.

60 La activación consiguiente del sistema inmunitario y la imposibilidad de erradicar la infección bacteriana, conducen a un proceso inflamatorio a cargo de las vías respiratorias y a la pérdida progresiva de la función respiratoria.

En otras patologías genéticas, por ejemplo la DCP, las causas que conducen al déficit de aclaramiento pueden ser diversas, pero el resultado no es distinto al de la FQ, la inflamación e infección crónica.

65 De hecho, la evolución de la FQ, así como la de la DCP y de la patología crónico-obstruktiva (BPCO), está caracterizada por un marcado proceso inflamatorio que acompaña al cuadro infeccioso. En la práctica, en estas

patologías se instaura un círculo vicioso conocido como obstrucción – infección – inflamación, ciclo vicioso en el que no está todavía bien claro cuál puede ser la secuencia exacta y en cuál se produce de forma clara la progresiva autoalimentación.

- 5 Desde hace no muchos años, la terapia sistémica ha ido acompañada de la terapia de aerosoles por ejemplo con antibióticos tales como tobramicina, colimicina, ciprofloxacina, aztreonam y con mucoactivos tales como, por ejemplo, dornasa alfa, una enzima capaz de fragmentar el ADN contenido en la mucosidad reduciendo así la viscosidad.
- 10 La ventaja de esa vía de administración es la de alcanzar el sitio de interés reduciendo la participación sistémica, hecho importante considerando la cronicidad del tratamiento y la toxicidad intrínseca de muchos de los fármacos utilizados.
- 15 Todas las moléculas empleadas por vía inhalatoria tienen potencialmente riesgos por dos motivos: pueden favorecer la aparición de broncoespasmo, y pueden ser irritantes para las vías respiratorias y por tanto inducir riesgos de minar el alcance de su acción farmacológica, agravando el cuadro inflamatorio pulmonar. Ese riesgo no está solamente ligado al principio activo solamente, sino también a la formulación en sí misma, a sus características físico-químicas, así como a la presencia de posibles excipientes.
- 20 La formulación suministrable por medio de aerosoles debe ser estéril para evitar el riesgo de transportar patógenos potenciales en las vías respiratorias, debe tener un intervalo preciso de pH, de osmolaridad, y debe dar lugar a partículas de diámetro aerodinámico medio inferior a 6 micras para que puedan alcanzar las vías respiratorias periféricas.
- 25 Entre los tratamientos más eficaces para facilitar la secreción de las vías respiratorias y utilizados desde hace tiempo, se ha recurrido a soluciones o polvos secos de acción osmótica, tales como soluciones hipertónicas salinas o manitol. El principio de funcionamiento de estos tratamientos está ligado a su capacidad de extraer agua en las vías respiratorias favoreciendo la reposición de una película acuosa superficial con la consiguiente recuperación del aclaramiento mucociliar.
- 30 El tratamiento con soluciones o polvos de acción osmótica es particularmente eficaz concretamente en patologías tales como la FQ y la DCP, que se caracterizan por una marcada obstrucción bronquial debida a un restablecimiento del aclaramiento. En estos sujetos, la alta concentración iónica de NaCl o la alta concentración de manitol, puede ejercitar la presión osmótica con el tiempo dado que no resulta eliminada por el aclaramiento mucociliar, al igual que
- 35 en un sujeto normal, o bien como ocurre en un sujeto afectado por una ralentización mucociliar de menor entidad, por ejemplo bronquitis obstructiva crónica.
- 40 Soluciones del 3 al 9% de NaCl para su nebulización mediante un nebulizador de chorro o de malla, se utilizan desde hace tiempo para hidratar las vías respiratorias, mejorar el aclaramiento ciliar y por tanto facilitar la eliminación de las secreciones mucopurulentas. Más recientemente, se han propuesto formulaciones en polvo seco para ser inhaladas, a base de manitol. La ventaja de estas formulaciones en polvo seco consiste en que reducen el tiempo necesario para la inhalación y potencialmente pueden mejorar el cumplimiento del tratamiento, especialmente en pacientes en los que la terapia debe ser prolongada.
- 45 La inhalación de soluciones hiperosmolares de NaCl, así como la inhalación de NaCl en polvo seco o la inhalación de manitol en polvo seco, determinan con facilidad una obstrucción bronquial, una irritación de la garganta y tos también de importancia considerable, efectos que reducen la posibilidad de alcanzar las vías respiratorias en profundidad, reducen la fracción respirable de producto a causa de la alteración de los flujos aéreos respiratorios y la consiguiente reducción de la eficacia del tratamiento.
- 50 Se debe señalar además que el sabor de la solución salina hiperosmolar y la aceptabilidad de la inhalación de los polvos secos de NaCl y de manitol resultan un tanto limitados por los efectos irritantes y broncoconstrictores inducidos por la inhalación, con lo que más del 30% de los pacientes abandona el tratamiento precozmente.
- 55 De hecho, un elevado número de pacientes no se arriesga a llevar a cabo con regularidad el tratamiento por los efectos indeseados que acompañan a la nebulización de soluciones hipertónicas salinas o de polvos secos de agentes osmóticos.
- 60 La utilización de excipientes y de conservantes resulta altamente aconsejable en vista del uso al que se destina y por tanto de los márgenes de maniobra para mejorar la calidad de las formulaciones parecen un tanto limitados. Los excipientes de uso normal para mejorar la fluidez de los polvos o para adecuar el pH de las soluciones o para aumentar la fecha de caducidad de las formulaciones tanto en soluciones como en polvos, pueden desarrollar una acción favorable a la inflamación sobre el epitelio respiratorio y son por tanto desaconsejables en las formulaciones de aerosol.
- 65

