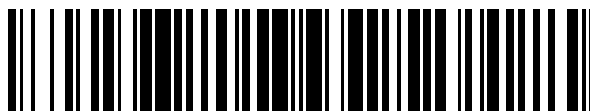


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 954**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/48** (2006.01)

**A61P 11/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011 E 11745921 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2593119**

54 Título: **Polímero polisacárido de las semillas del árbol tamarindo para la utilización en el tratamiento de la tos seca**

30 Prioridad:

**12.07.2010 EP 10007151**

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

**23.02.2016**

73 Titular/es:

**ZAMBON S.P.A. (100.0%)  
Via Lillo del Duca, 10  
20091 Bresso MI, IT**

72 Inventor/es:

**MELLONI, ELSA y  
SARDINA, MARCO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 560 954 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**

Polímero polisacárido de las semillas del árbol tamarindo para la utilización en el tratamiento de la tos seca.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la utilización de un polímero polisacárido obtenido a partir de las semillas del árbol tamarindo para el tratamiento de la tos seca.

10 Especialmente, la presente invención se refiere al tratamiento de la tos seca en los niños.

**Descripción de la invención**

15 La tos seca con frecuencia se produce al final de las infecciones víricas que afectan a las vías respiratorias superiores, tales como el resfriado y la gripe, o después de la exposición a una diversidad de factores irritantes, entre ellos alérgenos, polvo, humo, agentes limpiadores, contaminantes químicos del aire cuando permanecen prolongadamente en medios secos y en traumatismos físicos.

20 La tos seca típicamente no dura más de 2 a 3 semanas.

Típicamente, una persona que sufre una tos seca experimenta una sensación desagradable de quemazón y sequedad en las vías respiratorias superiores y un cosquilleo incómodo en la garganta, que habitualmente inicia los ataques de tos.

25 En la mayoría de casos, la tos seca es moderada durante el día y con frecuencia se intensifica por la noche, impidiendo que la persona se duerma o pueda descansar. En ocasiones la tos seca se produce sólo por la noche, después de acostarse la persona.

30 La tos seca es muy común en niños. Los niños que tosen por la noche pueden presentar problemas de sueño y estos problemas pueden implicar también a sus padres.

Además, si se deja sin tratar durante un periodo de tiempo prolongado, la tos seca puede complicarse, resultando posiblemente en tos seca crónica, o también en infecciones bacterianas que complican el resultado clínico, prolongando el tiempo hasta la recuperación.

35 Se utilizan habitualmente muchos remedios caseros tradicionales y medicinas de dispensación libre a modo de tratamiento de primera línea para la tos seca.

40 Entre los remedios caseros tradicionales se incluyen, por ejemplo, la ginebra fresca, la solución salina y la miel.

Entre los remedios farmacológicos de dispensación libre comunes se incluyen, por ejemplo, el dextrometorfano y la difenhidramina.

45 Sin embargo, los remedios caseros tradicionales, generalmente reconocidos como seguros, con frecuencia resultan ineficaces para aliviar la tos, mientras que los remedios de dispensación libre es conocido que potencialmente causan efectos secundarios, tales como reacciones alérgicas, efectos sobre el sueño o alucinaciones y no se recomiendan para los niños, especialmente para niños de menos de seis años e edad, debido a que no existen pruebas claras de su eficacia.

50 De esta manera, existe una necesidad de un tratamiento eficaz de la tos seca sin los efectos secundarios adversos de los medicamentos utilizados convencionalmente para este fin. El control de la tos de los niños durante la noche es particularmente deseado, que también conseguiría de esta manera un efecto indudablemente beneficioso sobre el sueño de los padres.

55 El árbol tamarindo está ampliamente extendido en la India, África y en el sudeste asiático. En los países de Oriente Medio el zumo de tamarindo procedente del fruto del tamarindo puede ser una bebida preparada mediante la infusión de pulpa seca de tamarindo. El tamarindo también puede resultar útil en la conservación de productos alimentarios y como salsa en recetas.

