

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 544**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2005 PCT/EP2005/010026**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2006 WO06037452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2005 E 05784163 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 1802302**

54 Título: **Nuevo uso para α -simpaticomiméticos con estructura de 2-imidazolina**

30 Prioridad:

05.10.2004 DE 102004049008

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

17.05.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**SACHER, FRITZ;
TSCHAIKIN, MARION y
KOELSCH, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 612 544 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

Nuevo uso para α -simpaticomiméticos con estructura de 2-imidazolina

5 La invención se refiere al uso de α -simpaticomiméticos con estructura de 2-imidazolina oximetazolina y xilometazolina para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas, teniendo la oximetazolina y/o xilometazolina un efecto antivírico.

10 La oximetazolina y xilometazolina se utilizan para el tratamiento local de inflamaciones de la membrana mucosa de la nariz, por ejemplo, en rinitis aguda y rinitis alérgica. La oximetazolina y la xilometazolina estimulan los α -receptores en los vasos y así tienen un efecto altamente vasoconstrictor. En la administración local en la nariz resulta una constricción significativa de los vasos en la membrana mucosa de la nariz, que conduce entonces a una reducción en la secreción de mucosa y una descongestión de las membranas mucosas. Esto mejora el paso de aire y elimina las dificultades para respirar por la nariz.

15 La rinitis aguda, también denominada constipado, es una inflamación aguda de la membrana mucosa de la nariz que se genera debido a virus. El uso descrito anteriormente de oximetazolina y xilometazolina en rinitis aguda para la descongestión de la membrana mucosa se basa en su efecto vasoconstrictor descrito anteriormente. De esta manera, su uso en el tratamiento de la rinitis aguda no está dirigido así contra la enfermedad de rinitis aguda en sí, sino que es solo un tratamiento paliativo que está dirigido contra el síntoma (no específico) de inflamación de la membrana mucosa que también aparece en la rinitis aguda.

20 El documento WO 99/15203 A1 desvela composiciones farmacéuticas que contienen medios tópicos que descongestionan para el manejo (gestión) de la rinitis alérgica y/o vasomotora, conjuntivitis, resfriado, similares del resfriado y/o síntomas de gripe.

25 El documento WO 03/024433 A2 desvela el uso de medios tópicos simpaticomiméticos descongestionantes (*topical sympathomimetic decongestant*) tales como un agonista α -adrenérgico de imidazolina (al que se hace referencia expresamente como vasoconstrictor) como xilometazolina para aliviar la congestión nasal (*relief nasal congestion*) y para la prevención de sinusitis. Sorprendentemente se ha descubierto que la oximetazolina y la xilometazolina tienen un efecto antivírico y, con ello, pueden utilizarse para la profilaxis causal y/o el tratamiento de enfermedades víricas. Por tanto, la invención tiene por objetivo la oximetazolina y/o xilometazolina para el uso para la profilaxis antivírica y/o el tratamiento de enfermedades víricas seleccionadas del grupo que consiste en rinitis aguda, gripe, parainfluenza, otitis media y sinusitis.

30 El medicamento de acuerdo con la invención determinado para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas contiene oximetazolina y/o xilometazolina.

De manera especialmente preferente se usa oximetazolina.

Las enfermedades víricas para cuya profilaxis y/o tratamiento se utilizan oximetazolina y/o xilometazolina son rinitis aguda, gripe, parainfluenza, otitis media y sinusitis.

35 El medicamento que contiene oximetazolina y/o xilometazolina puede administrarse de manera preventiva, es decir, de manera profiláctica. En este caso, los virus que causan la enfermedad se combaten inmediatamente después de la infección, de modo que la enfermedad ni siquiera aparece. Igualmente puede usarse el medicamento que contiene oximetazolina y/o xilometazolina también tras el brote de la enfermedad, es decir, para combatir los virus cuando estos ya han conducido a la enfermedad y, con ello, para tratar la enfermedad vírica. Dependiendo del uso, el medicamento que contiene oximetazolina y/o xilometazolina puede administrarse de manera sistémica o tópica. Por administración sistémica se entienden todas las vías de administración que tienen como consecuencia que el principio activo/los principios activos tras su administración se reabsorban por el cuerpo y se distribuyan a través de los vasos sanguíneos por todo el cuerpo. Estas son, en particular, la administración oral y la parenteral, aunque también otros modos de administración tales como, por ejemplo, la aplicación transdermal o la pulmonar.

