

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 614**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2012** **PCT/EP2012/054406**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012** **WO12123466**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2012** **E 12709083 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018** **EP 2685960**

54 Título: **Empleo de una composición pulverizable que contiene ambroxol**

30 Prioridad:

14.03.2011 EP 11158043

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

05.06.2019

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**SAUERLAND, SANDRA;
BONI, JULIA y
PLOHMANN, BERND**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 715 614 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

Empleo de una composición pulverizable que contiene ambroxol

La presente invención se refiere a hidrocloreto de ambroxol para el tratamiento de faringitis aguda.

Antecedentes de la invención

5 El hidrocloreto de ambroxol (hidrocloreto de trans-4-[(2-amino-3,5-dibromobencil)amino]ciclohexanol) se desarrolló originalmente como producto activo mucorregulador y secretolítico, ya que en estudios farmacológicos se determinó que favorece la formación de secreciones de las vías respiratorias y aumenta la actividad ciliar. Además se determinó que éste muestra un efecto anestésico local.

10 Ambroxol en forma de comprimidos para chupar (20 mg de producto activo), a modo de ejemplo bajo la marca registrada Mucoangin®, así como Lysopadol®, es admitido para el alivio del dolor en dolores de garganta agudos, que son característica de una faringitis aguda.

15 La faringitis aguda es un síndrome inflamatorio de la faringe y/o de las amígdalas con diferentes causas. La faringitis aguda está caracterizada por una irrupción muy rápida y un transcurso relativamente corto. Habitualmente se trata de una enfermedad benigna y autolimitante, que no dura más de 2 a 4 días. La faringitis aguda puede ser parte de una infección general de las vías respiratorias superiores, o se puede producir como infección específica local de la faringe. La mayor parte de los casos son provocados por una infección vírica, y se producen en combinación con una infección viral o un resfriado. No obstante, también una pluralidad de factores diferentes pueden provocar dolor de garganta, a modo de ejemplo contaminantes, alergias, traumatismos o aire seco.

20 Los métodos de tratamiento se pueden subdividir en sintomáticos (analgésicos, esteroides, anestésicos locales) y causales (antibióticos, virustáticos). Los tratamientos sintomáticos pretenden una reducción del dolor o del malestar, mientras que los tratamientos causales pretenden la curación de la faringitis, o intentan impedir complicaciones a largo plazo, como fiebre reumática.

25 Ya que no existe ningún tratamiento específico para faringitis aguda (viral), estas infecciones se tratan controlándose los síntomas hasta que la infección vírica cede. Ya que el síntoma principal de una faringitis es dolor de garganta, para los pacientes es importante principalmente aliviar el mismo. Por consiguiente, las sustancias aplicables localmente y activas, como hidrocloreto de ambroxol, representan el medio de selección para el tratamiento de dolor de garganta.

30 Se mostró ya que el tratamiento con hidrocloreto de ambroxol se tolera bien y alivia eficazmente el dolor de pacientes con faringitis aguda. A pesar de la compatibilidad de los comprimidos para chupar de ambroxol, extraordinariamente buena, en casos individuales son posibles incompatibilidades y efectos secundarios.

35 Era tarea de la presente invención poner a disposición formas de administración alternativas para hidrocloreto de ambroxol, que garantizaran la eficacia demostrada. En este caso, el efecto se debía producir en lo posible con la misma, o preferentemente con menor dosificación de producto activo. En este caso, el efecto se debía producir lo más rápidamente posible, es decir, en un tiempo de menos de 30 minutos. En este caso, el efecto debía durar también un intervalo de tiempo más largo, es decir, durante varias horas, en especial más de 2 horas.

40 El documento US 2005/075403 da a conocer disoluciones pulverizables de ambroxol para el tratamiento de la faringitis, conteniendo las disoluciones empleadas del ejemplo de aplicación un 1 % (correspondiente a 10 mg/ml) de ambroxol en preparados acuosos con un 5 % de etanol, y dosificándose 15-50 mg de ambroxol por aplicación. En este contexto, el documento EP 1 543 826 enseña que a tal efecto son necesarias disoluciones de hidrocloreto de ambroxol altamente concentradas (≥ 40 mg/ml), que se administran en forma de un enjuague bucal o un spray. No obstante, la elevada concentración de hidrocloreto de ambroxol requiere medidas especiales en la puesta a disposición de las disoluciones debido a la solubilidad limitada.