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal compuesto por ácido glucurónico y N-acetilglucosamina perteneciente a la familia de los glicosaminoglicanos.

5 El ácido hialurónico es un componente natural de la matriz extracelular y está presente por doquier en muchos tejidos. El ácido hialurónico se utiliza desde hace años en medicina, en ortopedia, para inyección intraarticular para aumentar la viscosidad del líquido sinovial, en oftalmología, en otorrinolaringología y en cirugía estética.

El ácido hialurónico, como tal, no es tóxico y carece de efectos alérgicos.

10 Para cada una de estas actividades se han recomendado ácidos hialurónicos diferentes ya sea por su origen o ya sea por su peso molecular. Más recientemente, el ácido hialurónico de alto peso molecular se ha sugerido para un uso respiratorio en virtud de su capacidad de reducir el broncoespasmo inducido por el esfuerzo (G. Petrigni, L. Allegra, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 19 (2006) 166-171).

15 De hecho, otro autor (L.I.Z. Kunz *et al.*, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 19 (2006) 286-291) puso de manifiesto que el hecho de recurrir a un ácido hialurónico de PM inferior no tenía actividad en tal sentido.

20 Las propiedades potenciales del ácido hialurónico, que deben no obstante ser aún confirmadas, han sido sugeridas por diversos autores con un objetivo tal como el enfisema pulmonar, la bronquitis crónica y la infección por estreptococos.

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

25 La necesidad de disponer de formulaciones inhalatorias con características precisas, ha limitado hasta el momento la disponibilidad de productos con características ideales.

30 Ahora se ha encontrado que la adición de ácido hialurónico, o de su sal sódica, a las formulaciones a base de NaCl, en solución o en polvo seco, o de manitol en polvo seco, mejora las características de tolerabilidad del inhalado reduciendo el broncoespasmo inducido por la inhalación y, en el caso de la solución, también el desagradable gusto salado que permanece mucho después de la inhalación, provocando náuseas en la inmensa mayoría de los pacientes.

