

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 692**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 36/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2015 E 15171692 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3103438**

54 Título: **Composiciones nasales tópicas que contienen xiloglucanos para usar como descongestionantes**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2019

73 Titular/es:
NOVINTETHICAL PHARMA SA (100.0%)
Via Berna, 9
6900 Lugano, CH

72 Inventor/es:
DI FULVIO, MARCO y
ALONSO COHEN, MIGUEL ANGEL

74 Agente/Representante:
SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 705 692 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

Composiciones nasales tópicas que contienen xiloglucanos para usar como descongestionantes

5 La invención se refiere a los xiloglucanos o extractos que los contienen, en combinación con proteína de guisante y opcionalmente con uno o más ingredientes activos y/o excipientes, en donde los xiloglucanos y la proteína de guisante están en una relación de peso 1:1, para su uso en el tratamiento tópico intranasal de la congestión nasal.

Técnica anterior

10

La congestión nasal resulta de la inflamación e hinchazón de los tejidos que revisten los tractos nasales, y puede tener múltiples causas, tales como infecciones, alergias, o causas estructurales tales como la desviación del septum nasal. En particular, la congestión nasal se asocia con la rinitis y con la sinusitis.

15

La rinitis es una inflamación de la mucosa nasal que se debe a, por ejemplo, catarros influenza o alergias. La rinitis puede caracterizarse por uno o más síntomas tales como la rinorrea, estornudos, congestión nasal y aumento de las secreciones nasales. La rinitis puede incluir rinitis aguda, rinitis, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica crónica, rinitis vasomotriz, rinitis infecciosa y rinitis atrófica. La sinusitis es una inflamación de los senos paranasales, que puede resultar de una infección (por ejemplo, infección bacteriana, fúngica o viral), o tener causa alérgica o autoinmune.

20

Los medicamentos que se usan más comúnmente para tratar la rinitis y la congestión nasal son antihistaminas anti-H1, las cuales inhiben la acción de la histamina mediante el bloqueo de la unión de la histamina con los receptores H1, o las histaminas atípicas que inhiben la actividad enzimática de la histidina decarboxilasa, la cual cataliza la transformación de la histidina en histamina. Las antihistaminas son efectivas contra los síntomas mediados por histamina, tales como la rinorrea, los estornudos, el escozor nasal y los síntomas oculares, pero son menos efectivas contra la congestión nasal.

25

Los efectos colaterales de las antihistaminas anti-H1 incluyen la sedación y efectos adversos sobre el sistema nervioso central (afectación del estado de alerta, somnolencia, y efectos sobre la conducción de vehículos). Estas afectaciones pueden exacerbarse mediante el alcohol y otros sedantes. Además, muchas antihistaminas anti-H1 pueden interactuar con algunos medicamentos, productos de plantas, y suplementos nutricionales y dietéticos.

30

Los corticoides intranasales quedan como el tratamiento que se prefiere para el tratamiento de la congestión nasal, pero pueden ocurrir efectos colaterales en aproximadamente 5 % de los pacientes, tales como la formación de granos, sequedad y epístasis menores, lo cual puede conducir a la discontinuidad del tratamiento. Los niños que se tratan regularmente durante un año con beclometasona muestran un ligero retraso en el crecimiento.

35

Otro grupo de medicamentos que se usan para tratar la congestión nasal comprenden los descongestionantes tales como la pseudoefedrina y la fenilefrina. Los descongestionantes orales e intranasales pueden usarse para tratar la congestión nasal que se asocia a la rinitis alérgica. Sin embargo, el uso de descongestionantes que se administran por vía oral o como atomizador nasal se limita debido a los efectos colaterales tales como un efecto de rebote sobre la congestión, la posibilidad de inducir una hipertrofia tisular irreversible, y una reducción de la duración del efecto después de 10 días de uso. Por ejemplo, la rinitis medicamentosa se induce o se agrava debido a un uso excesivo de descongestionantes tópicos con o sin preservantes.

40

Los antileucotrienos son una clase de fármacos novedosa para el tratamiento de la rinitis alérgica y del asma. La eficacia de ellos es comparable con la de las antihistaminas orales, aunque da la impresión de que tienen un efecto mayor sobre la obstrucción nasal. Otros productos que se usan para tratar la rinitis, tales como antibióticos, anticolinérgicos y cromonas, no tienen acción descongestionante. La instilación de solución salina, particularmente en el campo pediátrico (Chirico G y otros, *Minerva Pediatrica*, 62(5), 2010- 499-505), también es común, pero aunque alivia temporalmente los síntomas, obviamente es una solución meramente a corto plazo de eficacia limitada.

50

El documento núm. WO 2013/132487 describe gotas nasales de un extracto que contiene xiloglucanos (específicamente extracto de granada) para usar en el tratamiento de la rinitis o de la sinusitis, opcionalmente con activos adicionales.