45 Por administración tópica se entienden todas las vías de administración por medio de las que los medicamentos que contienen el principio activo/los principios activos se administran directamente sobre superficies de cuerpo o en órganos huecos en o dentro de los que deben surtir su efecto. Se considera, en particular, la administración sobre la piel incluida la piel que recubre los orificios corporales tal como, por ejemplo, en la oreja, o sobre membranas mucosas, por ejemplo en el ojo, en la nariz, en la zona de la garganta o en la zona rectal.

50 Se prefiere la administración tópica. Por tanto, la invención tiene por objetivo la oximetazolina y/o xilometazolina para el uso para la profilaxis antivírica y/o el tratamiento de enfermedades antivíricas seleccionadas del grupo que consiste en rinitis aguda, gripe, parainfluenza, otitis media y sinusitis, que se caracteriza por que el medicamento está determinado para el uso tópico.

Es especialmente preferente el uso tópico del medicamento de acuerdo con la invención sobre membranas mucosas. Por tanto, la invención tiene por objetivo también la oximetazolina y/o la xilometazolina para el uso para la profilaxis y/o terapia de enfermedades víricas seleccionadas del grupo que consiste en rinitis aguda, gripe, parainfluenza, otitis media y sinusitis, que está caracterizada por que el medicamento está determinado para la aplicación sobre membranas mucosas.

La utilización del medicamento para la profilaxis antivírica y/o el tratamiento de la rinitis aguda y/o gripe se prefiere de manera muy especial.

Es evidente que la forma del medicamento tiene que adaptarse al método de administración en cada caso. Las formas de administración oral adecuadas pueden ser, por ejemplo, pastillas, cápsulas, grageas, granulados o líquidos; parenterales, por ejemplo soluciones, emulsiones o suspensiones; formas de administración tópica, por ejemplo geles, ungüentos, lociones, cremas, soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, supositorios o aerosoles. Las formas de administración que son adecuadas para el fin de utilización, su composición y preparación son bien conocidas por el experto en la técnica y no requieren en este caso ninguna explicación adicional. Se hace referencia a las obras modelo pertinentes, por ejemplo H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, "Pharmazeutische Technologie", Stuttgart 1978 o K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, "Pharmazeutische Technologie", Stuttgart 1986. Estas se incorporan en el presente documento por medio de referencia y son así parte de la revelación.

La oximetazolina y/o xilometazolina pueden utilizarse como la base o también como sales de adición de ácido de las mismas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrohálicos tal como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tal como, por ejemplo, ácido ortofosfórico, o ácido sulfámico, o con ácidos orgánicos, tal como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido pivalico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico o ácido cítrico. De manera especialmente preferente se utilizan las sales de adición ácida y en este caso, a su vez, los clorhidratos. Esto se aplica, en particular, cuando se utilizan soluciones acuosas que son preferentes.

Según una forma de realización ventajosa de la invención se utiliza un medicamento que contiene adicionalmente una o varias sales de zinc. Como sales de zinc pueden estar contenidas en principio todas las sales de zinc farmacéuticamente aceptables, son preferentes cloruro de cinc, lactato de zinc, sulfato de zinc, citrato de zinc, acetato de zinc, histidinato de zinc, orotato de zinc, aspartato de zinc y/o gluconato de zinc. De manera especialmente preferente, el medicamento contiene gluconato de zinc.

Según una forma de realización preferente de la invención se utiliza un medicamento que está caracterizado por que está contenida/están contenidas oximetazolina y/o xilometazolina en un disolvente acuoso. Las soluciones acuosas son, por ejemplo, especialmente adecuadas para el uso tópico sobre membranas mucosas, tal como, por ejemplo, en el ojo, en la zona de la garganta-faringe o en la zona rectal y se utilizan de manera particularmente preferente en la nariz para el tratamiento de la rinitis aguda.

Las soluciones acuosas pueden contener coadyuvantes tales como, por ejemplo, tampones y conservantes. Como tampones son adecuadas en principio todas las sustancias fisiológicamente toleradas que son adecuadas para regular el valor de pH deseado tales como, por ejemplo, sales de citrato, sales de acetato, sales de histidina, sales de succinato, sales de malato, sales de fosfato o sales de lactato y/o sus ácidos o bases libres respectivas así como mezclas de las distintas sales y/o sus ácidos o bases. De manera especialmente preferente, las soluciones acuosas con oximetazolina y/o xilometazolina contienen tampones fosfato o citrato. Según una forma de realización especialmente preferente de la invención, el medicamento que contiene oximetazolina y/o xilometazolina y que está previsto para la profilaxis antivírica y/o el tratamiento de enfermedades víricas está presente como solución acuosa y contiene al menos un tampón, preferentemente tampón fosfato o citrato.