60 Las semillas del tamarindo encuentran diversas aplicaciones, una vez molidas en forma de polvos (conocidos como "goma de tamarindo" o "polvos de núcleo de semilla de tamarindo"). Los polvos de germen de tamarindo disponibles comercialmente pueden utilizarse como espesante y como agente encolador en las industrias textil y papelera y como agente espesante, gelificante, estabilizante y ligante en las industrias alimentaria y farmacéutica.

65 Las propiedades generales, composición química y estructura química de los polvos de germen de tamarindo y del polisacárido de las semillas del tamarindo pueden encontrarse en: Gupta V., Puri R., Gupta S., Jain S., Rao G.K.,

Tamarind kernel gum: An upcoming natural polysaccharide, Syst. Rev. Pharm. 1:50-4, 2010.

Se ha descubierto inesperadamente que un polímero polisacárido obtenido de las semillas del árbol tamarindo proporciona alivio de la tos seca y mantiene este alivio durante un periodo de tiempo prolongado que resulta suficiente para que, por ejemplo, los adultos y los niños puedan dormir y disfrutar de un periodo de sueño satisfactorio.

Por lo tanto, un primer objeto de la presente invención es un polímero polisacárido obtenido de las semillas del árbol tamarindo (polisacárido de las semillas del tamarindo) para la utilización en el tratamiento de la tos seca.

El polisacárido de las semillas del tamarindo es un polisacárido ramificado neutro no iónico que comprende un esqueleto similar a la celulosa sustituido con sustituyentes de xilosa ( $\alpha$  1→6) y galacto ( $\beta$  1→2)xilosa ( $\alpha$  1→6) (Lang P. et al., *Macromolecules* 26:3992-3998, 1993).

El polisacárido de las semillas del tamarindo adecuado para las preparaciones según la presente invención puede obtenerse según cualquier método conocido en la técnica, preferentemente siguiendo los métodos descritos en el documento nº WO 97/28787.

El polisacárido de las semillas del tamarindo según la invención resulta particularmente eficaz para el tratamiento de la tos seca en niños, especialmente durante la noche, cuando la tos resulta particularmente molesta porque interrumpe el sueño.

Para conseguir el efecto deseado, un polímero polisacárido obtenido de las semillas del árbol tamarindo según la invención se administra localmente en las membranas mucosas de las vías respiratorias superiores de un sujeto que sufre de tos seca en forma de una preparación líquida aerosolizada, mediante dispositivos de inhalación disponibles comercialmente adecuados.

Por lo tanto, es otro objeto de la presente invención una preparación en forma de una dosis líquida para la aplicación tópica aerosolizada, que comprende un polímero polisacárido obtenido de las semillas del árbol tamarindo, resultan útil dicha preparación para el tratamiento de la tos seca, especialmente la tos seca en niños.

La preparación según la invención contiene entre 0,25% y 0,5% p/p (en adelante la unidad "% p/v" se denomina "%" por simplicidad) del polímero polisacárido obtenido de las semillas del árbol tamarindo. Preferentemente, la preparación según la invención contiene 0,3% del polímero polisacárido obtenido de las semillas del árbol tamarindo.

La preparación según la invención puede comprender además agentes de ajuste del pH bien conocidos por el experto en la materia, incluyendo ácidos o bases y agentes tamponadores farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los ácidos pueden incluir uno o más ácidos minerales inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico, o uno o más ácidos orgánicos, tales como los ácidos acético, succínico, tartárico, ascórbico, cítrico, glutámico, benzoico, metanosulfónico, etanosulfónico y trifluoroacético. Entre las bases pueden incluirse bases inorgánicas y bases orgánicas, tales como carbonato alcalino, bicarbonato alcalino, carbonato de metal alcalino-térreo, hidróxido alcalino e hidróxido de metal alcalino-térreo. Por ejemplo, la base inorgánica puede ser un hidróxido alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio o hidróxido de sodio; un carbonato alcalino puede ser carbonato de calcio o carbonato sódico, un bicarbonato alcalino puede ser bicarbonato sódico. Por ejemplo, entre los agentes tamponadores se incluyen un tampón de fosfato, tal como dihidrogenofosfato sódico denominado comúnmente fosfato monosódico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) e hidrogenofosfato disódico denominado comúnmente fosfato disódico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), un tampón de acetato (sistema de acetato sódico-ácido acético), un tampón de citrato (sistema de citrato sódico-ácido cítrico) y mezclas de los mismos.