55

Consecuentemente, todavía hay una necesidad de otros tratamientos para reemplazar o acompañar aquellos disponibles hoy en día.

Descripción de la invención

60

La invención, por tanto, se refiere a los xiloglucanos o extractos que los contienen, en combinación con proteína de guisante y opcionalmente con uno o más ingredientes activos y/o excipientes, en donde los xiloglucanos y la proteína de guisante están en una relación de peso 1:1, para usar en el tratamiento tópico intranasal de la congestión nasal.

Los xiloglucanos son moléculas que consisten en una cadena principal lineal de β -1,4-glucanos con ramificaciones laterales cortas. La unión se debe a la xilosa unida al oxígeno en la posición 6 del azúcar. Dichas cadenas laterales también pueden contener otros azúcares tales como arabinosa y fucosa.

5 Los xiloglucanos pertenecen a la familia de la hemicelulosa, la cual se combina con la celulosa en la pared celular de las plantas superiores. Una fuente particularmente rica en xiloglucanos son las semillas de tamarindo (*Tamarindus indica*), un árbol tropical originario de África del este.

10 Los extractos de semilla de tamarindo ricos en xiloglucanos se conocen y se han usado en el campo de la medicina principalmente como agentes controladores de la viscosidad en composiciones oftálmicas (documento de los Estados Unidos núm. 6 056 950), agentes mucoadhesivos (documento núm. WO2006131262), lágrimas artificiales (documento núm. WO2009/044423), agentes antiinfecciosos (documento núm. WO2011147767) y agentes antiinflamatorios (documento núm. WO2011147768).

15 Nakamura F y otros, Yakuzaijaku, 59(4) 1999, 163-168 describieron formulaciones de fármacos esteroideos antiinflamatorios que contienen goma de tamarindo como excipiente.

20 Se prefieren los xiloglucanos que se extraen de las semillas de *Tamarindus indica*, disponibles en el mercado, por ejemplo, de Indena (Italia) (Xilogel®) y DSP Gokyo Food & Chemical (Japón) (Glyloid®). El peso molecular M_w promedio del xiloglucano que se prefiere es aproximadamente 650 000 Da, y se determina por difusión de luz con una fuente de láser de He-Ne de $\lambda=632,8$ nm.

25 Las composiciones nasales tópicas de acuerdo con la invención también pueden incluir uno o más constituyentes, ingredientes activos y/o excipientes. Por ejemplo, las composiciones de acuerdo con la invención pueden incluir antibióticos, antivirales, antiinflamatorios y descongestionantes como ingredientes activos adicionales.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden contener excipientes y/o agentes funcionales (humectantes, mucoadhesivos o agentes formadores de película, preservantes, etc.).

30 Ejemplos de dichos ingredientes adicionales incluyen sustancias tales como sucralfato, polisacáridos naturales y sintéticos tales como pectinas, quitosana (animal o vegetal), ácido hialurónico, metilsulfonilmetano (MSM), goma de guar, agar, goma de xantano, proteínas animales tales como gelatina, albúmina, ovalbúmina, caseína, proteínas de plantas tales como la proteína de guisante, proteína de soya, celulosa y hemicelulosa y derivados tales como hidroxipropilcelulosa, carragaenina, carbómeros, y componentes de enlaces cruzados/polimerizantes tales como el ácido ferúlico; polifenoles, 35 tales como polifenoles de la bilis, polifenoles de semilla de uva, mono- y oligosacáridos.

Se prefiere particularmente el Metilsulfonilmetano. Se prefiere más aún el uso combinado con xiloglucanos que se obtienen de proteínas de plantas, en particular proteína de guisante y/o proteína de soya.

40 Las reivindicaciones requieren una combinación de xiloglucanos con proteína de guisante en una relación de peso 1:1.

45 La relación de peso del xiloglucano con la proteína está principalmente en el intervalo entre 1:0,5 y 1:30, y se prefiere la relación 1:1, y en el caso de proteína de guisante es obligatoria de acuerdo con las reivindicaciones. Dichas asociaciones aumentan algunas de las características del xiloglucano, tales como la capacidad de retener moléculas de agua e hincharse durante un tiempo mayor, con un poder humectante más eficiente, lo cual es muy importante para tratar la sequedad de la mucosa nasal, que frecuentemente se asocia a síntomas locales alérgicos e inflamatorios.

50 Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden contener agua, preservantes, tampones, agentes modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, agentes reguladores de pH y saborizantes.

Las composiciones de acuerdo con la invención se administran preferentemente en la forma de un atomizador nasal.

55 En las composiciones de acuerdo con la invención, los xiloglucanos pueden estar presentes en un amplio intervalo de concentraciones, lo cual depende del tipo de composición y de la indicación terapéutica deseada.

El intervalo de concentración para una dosis única de xiloglucano está entre 0,1 mg/dosis y 10 mg/dosis, preferentemente entre 0,5 mg/dosis y 2,5 mg/dosis.

