

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 932**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2012 PCT/IB2012/051310**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO2012127407**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2012 E 12717477 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2688553**

54 Título: **Composición farmacéutica para uso en inhalación que contiene un corticoide y una quinolona o ácido fusídico**

30 Prioridad:

21.03.2011 EP 11159067

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

08.06.2017

73 Titular/es:

**DOS SANTOS, ANTONIO (33.3%)
Burenos 41
1092 Belmont-sur-Lausanne, CH;
KENYON, MICHAEL (33.3%) y
KRAYENBUHL, MATTHEW (33.3%)**

72 Inventor/es:

KRAYENBUHL, MATTHEW

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 615 932 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 farmacéutica para uso en inhalación que contiene un corticoide y una quinolona o ácido fusídico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de dosis unitarias que comprenden un corticoide tópico y un antibiótico seleccionado de la clase de las quinolonas o un antibiótico tal como ácido fusídico.

Estas composiciones se pueden usar ventajosamente - pero no exclusivamente - en el tratamiento de la sinusitis.

Técnica anterior

10 Composiciones tales como las citadas anteriormente están descritas particularmente en la solicitud de patente internacional WO 03/020219, la solicitud de patente europea EP 1894559 A1, las solicitudes WO 2004/087043 A2, US2001/049366 A1, ES2065846 A1, US4844902 A, WO 2009/027732 A2, WO 2010/084457 A1 y la patente de EE.UU. 7.691.094 B2.

Descripción general de la invención

15 El problema que la presente invención pretende resolver es la mejora de los tratamientos ofrecidos actualmente, en particular los tratamientos para la sinusitis. Mejora significa "mayor eficacia del tratamiento y/o disminución de la toxicidad y/o minimización de las cantidades usadas (por ejemplo, de antibiótico)".

20 En la invención, la solución del problema antes mencionado consiste en una composición farmacéutica de dosis unitaria para inhalación por un sujeto humano, en la que la relación corticoide/antibiótico es particularmente alta en comparación con la observada en las composiciones de la técnica anterior. Hemos encontrado sorprendentemente que una relación corticoide tópico/quinolona o ácido fusídico entre 0,02 y 20 con una cantidad de quinolona o de ácido fusídico inferior a 1 mg proporciona los mejores resultados en un sujeto humano.

25 Más precisamente, la invención se refiere a una composición farmacéutica de una descarga de una pulverización para su uso en el tratamiento de una enfermedad para administración por inhalación por un sujeto humano, que comprende al menos un corticoide tópico y una quinolona o ácido fusídico, caracterizada porque la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona o del ácido fusídico está entre 0,02 y 20 y la cantidad de quinolona o de ácido fusídico es inferior a 1 mg.

Más particularmente, la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona o del ácido fusídico está entre 0,4 y 2 y la cantidad de quinolona o de ácido fusídico está entre 10 y 400 µg; más preferiblemente, la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona o del ácido fusídico está entre 0,5 y 1,5 y la cantidad de quinolona o de ácido fusídico está entre 70 y 150 µg.

30 Una dosis unitaria es la cantidad de una composición farmacéutica administrada a un paciente en una sola dosis, tal como una descarga por pulverización.

35 La composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención comprende un primer ingrediente activo seleccionado de los corticoides tópicos. Estos corticoides (también denominados esteroides, corticosteroides, glucocorticoides o análogos de la cortisona) son compuestos que se utilizan generalmente para aplicación local (nasal, cutánea, oftálmica, etc.). Ejemplos de estos corticoides tópicos incluyen: furoato de mometasona, budesonida, beclometasona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona y triamcinolona.

El corticoide preferido es budesonida y triamcinolona.

40 La composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención comprende además un segundo ingrediente activo seleccionado de las quinolonas. Las quinolonas forman una clase de antibióticos. Ejemplos de dichas quinolonas incluyen norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, lomefloxacina y lexofloxacina.

La quinolona preferida es ciprofloxacina.

El segundo ingrediente activo también puede ser ácido fusídico.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención comprende furoato de fluticasona y ciprofloxacina.

45 En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención comprende budesonida y ciprofloxacina.

En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención comprende triamcinolona y ciprofloxacina.