35 Se ha encontrado particularmente que es posible mejorar la tolerabilidad de la inhalación de la sustancia osmótica añadiendo a la misma un ácido hialurónico eventualmente salificado de PM 300.000 – 350.000 obtenido por fermentación de la cepa bacteriana *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico. El ácido hialurónico de origen extractivo o bien animal o bien vegetal ha resultado ser sorprendentemente menos eficaz, probablemente por la presencia de sustancias contaminantes. Se ha encontrado a su vez que el ácido hialurónico específico permite obtener una disolución rápidamente nebulizable, caracterizada por partículas con diámetro aerodinámico medio óptimo. Se consigue una eficacia antibroncoconstrictiva y antiirritante mejorada. Tal descubrimiento contrasta con lo notificado en la bibliografía que evidencia como eficaz el ácido hialurónico sólo a PM superior (de aproximadamente 1.000 KDa)

El contenido de exotoxinas de las formulaciones de la invención debe ser inferior a 0,1 ppm.

45 La disolución hipertónica contiene NaCl en un porcentaje de entre el 6 y el 12% p/v, preferiblemente de entre el 6 y el 9% p/v y aún más preferiblemente del 7% p/v. El ácido hialurónico biotecnológico de PM comprendido entre 300.000 y 350.000 está comprendido entre el 0,05% y el 0,3%, preferiblemente entre el 0,05% y el 0,2%, aún más preferiblemente igual al 0,1% p/v.

50 La solución a inhalar está repartida en pequeños frascos monodosis de 4-5 ml, y carece de excipientes y de tampones.

55 Se ha encontrado entonces que la disolución de la invención, si se distribuye en viales monodosis de PELLD (polietileno de baja densidad), es menos susceptible a las variaciones del pH con respecto al polietileno. De este modo fue posible no insertar tampones.

Las formulaciones de la invención en forma de soluciones hipertónicas contienen NaCl y ácido hialurónico biotecnológico de bajo peso molecular y carecen de excipientes garantizando un pH óptimo comprendido entre 5 y 6,5, estable en el tiempo, y una mayor duración de la formulación.

5 Se ha encontrado también que, cuando se inhalan como formulaciones en polvo seco micronizado, los agentes de osmolaridad (NaCl y manitol) resultan mejor tolerados, menos broncoconstrictores, y menos toxigénicos cuando están asociados a ácido hialurónico de bajo peso molecular (LMW) en relaciones de agente de osmolaridad:ácido hialurónico comprendidas entre 100:0,05 y 100:1.

La adición de ácido hialurónico descrito anteriormente mejora también la fluencia de los polvos mejorando la distribución pulmonar.

10 Por tanto, la invención tiene por objeto formulaciones para inhalación en forma de disoluciones hipertónicas o de polvos secos exentos de excipientes tales como conservantes, que contienen un agente de osmolaridad elegido entre NaCl y manitol y ácido hialurónico de PM 300.000 – 350.000 obtenido por fermentación de la cepa bacteriana *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico o sus sales. Las formulaciones en forma de disolución se distribuyen preferiblemente en envases monodosis de polietileno de baja densidad mientras que las  
15 formulaciones en polvo se distribuyen preferiblemente en cápsula.

La nebulización del polvo puede llevarse a cabo con un dispositivo comercial cualquiera, tanto DPI como pMDI: se prefieren los DPI, es decir dispositivos activados por el acto inspiratorio del paciente.

20 Para evaluar la idoneidad de una formulación para nebulizador deben tenerse presentes tanto los aspectos de eficacia como la posibilidad de efectuar la terapia de manera fácil, así como rápida, sobre todo en aquellos casos en los que el uso crónico impone un considerable esfuerzo temporal al paciente.

25 Se ha evaluado *in vitro* la eficacia de diferentes formulaciones de disolución de NaCl al 7% a la que se añaden varios ácidos hialurónicos, utilizando la tecnología Anderson Cascade Impactor mediante la valoración de parámetros normalizados en el nebulizado, tales como el diámetro aerodinámico medio, siendo las partículas mayores que 5 micrómetros demasiado gruesas para alcanzar las vías respiratorias secundarias e impactando fácilmente contra la laringe.

La fracción respirable indica el porcentaje de principio activo nebulizado que alcanza efectivamente las vías respiratorias bajas y que está por tanto disponible para la acción terapéutica.