60 Las formulaciones de acuerdo con la invención son capaces de humedecer las membranas mucosas secas y microlesiones locales debidas a la rinitis abundante.

Los ejemplos más abajo son ejemplos de referencia que no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

¶Se prepararon las siguientes soluciones nasales pulverizadas:

ES 2 705 692 T3

Ejemplo 1

	Ingrediente	g/100 g
5	METILSULFONILMETANO	1,00000
	SOLUCIÓN SALINA – 0,9 % cloruro de sodio	csp para 100
	Polisacáridos de la semilla de TAMARINDO (GLYLOID 3S)	1,00000
10	EDTA SÓDICO	0,07500
	ÁCIDO BÓRICO (3 % sol.)	10,00000
	SOLUCIÓN DE NaOH 14 %	0,19000 (pH=6,8)
15	TOTAL	100,00

Ejemplo 2

	Ingrediente	g/100 g
20	METILSULFONILMETANO	1,00000
	SOLUCIÓN SALINA – 0,9 % cloruro de sodio	csp para 100
	XILOGLUCANO	0,5000
25	GELATINA	0,5000
	EDTA SÓDICO	0,07500
	ÁCIDO BÓRICO (3 % sol.)	10,0000
30	TOTAL	100,00

Ejemplo 3

	Ingrediente	g/100 g
35	METILSULFONILMETANO	1,00000
	SOLUCIÓN SALINA – 0,9 % cloruro de sodio	csp para 100
	XILOGLUCANO	0,5000
40	GELATINA	0,5000
	EDTA SÓDICO	0,07500
	ÁCIDO BÓRICO	10,00000
45	SOLUCIÓN de NaOH 14 %	0,19000 (pH=6,8)
	TOTAL	100,00

50 Ejemplo 4

	COMPOSICIÓN	g/15 ml
55	METILSULFONILMETANO	0,154
	XILOGLUCANO	0,154
	SORBATO POTÁSICO	0,030
60	EDTA SÓDICO	0,011

ÁCIDO BÓRICO	1,500
SOLUCIÓN SALINA	13,48
SOLUCIÓN DE HIDRÓXIDO SÓDICO 14 %	0,030
TOTAL	15,36

Ejemplo 5

Dos grupos de 20 pacientes cada uno, los cuales padecían de rinosinusitis, se trataron con la composición que se describe en el ejemplo 4 (PRUEBA) o con solución salina (PLACEBO). El tratamiento consistió en atomizar las composiciones PRUEBA y PLACEBO dos veces al día. El tratamiento duró dos semanas. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante el uso de una puntuación total de los síntomas, que comprenden congestión, rinorrea, escozor y estornudos (TNSS, Total Nasal Symptom Scores). Las puntuaciones, que se evaluaron al principio y al final del tratamiento mediante la prueba t de Student, se usaron para asignar una puntuación a la rinosinusitis con el mismo método estadístico. También se midieron los despertares nocturnos.

¶ Los resultados, que se muestran en la tabla más abajo, demostraron que el tratamiento con xiloglucanos fue más efectivo que la solución salina.

Estadísticas de grupo

	Tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Error Estándar de la media
TNSS en el preestudio	PRUEBA	20	8,00	,000 ^a	,000
	PLACEBO	20	8,00	,000 ^a	,000
Rinosinusitis en el preestudio	PRUEBA	20	6,40	1,501	,336
	PLACEBO	20	5,65	1,424	,319
Despertares nocturnos a preestudio	PRUEBA	20	2,20	,834	,186
	PLACEBO	20	2,20	,696	,156

Estadísticas de grupo

	Tratamiento	N	Media	Estándar Desviación	Error Estándar de la media
TNSS en el postestudio	PRUEBA	20	2,95	1,959	,438
	PLACEBO	20	4,40	2,563	,573
Rinosinusitis en el postestudio	PRUEBA	20	7,00	2,224	,497
	PLACEBO	20	6,05	1,504	,336
Despertares nocturnos a postestudio	PRUEBA	20	1,60	1,046	,234
	PLACEBO	20	2,20	,834	,186

Reivindicaciones

- 5 1. Los xiloglucanos o extractos que los contienen en combinación con proteína de guisante y opcionalmente con uno o más ingredientes activos y/o excipientes, en donde los xiloglucanos y la proteína de guisante están en una relación de peso 1:1, para usar en el tratamiento tópico intranasal de la congestión nasal.
2. Los xiloglucanos o extractos que los contienen en combinación con proteína de guisante para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde la congestión nasal está asociada con rinitis y/o sinusitis.
- 10 3. Los xiloglucanos o extractos que los contienen en combinación con proteína de guisante para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo es un antibiótico, un antiviral, un antiinflamatorio y/o un descongestionante.
- 15 4. Los xiloglucanos o extractos que los contienen en combinación con proteína de guisante para usar de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, capaces de humedecer las membranas de la mucosa seca y microlesiones locales.