En un aspecto particular de la presente invención, el agente tamponador preferentemente se selecciona de entre fosfato monosódico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), fosfato disódico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) o una mezcla de los mismos, y el sistema citrato sódico-ácido cítrico.

El tipo y concentración de los agentes de ajuste del pH adecuados para la utilización en la preparación dada a conocer serían dependientes del valor de pH deseado, que es de entre 6,0 y 8,0, preferentemente de entre 6,8 y 7,5.

La isotonicidad del vehículo de preparación preferentemente se ajusta con cloruro sódico.

La administración local en las membranas mucosas de las vías respiratorias superiores de un sujeto que sufre de tos seca de la preparación según la invención se lleva a cabo con un sistema de administración aerosol; por lo tanto, la preparación líquida aerosolizada es suficientemente móvil para recubrir un área amplia de la superficie mucosal del tracto respiratorio superior, proporcionando de esta manera un alivio eficaz de la tos seca.

Preferentemente, el sistema de administración aerosol es un nebulizador disponible comercialmente, tal como un nebulizador de chorro, que acepta la preparación líquida y que transforma dicha preparación líquida en gotas finas, de manera que pueda ser fácilmente inhalada a través de una boquilla o mascarilla.

A título de ejemplo, al activar el nebulizador de chorro, se fuerza un chorro de aire a través de la preparación según la invención, convirtiéndola en gotas finas que se desplazan a lo largo de un tubo. El sujeto inhala la preparación por una boquilla o mascarilla. Preferentemente se utiliza una mascarilla en sujetos pediátricos.

5 La preparación según la invención puede administrarse en un sujeto que sufre de tos seca según las necesidades o según se desee, por ejemplo por lo menos una vez al día y preferentemente múltiples veces, por ejemplo 2 o 3 veces al día.

10 La cantidad de preparación administrada en un sujeto puede depender de una diversidad de factores, incluyendo el estado general de salud del sujeto, edad, sexo, peso o gravedad de la tos seca. Por ejemplo, puede administrarse en un sujeto que lo requiera entre 6 y 18 mg/día de polisacárido de semilla de tamarindo.

15 Un procedimiento para preparar una preparación tal como se ha indicado anteriormente puede llevarse a cabo según métodos bien conocidos por el experto en la materia; por ejemplo, dicho procedimiento comprende disolver el polisacárido de semillas de tamarindo en agua purificada, tal como agua para inyección y añadir un agente de ajuste del pH hasta alcanzar el pH deseado.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, las formas singulares "un" y "una" o "el" y "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a "un polímero polisacárido obtenido de las semillas del árbol tamarindo" incluye mezclas de polímeros polisacáridos obtenidos de las semillas del árbol tamarindo.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "tracto respiratorio superior" incluye los compartimientos nasal, seno, faríngeo, laríngeo, traqueal y bronquial.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "inhalación" o la expresión "administración mediante inhalación" se refiere a la introducción en los órganos respiratorios, especialmente en y/o mediante las vías respiratorias, preferentemente en y/o mediante la cavidad nasal y la cavidad oral.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "nebulizador" incluye los nebulizadores de chorro.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "polímero polisacárido obtenido de las semillas del árbol tamarindo", intercambiable con la expresión "polisacárido de las semillas del tamarindo" y abreviadamente como "PST", se refiere a cualquier fracción enriquecida en polisacáridos obtenible de los polvos de núcleo de semilla de tamarindo disponibles actualmente en el mercado. Se comercializa una fracción polisacárida parcialmente purificada de goma de tamarindo en, por ejemplo, Dainippon Pharmaceutical Co. LTD, de Osaka, Japón, bajo el nombre comercial Glyloid®. Sin embargo, para el propósito de la presente invención, el polisacárido en cuestión preferentemente se obtiene siguiendo cualquier método conocido de la técnica para proporcionar un polisacárido de semillas de tamarindo prácticamente puro a partir de fuentes comerciales de goma de tamarindo.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "preparación" pretende incluir en un sentido más amplio no sólo todas las preparaciones farmacéuticas convencionales, sino también preparaciones útiles como complementos nutricionales, dispositivos médicos y aditivos alimentarios.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere a un adulto o niño humano que sufre de tos seca.