50 La composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención también puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes se pueden seleccionar de dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, antioxidantes, etc. Como ejemplo, la composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención puede comprender manitol y/o cloruro de benzalconio. También puede comprender sorbato de potasio, glucosa anhidra, celulosa dispersable, polisorbato 80 y edetato disódico.

La composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención está destinada más particularmente al tratamiento del tracto respiratorio superior e inferior. Es pulverizable y adecuada para ser envasada en forma de pulverización nasal, variando la dosificación de 20 µL a 400µL, más preferiblemente 100 µL.

5 El tracto respiratorio superior (o vías respiratorias superiores) es extratorácico y comprende la nariz y las fosas nasales, la boca, la faringe (unión tracto respiratorio/digestivo) y la laringe (garganta).

El tracto respiratorio inferior (o vías respiratorias inferiores) es intratorácico y comprende la zona de conducción y transición (tracto extrapulmonar (tráquea), tracto intrapulmonar (bronquios principales, bronquios lobares, bronquiolos) y la zona respiratoria (conductos y sacos alveolares, alvéolos pulmonares).

10 La composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención se formula ventajosamente como un líquido (solución, suspensión, emulsión, etc.) en dosis unitaria o en un frasco de múltiples dosis para la administración por pulverización en la cavidad nasal y los senos para el tratamiento de las vías respiratorias. Esta composición incluye un polvo que puede ser mezclado con un diluyente para producir un líquido.

15 La composición de dosis unitaria de acuerdo con la invención se usa en el tratamiento de las vías respiratorias superiores, principalmente en el tratamiento de la sinusitis, en particular de la sinusitis aguda o crónica y de pólipos nasales y se suministra a la nariz por una pulverización dosificada con volúmenes que varían de 20 µL a 400 µL, más preferiblemente 100 µL.

La composición farmacéutica de dosis unitaria de acuerdo con la invención se usa en el tratamiento del tracto respiratorio superior, particularmente en el tratamiento de la mucoviscidosis.

20 La composición de dosis unitaria de acuerdo con la invención, para la que la relación entre el peso de corticoide tópico y el peso de quinolona o ácido fusídico está entre 0,02 y 8 y la cantidad de quinolona o de ácido fusídico es inferior a 1 mg, se usa más particularmente para el tratamiento del tracto respiratorio inferior.

La invención se refiere también a una preparación farmacéutica que contiene varias dosis unitarias de acuerdo con la invención y que está en forma de pulverización nasal.

25 La invención se refiere además a una dosis de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención destinada a ser utilizada durante un día y para una fosa nasal, que comprende 50 µg a 300 µg de corticoide tópico y de 150 a 400 µg de quinolona.

La invención se refiere además al uso de la composición de dosis unitaria de acuerdo con la invención para el tratamiento de las vías respiratorias, teniendo dicha composición que ser administrada en forma de pulverización dos veces consecutivas en cada fosa nasal, una o dos veces al día.

30 Descripción detallada de la invención

La invención se describe con más detalle a continuación, por medio de ejemplos:

35 Una composición farmacéutica de dosis unitaria que comprendía budesonida y ciprofloxacina en una relación de 1,34 se administró por pulverización nasal, suministrando cada dosis unitaria o descarga de la pulverización nasal 125 µg de budesonida y 93 µg de ciprofloxacina. La composición comprendía además como excipientes al menos manitol y cloruro de benzalconio. A cada paciente se le prescribió una dosis de dos pulverizaciones en cada fosa nasal al día. Una descarga de pulverización nasal correspondía a aproximadamente 100 µL de líquido.

40 También se administró una composición farmacéutica de dosis unitaria que comprendía budesonida y ciprofloxacina en una relación de 0,67 por pulverización nasal, suministrando cada dosis unitaria o descarga de pulverización nasal 62,5 µg de budesonida y 93 µg de ciprofloxacina. La composición comprendía además como excipientes al menos manitol y cloruro de benzalconio. A cada paciente se le prescribió una dosis de dos pulverizaciones en cada fosa nasal al día.

45 También se administró una composición farmacéutica de dosis unitaria que comprendía furoato de fluticasona y ciprofloxacina en una relación de 0,4 por pulverización nasal, suministrando cada dosis unitaria o descarga de pulverización nasal 30 µg de furoato de fluticasona y 75 µg de ciprofloxacina. La composición comprendía además como excipientes al menos manitol y cloruro de benzalconio. A cada paciente se le prescribió una dosis de dos pulverizaciones en cada fosa nasal al día.