30 Se ha evaluado a su vez *in vivo* la consecución de la acción deseada mediante la valoración subjetiva del sujeto tratado. El criterio final se expresa mediante la valoración de conjunto sobre la idoneidad del nebulizado y su capacidad para realizar *in vivo* la acción.

Vitro:

	Tiempo de nebulización 5 ml utilizando <i>eflow rapid</i>	Diámetro aerodinámico medio	Dosis respirable % de dosis
NaCl al 7% AH al 0,1% PM 500.000 – 700.000 Da	27 minutos	>7	20%
NaCl al 7% AH al 0,1% PM 500.000 Da	23 minutos	>7	30%
NaCl 7% al AH al 0,1% PM 350.000 Da	10 minutos	4,5	75%
NaCl al 7% AH al 0,1% PM 200.000 Da	10 minutos	5	75%
NaCl al 7% AH al 0,1% PM	14 minutos	5	60%

350.000 Da			
Origen animal			

Con las 4 formulaciones que contienen ácidos hialurónicos diferentes, se han tratado 10 voluntarios sanos a quienes se ha requerido que expresen una opinión de 1-10 donde 1 indica un efecto marcado u opinión negativa sobre el sabor y 10 ningún efecto o sabor muy bueno, sobre los siguientes aspectos:

5 Efecto protusígeno

Broncoconstricción

Efecto irritante sobre la mucosa

Sabor

Como disolución de control, se ha utilizado la nebulización de una disolución hipertónica de cloruro de sodio al 7%.

10 La tabla que sigue recoge la opinión promedio de los 10 pacientes:

	Tos	Broncoconstricción	Irritación	Sabor
NaCl al 7%	2	4	4	2
NaCl al 7% AH al 0,1% PM 500.000 Da	5	5	5	6
NaCl al 7% AH al 0,1% PM 350.000 Da	8	8	10	9
NaCl al 7% AH al 0,1% PM 200.000 Da	4	4	4	5
NaCl al 7% AH al 0,1% PM 350.000 Da	7	2	4	7
Origen animal				

15 Como puede verse a partir de los datos *in vitro* e *in vivo*, inexplicablemente el nebulizado producido por la asociación de la disolución hipertónica al 7% con ácido hialurónico de origen fermentativo que tiene un PM promedio de 350.000 ha resultado ser el mejor junto con el de PM 200.000 a partir del análisis *in vitro*, pero sin duda alguna el mejor respecto a los demás en cuanto a la opinión de eficacia de los sujetos tratados.

20 A continuación se exponen, a título de ejemplo, las composiciones de algunas formulaciones de la invención.

**Ejemplos**

1. Pequeño frasco monodosis de PE de baja densidad de 5 ml

25 NaCl al 7% p/v

Hialuronato de sodio al 0,1% (de *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico, PM 300.000 – 350.000).

## ES 2 437 690 A1

Solución a pH 4,5 – 5,5.

- 5
2. Pequeño frasco monodosis de 4 ml  
NaCl al 7%  
Hialuronato de sodio al 0,1% (de *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico, PM 300.000 – 350.000).
- 10
- solución a pH 4,5 – 6,5-
- 15
3. Pequeño frasco monodosis de 5 ml  
NaCl al 9% p/v  
Hialuronato de sodio al 0,1% (de *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico, PM 300.000 – 350.000).
- 20
4. Pequeño frasco monodosis de 4 ó 5 ml  
NaCl al 6% p/v  
Hialuronato de sodio al 0,1% (de *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico, PM 300.000 – 350.000).
- 25
- pH de la solución 4 – 6,5.
- 30
5. Cápsula a inhalar de polvo micronizado  
NaCl 350 mg  
Ácido hialurónico al 0,1% (de *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico, PM 300.000 – 350.000).
- 35
6. Polvo micronizado a inhalar distribuido en cápsulas de NaCl, 350 mg  
Ácido hialurónico al 0,1% (de *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico, PM 300.000 – 345.000) 0,35 mg.
- 40
7. Polvo micronizado a inhalar distribuido en cápsulas  
NaCl, 250 mg  
Ácido hialurónico al 0,1% (de *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico, PM 300.000 – 350.000) 0,25 mg.
- 45
8. Cápsulas a inhalar de polvo micronizado, manitol, 300 mg.  
Ácido hialurónico al 0,1% (de *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico, PM 300.000 – 350.000)
- 50
9. Polvo micronizado a inhalar distribuido en cápsulas  
manitol, 420 mg
- 55