Descripción

45 Sorprendentemente, ahora se descubrió que las composiciones pulverizables de hidrocloreto de ambroxol que contienen 1 a 30 mg/ml de hidrocloreto de ambroxol son apropiadas para el tratamiento de faringitis aguda, en tanto se apliquen localmente en una dosis de 10 mg. Mediante este procedimiento se garantiza una eficacia elevada, una aparición rápida del efecto, así como una compatibilidad elevada.

50 Por consiguiente, la presente invención se refiere a hidrocloreto de ambroxol para el tratamiento de faringitis aguda, aplicándose localmente hidrocloreto de ambroxol como composición pulverizable que contiene 1 a 30 mg/ml de hidrocloreto de ambroxol en una dosis de 10 mg.

En el ámbito de la presente invención, la expresión "aplicado localmente" designa la aplicación directa del producto activo sobre la región afectada inflamada.

En el ámbito de la presente invención, el concepto "dosis" designa la cantidad de producto activo aplicada localmente. La dosis de hidrocóloruro de ambroxol aplicada asciende a 10 mg. Habitualmente se aplicará hidrocóloruro de ambroxol sobre la región afectada inflamada con ayuda un aplicador de pulverización. Por consiguiente, la aplicación del producto activo se puede efectuar directamente sobre la región afectada inflamada sin que la lengua y otras partes de la cavidad bucal o faríngea entren en contacto con el producto activo.

Correspondientemente, otro objeto de la presente invención se refiere a un dispositivo aplicador para la aplicación local de 10 mg de hidrocóloruro de ambroxol, que comprende un aplicador pulverizador y un depósito que contiene una composición pulverizable que contiene 1 a 30 mg/ml de hidrocóloruro de ambroxol.

El aplicador pulverizador se seleccionará habitualmente de modo que la dosis de 10 mg se aplique mediante accionamiento único o múltiple del dispositivo de pulverización.

En este caso se ha mostrado especialmente ventajoso seleccionar el aplicador pulverizador de modo que la dosis de 10 mg se aplique mediante un número par de accionamientos del aplicador pulverizador, a modo de ejemplo mediante 2 o 4 accionamientos. Esto posibilita aplicar la dosis prevista uniformemente sobre lados opuestos de la orofaringe.

La aplicación de producto activo descrita se llevará a cabo preferentemente 1 a 10 veces en el transcurso del día, de modo especialmente preferente hasta 6 veces. En este caso se aplicará preferentemente una dosis diaria de hidrocóloruro de ambroxol de 1 a 200 mg/día, de modo especialmente preferente de 15 a 60 mg/día.

Otro objeto de la presente invención se refiere al empleo de hidrocóloruro de ambroxol para el tratamiento de faringitis aguda, aplicándose localmente hidrocóloruro de ambroxol como composición pulverizable que contiene 1 a 30 mg/ml de hidrocóloruro de ambroxol en una dosis de 10 mg.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de faringitis aguda, aplicándose localmente hidrocóloruro de ambroxol como composición pulverizable que contiene 1 a 30 mg/ml de hidrocóloruro de ambroxol en una dosis de 10 mg.

Las composiciones pulverizables según la presente invención contienen preferentemente agua y etanol como disolvente. En este caso, la proporción de agua es habitualmente más elevada que la de etanol. Las composiciones pulverizables presentan habitualmente un contenido en agua de al menos un 50 % en peso, preferentemente al menos un 60 % en peso, de modo especialmente preferente al menos un 80 % en peso, y de modo muy especialmente preferente al menos un 85 % en peso, referido respectivamente al peso total de la composición.

Además, las composiciones pulverizables según la invención contienen preferentemente al menos un agente tensioactivo, en especial un agente tensioactivo no iónico, como por ejemplo monolaurato de polioxietilensorbitano (polisorbato). En este caso, la cantidad de agente tensioactivo se sitúa habitualmente en el intervalo de < 1 % en peso, en especial en el intervalo de un 0,05 a un 0,5 % en peso, referido respectivamente al peso total de la composición.