50 También se administró una composición farmacéutica de dosis unitaria que comprendía budesonida y ácido fusídico en una relación de 1 por pulverización nasal, suministrando cada dosis unitaria o descarga de pulverización nasal 150 µg de budesonida y 150 µg de ácido fusídico. La composición comprendía además como excipientes al menos manitol y cloruro de benzalconio. A cada paciente se le prescribió una dosis de dos pulverizaciones en cada fosa nasal al día.

También se administró una composición farmacéutica de dosis unitaria que comprendía triamcinolona y ciprofloxacina en una relación de 0,5 por descarga de pulverización nasal (100 µL), suministrando 37,5 µg de triamcinolona y 75 µg de ciprofloxacina.

También se administró una composición farmacéutica de dosis unitaria que comprendía triamcinolona y ciprofloxacina en una relación de 0,44 por descarga de pulverización nasal (100 µL), suministrando 38,8 µg de triamcinolona y 88,4 µg de ciprofloxacina.

- 5 Aproximadamente 500 pacientes con sinusitis aguda o crónica (con o sin pólipos nasales) se sometieron a un tratamiento diario durante 10 días a 8 semanas. Se observó un efecto positivo y una mejora muy notable en la gran mayoría de casos.

Ni que decir tiene que la invención no está limitada a los ejemplos descritos anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización para uso en el tratamiento de una enfermedad para administración por inhalación por un sujeto humano, que comprende al menos un corticoide tópico y una quinolona o ácido fusídico, caracterizada porque la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona o del ácido fusídico está entre 0,02 y 20 y la cantidad de quinolona o de ácido fusídico es inferior a 1 mg.
2. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona o del ácido fusídico está entre 0,4 y 2 y la cantidad de quinolona o de ácido fusídico está entre 10 y 400 µg.
3. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona o del ácido fusídico está entre 0,5 y 1,5 y la cantidad de quinolona o de ácido fusídico está entre 70 y 150 µg.
4. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona es 1,34 y la cantidad de quinolona es 93 µg.
5. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona es 1 y la cantidad de quinolona es 75 µg.
6. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona es 0,5 y la cantidad de quinolona es 75 µg.
7. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en la que el corticoide tópico se selecciona del grupo de las siguientes moléculas: furoato de mometasona, budesonida, beclometasona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona y triamcinolona.
8. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en la que la quinolona se selecciona del grupo de las siguientes moléculas: ofloxacina, norfloxacina, ciprofloxacina, lomefloxacina y lexofloxacina.
9. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que el corticoide es furoato de fluticasona y la quinolona es ciprofloxacina.
10. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que el corticoide es triamcinolona y la quinolona es ciprofloxacina.
11. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como manitol y/o cloruro de benzalconio.
12. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona está entre 0,25 y 1, la cantidad de quinolona está entre 75 µg y 100 µg, el corticoide tópico es furoato de fluticasona y la quinolona es ciprofloxacina, siendo los excipientes al menos manitol y cloruro de benzalconio.
13. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la relación entre el peso del corticoide tópico y el peso de la quinolona está entre 0,25 y 1, la cantidad de quinolona está entre 75 µg y 100 µg, el corticoide tópico es triamcinolona y la quinolona es ciprofloxacina, siendo los excipientes al menos manitol y cloruro de benzalconio.
14. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, para uso en el tratamiento del tracto respiratorio superior.
15. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con la reivindicación 14, para uso en el tratamiento de la sinusitis, en particular, de la sinusitis aguda o crónica.
16. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en el tratamiento del tracto respiratorio inferior.
17. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con la reivindicación 16, para uso en el tratamiento de la mucoviscidosis.

- 5
18. Preparación farmacéutica que contiene varias descargas de una pulverización de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está en forma de pulverización nasal.
 19. Descarga de una pulverización de la composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, para uso en el tratamiento de una enfermedad según la reivindicación 1, en la que la administración durante un día y para una fosa nasal comprende 50 a 300 µg de corticoide tópico y de 150 a 400 µg de quinolona.
 20. Composición farmacéutica de una descarga de una pulverización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17, para uso en el tratamiento de las vías respiratorias, caracterizada porque dicha composición se debe administrar en forma de pulverización dos veces en cada fosa nasal a razón de una o dos veces al día.