Los tampones fosfato adecuados son soluciones de las sales mono- y/o disódicas y potásicas del ácido fosfórico, tal como hidrogenfosfato de sodio o dihidrogenfosfato de potasio, así como mezclas de las sales sódicas y potásicas, tales como, por ejemplo, mezclas de hidrogenfosfato de sodio y dihidrogenfosfato de potasio.

Los tampones citrato adecuados son mezclas de una o más sales de citrato y/o sus ácidos libres (por ejemplo, ácido cítrico, monohidrato de ácido cítrico, dihidrato de citrato de trisodio, monohidrato de citrato de tripotasio).

El valor de pH de la solución acuosa está en el intervalo de 4,0 a 8,0, preferentemente está contenido un valor de pH de 5,5 a 7,0. Mientras que esté contenida la solución acuosa de tampón fosfato, esta está presente de manera conveniente en una concentración del 5 al 180 mmol/l, preferentemente son 140 a 145 mmol/l. Mientras que esté contenido el tampón citrato, este está presente de manera conveniente en una concentración del 1 al 50 mmol/l, preferentemente son 5 al 20 mmol/l.

Son conservantes adecuados, por ejemplo, fenol, m-cresol, metil- o propilparabeno, clorbutanol, tiomersal o cloruro

de benzalconio, de los que se prefiere cloruro de benzalconio, en particular cuando una solución acuosa está prevista para el uso tópico sobre membranas mucosas y, en este caso en particular, para el uso en la nariz. Según una forma de realización preferente adicional de la invención, el medicamento que contiene oximetazolina y/o xilometazolina y que está previsto para la profilaxis antivírica y/o el tratamiento de enfermedades víricas está presente como solución acuosa y contiene al menos un conservante, preferentemente cloruro de benzalconio.

Si la solución ya no es isotónica debido a las propiedades osmóticas del principio activo y los coadyuvantes contenidos adicionalmente, un agente isotónico, preferentemente una sal fisiológicamente tolerable tal como, por ejemplo, cloruro de sodio o cloruro de potasio, o un poliol fisiológicamente tolerable tal como, por ejemplo, glucosa o glicerina, pueden estar contenidos de manera ventajosa en una cantidad necesaria para la isotonización. Como agente isotónico es especialmente preferente glicerina.

Dependiendo del α -simpaticomimético contenido, de la forma de administración y de la enfermedad vírica particular, el medicamento puede desearse estar determinado para la administración de una a varias veces a la semana hasta una a varias veces al día. Según una forma de realización de la invención, el medicamento está previsto para administrarse dos veces, tres veces o más de tres veces al día.

Los ejemplos, sin estar limitados a la misma, explican la invención.

Ejemplo

Actividad antivírica

La actividad antivírica de los α -simpaticomiméticos con estructura de 2-imidazolina se investiga en una serie de experimentos in vitro con el ejemplo de oximetazolina frente a las cepas víricas HRV 2 y HRV 14 (rinovirus humano), así como gripe A. Las investigaciones se realizan en células HeLa infectadas con HRV 2 o HRV 14 o células MDCK infectadas con gripe A. En este caso, la influencia de oximetazolina en la replicación del virus/reproducción del virus se demuestra mediante el ensayo de reducción de placas (véase Cooper, P.D., 1955: A method for producing plaques in agar suspensions of animal cells. *Virology* 1:397-409) así como en la infecciosidad de los virus (determinación de la infecciosidad residual mediante titulación vírica). Además, las propiedades de acción antivírica se midieron mediante el denominado "ensayo inhibidor de efecto citopático de alto rendimiento" (CPE) (Schmidtke M., Schnittler U., Jahn B., Dahse H.-M. y Stelzner A. 2001: A rapid assay for evaluation of antiviral activity against coxsackie virus B3, influenza virus A, and herpes simplex virus type 1. *J Virol Methods* 95: 133-143).

Cepas de virus HRV 2 y HRV 14

Para excluir los efectos citotóxicos provocados por el principio activo, se desarrolla en primer lugar mediante la adición de una serie de diluciones con soluciones del principio activo acuosas la concentración del principio activo, en la que no resulta bajo las condiciones de prueba in vitro definidas ninguna influencia en las células HeLa contenidas (véase Mosmann, T., 1983: Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J. Immunol.Meth.* 65:55-63). La concentración del principio activo en la que no resulta ningún efecto provocado por las sustancias de prueba y que reduce el metabolismo de las células HeLa asciende a entre el 0,005 y el 0,003125 % (p/v).