En el caso de las composiciones pulverizables empleadas según la invención se trata en especial de una composición acuosa que contiene 1 a 30 mg/ml de hidrocóloruro de ambroxol, 50 a 200 mg/ml de etanol, 0,5 a 2 mg/ml de un agente tensioactivo, así como otros aditivos seleccionados entre sustancias reguladoras del pH, edulcorantes, aromatizantes y/o agentes conservantes.

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención se refiere a una composición pulverizable acuosa para el tratamiento de faringitis aguda, que contiene 1 a 30 mg/ml de hidrocóloruro de ambroxol, 50 a 200 mg/ml de etanol, 0,5 a 2 mg/ml de un agente tensioactivo, así como otros aditivos seleccionados entre sustancias reguladoras de pH, edulcorantes, aromatizantes y/o agentes conservantes. En una forma de realización especial, las composiciones pulverizables empleadas según la invención están constituidas por 1 a 30 mg/ml de hidrocóloruro de ambroxol, 50 a 200 mg/ml de etanol, 0,5 a 2 mg/ml de un agente tensioactivo, así como otros aditivos, seleccionados entre sustancias reguladoras de pH, edulcorantes, aromatizantes y/o agentes conservantes.

En este contexto, el concepto "composición acuosa" significa que la composición según la invención contiene agua como disolvente.

Las composiciones pulverizables según la invención contienen preferentemente 4 a 25 mg/ml de hidrocóloruro de ambroxol.

Las composiciones según la invención presentan habitualmente una viscosidad en el intervalo de 1,4 a 1,6 mPa*s.

Las composiciones pulverizables según la invención presentan habitualmente un valor de pH en el intervalo de 5,2 a 5,8.

- 5 La aplicación según la invención de las composiciones que contienen ambroxol conduce a una rápida aparición del efecto analgésico con efecto duradero.

A continuación se explica la invención más detalladamente por medio de ejemplos no limitantes.

Ejemplos

A. Composiciones según la invención

- 10 Se pudieron a disposición respectivamente 30 ml de una disolución acuosa que contenía 17,86 mg/ml (disolución 1), 8,93 mg/ml (disolución 2) o 4,46 mg/ml de hidrocloreto de ambroxol (disolución 3), etanol (al 96 %, 84,1 mg/ml), polisorbato 20 (1 mg/ml), monohidrato de ácido cítrico/dihidrato de hidrogenofosfato disódico (2,8 mg/ml), aromatizantes (1,3 mg/ml), sucralosa (0,8 mg/ml) y agua mediante mezclado de los componentes individuales. Las disoluciones obtenidas se envasaron en botellas de pulverización de vidrio ámbar.

- 15 B. Aplicación de las composiciones según la invención

Las composiciones según la invención se aplican respectivamente mediante 4 pulverizaciones respectivamente de 140 µl directamente sobre el tejido de la orofaringe inflamado.

Disolución 1: la dosis resultante (560 µl) asciende a 10 mg de disolución comparativa de hidrocloreto de ambroxol

2: la dosis resultante (560 µl) asciende a 5 mg de disolución comparativa de hidrocloreto de ambroxol

- 20 3: la dosis resultante (560 µl) asciende a 2,5 mg de hidrocloreto de ambroxol

Esta aplicación se efectúa hasta 6 veces al día.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Hidrocloruro de ambroxol para el tratamiento de faringitis aguda, aplicándose localmente hidrocloruro de ambroxol como composición pulverizable que contiene 1 a 30 mg/ml de hidrocloruro de ambroxol en una dosis de 10 mg.
- 2.- Hidrocloruro de ambroxol según la reivindicación 1, conteniendo la composición pulverizable 4 a 25 mg/ml de hidrocloruro de ambroxol.
- 3.- Hidrocloruro de ambroxol según una de las reivindicaciones precedentes, conteniendo la composición pulverizable agua, etanol, y al menos un agente tensioactivo.