Ácido hialurónico al 0,1% (de *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico, PM 300.000 – 350.000)



**REIVINDICACIONES**

- 5
1. Formulaciones para inhalación en forma de disoluciones hipertónicas o de polvos secos exentos de conservantes o excipientes que contienen un agente de osmolaridad elegido entre NaCl o manitol y ácido hialurónico de PM 300.000 – 350.000 obtenido por fermentación de la cepa bacteriana *Streptococcus equi*, subespecie *zooepidemicus*, no hemolítico o una de sus sales.
- 10
2. Formulaciones inhalatorias según la reivindicación 1, en forma de soluciones hipertónicas salinas en las que el cloruro de sodio está presente en un porcentaje comprendido entre el 6 y el 12% p/v, y el ácido hialurónico o una de sus sales está presente en un porcentaje comprendido entre el 0,05% y el 0,3%.
3. Formulaciones según la reivindicación 2, distribuidas en pequeños frascos monodosis de polietileno de baja densidad.
- 15
4. Formulaciones según la reivindicación 2 ó 3, en las que el agente de osmolaridad está presente en porcentajes comprendidos entre el 6 y el 9%, preferiblemente el 7%.
- 20
5. Formulaciones según la reivindicación 1, en forma de polvos secos.
6. Formulaciones según la reivindicación 5, en las que la relación de agente de osmolaridad:ácido hialurónico está comprendida entre 100:0,05 y 100:1.
- 25
7. Formulaciones según la reivindicación 5 ó 6, en las que el agente de osmolaridad es cloruro de sodio.
8. Formulaciones según la reivindicación 5 ó 6, en las que el agente de osmolaridad es manitol.
- 30
9. Formulaciones según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8, para la eliminación de las secreciones bronquiales.



- ②① N.º solicitud: 201231076  
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.07.2012  
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	FR 2963235 A1 (EUPHARMA S R L) 03.02.2012, todo el documento.	1-9
A	EP 1847256 A1 (PATTINI PATRIZIA) 24.10.2007, todo el documento.	1-9
A	ES 2353962 T3 (BITOP AG FUER BIOTECHNISCHE) 08.03.2011, todo el documento.	1-9
A	ES 2368974 T3 (BITOP AG) 24.11.2011, todo el documento.	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

<b>Fecha de realización del informe</b> 01.10.2013	<b>Examinador</b> J. Manso Tomico	<b>Página</b> 1/4
---	--------------------------------------	----------------------

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K9/14** (2006.01)

**A61K31/728** (2006.01)

**A61K33/14** (2006.01)

**A61K31/047** (2006.01)

**A61P11/12** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 01.10.2013

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-9	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-9	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	FR 2963235 A1 (EUPHARMA S R L)	03.02.2012
D02	EP 1847256 A1 (PATTINI PATRIZIA)	24.10.2007
D03	ES 2353962 T3 (BITOP AG FUER BIOTECHNISCHE)	08.03.2011
D04	ES 2368974 T3 (BITOP AG)	24.11.2011

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud divulga una composición inhalatoria en forma de disolución hipertónica que contiene NaCl o manitol y ácido hialurónico.

D01 considerado como el documento más cercano al objeto de la invención divulga exactamente la misma composición inhalatoria.

Por tanto, las reivindicaciones 1-9 carecen de novedad y actividad inventiva tal y como se menciona en los arts 6 y 8 de la ley 11/1986.