La infección de las células HeLa con HRV 14 se efectúa con una dosis de infección promedio (M.O.I., multiplicidad de infección) de 0,0004. Para la infección de las células HeLa con HRV 2 se seleccionó una dosis de virus que condujo al CEP completo en los controles de virus no tratados 72 horas después de la infección. La sustancia de prueba se agrega en diluciones (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32) de la concentración de sustancia no citotóxica determinada de 0,003125 % (p/v) a las células infectadas. La actividad antivírica se mide con la ayuda de la prueba de reducción de placas y/o el "ensayo inhibidor de efecto citopático de alto rendimiento" (CPE). La infecciosidad residual (TCID₅₀/ml) se determina por medio de titulación vírica. Los resultados de HRV 14 se muestran en las Tablas 1 y 2.

HRV 14

Tabla 1

Dilución (1/X)	Inhibición relativa de la reducción de placa [%]	Inhibición relativa de la infecciosidad residual [%]	Inhibición total relativa (A) / (B)
2	44,26	33,33	38,79
4	32,98	20,83	26,91
8	25,74	18,75	22,25
16	17,66	18,75	18,20
32	14,26	12,50	13,38

45

ES 2 612 544 T3

Los resultados muestran a modo de ejemplo para la oximetazolina el efecto antivírico de los α -simpaticomiméticos con estructura de 2-imidazolina (en este caso frente a la cepa de virus HRV 14).

Tabla 2

Dilución (1/X)	Inhibición de CPE [%]
2	50,5
4	53,6
8	37,5
16	5,9

- 5 Los resultados de una segunda serie de experimentos con la cepa de virus HRV 14 (medición por medio de ensayo CPE)

Los resultados para HRV 2 se muestran en la Tabla 3.

HRV 2

Tabla 3

Dilución (1/X)	Inhibición de CPE [%]
2	40,5
4	23,2

10

Los resultados muestran a modo de ejemplo para la oximetazolina la acción antivírica de los α -simpaticomiméticos que tienen una estructura de 2-imidazolina (en este caso frente a la cepa de virus HRV 2).

Virus de la gripe A

- 15 De manera análoga al procedimiento descrito para los dos rinovirus (HRV 2, HRV 14), en primer lugar mediante la adición de una serie de diluciones de soluciones de principio activo acuosas se determina la concentración del principio activo, en la que bajo las condiciones de prueba definidas in vitro no resulta ninguna influencia en las células MDCK utilizadas. La concentración del principio activo en la que no resulta ningún efecto provocado por las sustancias de prueba que reduce el metabolismo de las células MDCK asciende a 0,005 % (p/v). La sustancia de prueba se agrega en diluciones (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32) de la concentración de la sustancia no citotóxica
- 20 determinada de 0,005 % (p/v) a las células infectadas. La actividad antivírica se cuantifica con la ayuda del "ensayo inhibidor de efecto citopático de alto rendimiento" (CPE). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Dilución (1/X)	Inhibición de CPE [%]
2	52,8
4	35,5
8	23,1
16	9,1

- 25 Los resultados muestran a modo de ejemplo para la oximetazolina el efecto antivírico de los α -simpaticomiméticos frente a la cepa de virus de la gripe A (ensayo de CPE).

REIVINDICACIONES

1. Oximetazolina y/o xilometazolina para el uso de profilaxis antivírica y/o el tratamiento antivírico de enfermedades víricas seleccionadas del grupo que consiste en rinitis aguda, gripe, parainfluenza, otitis media y sinusitis, teniendo la oximetazolina y/o la xilometazolina un efecto antivírico.
- 5 2. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados por que** el medicamento está determinado para el uso tópico.
3. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizados por que** el medicamento está determinado para la aplicación en membranas mucosas.
- 10 4. Compuestos para el uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados por que** está contenida/están contenidas oximetazolina y/o xilometazolina en un disolvente acuoso.
5. Compuestos para el uso según la reivindicación 4, **caracterizados por que** la solución acuosa contiene al menos un tampón, preferentemente un tampón fosfato o citrato.
6. Compuestos para el uso según la reivindicación 4 y/o 5, **caracterizados por que** la solución acuosa contiene al menos un conservante, preferentemente cloruro de benzalconio.