50 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tratar" se refiere a aliviar, suprimir, reducir, retrasar, mejorar, calmar o prevenir la aparición, progresión, gravedad, duración o frecuencia de la tos seca y no indica necesariamente una eliminación total de la misma.

El Ejemplo 1 ilustra algunas preparaciones según la invención.

55 **Ejemplo 1**

Se introdujo la cantidad necesaria de polisacárido de semillas de tamarindo (PST) en un recipiente adecuado, se añadió agua para inyección hasta el volumen final (100 por ciento) hasta la disolución completa del PST. Se ajustó la isotonicidad de la preparación con NaCl y seguidamente se añadieron agentes de ajuste del pH para mantener el pH dentro del rango de pH fisiológico (entre 6,8 y 7,5). La preparación obtenida de esta manera presentaba la composición siguiente:

PST	0,3%
NaCl	0,9%
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0,9%
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,09%
Agua para inyección	c.s. para 100 ml

Siguiendo un procedimiento análogo se obtuvo la preparación a continuación:

PST	0,3%
NaCl	0,9%
Ácido cítrico	0,03%
Citrato sódico	0,5%
Agua para inyección	c.s. para 100 ml

El Ejemplo 2 ilustra la utilización en un sujeto adulto de la primera preparación del Ejemplo 1.

5

### **Ejemplo 2**

Un sujeto con tos tras la inflamación de las vías respiratorias superiores se seleccionó para someter a ensayo la preparación del Ejemplo 1.

10

La preparación se administró localmente mediante inhalación de aerosol llevada a cabo con el nebulizador Fluirespira Professional (Zambon).

La aplicación de la preparación resultó más eficaz que la solución salina en el alivio de la tos.

15

Además, el sujeto declaró una sensación agradable de hidratación y calmante y un alivio de la incomodidad sensorial en las vías respiratorias superiores.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Polímero polisacárido obtenido a partir de las semillas del árbol tamarindo, para la utilización en el tratamiento de la tos seca, en el que el polímero está destinado a ser administrado localmente en las membranas mucosas de las vías respiratorias superiores de un sujeto que sufre de tos seca como una preparación líquida aerosolizada.
2. Polímero polisacárido para la utilización según la reivindicación 1, en el que el sujeto que sufre de tos seca es un niño.
- 10 3. Preparación en forma de una dosis líquida para la aplicación tópica aerosolizada, que comprende un polímero polisacárido obtenido a partir de las semillas del árbol tamarindo, para la utilización en el tratamiento de la tos seca.
4. Preparación para la utilización según la reivindicación 3, que está destinada a ser administrada localmente en las membranas mucosas de las vías respiratorias superiores de un sujeto que sufre de tos seca.
- 15 5. Preparación para la utilización según la reivindicación 4, en la que el polisacárido se obtiene mediante purificación a partir de fuentes comerciales de goma de tamarindo.
- 20 6. Preparación para la utilización según la reivindicación 4, que contiene desde 0,25 a 0,5% del polímero polisacárido obtenido a partir de las semillas del árbol tamarindo.
7. Preparación para la utilización según la reivindicación 6, que contiene 0,3% del polímero polisacárido obtenido a partir de las semillas del árbol tamarindo.
- 25 8. Preparación para la utilización según la reivindicación 4, que comprende además un agente de ajuste del pH.
9. Preparación para la utilización según la reivindicación 8, en la que el agente de ajuste del pH es un agente tamponador seleccionado de entre fosfato monosódico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), fosfato disódico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), sistema citrato sódico-ácido cítrico o una mezcla de los mismos.