

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 349**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/355** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/44** (2007.01)

**A61P 11/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2015 PCT/EP2015/072796**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16062522**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2015 E 15783971 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3209294**

54 Título: **Composición farmacéutica para su uso en el aumento del trofismo de la mucosa nasal**

30 Prioridad:

**22.10.2014 IT MI20141819**

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

**29.04.2020**

73 Titular/es:

**BIO.LO.GA. S.R.L. (100.0%)  
Via Giuseppe Lazzarin, 66  
31015 Conegliano (TV), IT**

72 Inventor/es:

**PANIN, GIORGIO;  
TESTA, DOMENICO y  
GUERRA, GERMANO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 757 349 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 su uso en el aumento del trofismo de la mucosa nasal

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la industria farmacéutica. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el aumento del trofismo de la mucosa nasal, por ejemplo, en caso de rinitis atrófica crónica o después de cirugía nasal y sinusal.

10

**Técnica anterior**

La rinitis atrófica crónica, que se divide en rinitis atrófica crónica primaria y rinitis atrófica crónica secundaria, representa una enfermedad de gran interés en la otología tanto debido a modificaciones crónicas de la mucosa nasal como por posibles complicaciones provocadas por infecciones experimentadas por una mucosa metaplásica y deteriorada.

15

Los síntomas de la rinitis atrófica incluyen una sensación de obstrucción del tabique nasal, como consecuencia de la atrofia de las terminaciones nerviosas, ardor, tos y trastorno del olfato.

20

La terapia que actualmente se utiliza para la rinitis atrófica, aunque presenta solo escasa eficacia, consiste esencialmente en limpiar las cavidades nasales mediante lavado usando soluciones salinas isotónicas e hipertónicas para prevenir o limitar la formación de costras. También se usan pomadas nasales basadas en pantenol, disoluciones oleosas como aceite de sésamo o aceite a base de vitamina A, así como aerosoles acuosos a base de ácido hialurónico o pantenol.

25

La solicitud de patente WO97/45098 da a conocer el uso de acetato de tocoferol como único componente de un medicamento para el tratamiento de la rinitis atrófica.

30

Sin embargo, el acetato de tocoferol, tal cual, no es fácil de aplicar sobre la mucosa nasal debido a su alta viscosidad.

La solicitud de patente WO 00/02554 da a conocer el uso de acetato de tocoferol como único componente de un medicamento para el tratamiento de la rinitis incrustada resultante, por ejemplo, a partir de adenoidectomía, que no es una intervención de cirugía nasal y sinusal.

35

El documento FR 2 981 273 da a conocer formulaciones tópicas para el tratamiento de mucosas, que comprende, entre otros, el 40-85% de acetato de tocoferol, el 10-60% de un macerado de flores de caléndula en aceite vegetal de rosa almizcle, palmitato de retinol, palmitato de ascorbilo, ubiquinona y lactobacilos. Solo se describe la aplicación de esta formulación en el tratamiento de la mucosa oral y vaginal.

40

El deterioro del trofismo de la mucosa nasal también se produce en otro estado, en concreto después de la cirugía nasal y sinusal. El déficit respiratorio nasal se debe principalmente a dos factores: un factor mucoso, representado por la hipertrofia del cornete inferior y el cornete medio de manera accesoria, y un factor estructural, constituido por alteraciones morfológicas/estructurales del tabique nasal y la pirámide. La corrección quirúrgica de una obstrucción nasal debe considerar la coexistencia frecuente de los dos factores mencionados anteriormente en la etiología de la obstrucción y esto lleva a la frecuente necesidad de una cirugía de "tabique/cornete".

45

El período medio de cicatrización de los tejidos después de la cirugía nasal y sinusal es de aproximadamente 20 días y durante este período se requiere una limpieza constante de las cavidades nasales con soluciones salinas hipertónicas e instilación tópica de aceites medicados para facilitar una correcta reparación tisular, con el objetivo de evitar el estancamiento de coágulos de sangre y moco, lo que podría conducir a complicaciones postoperatorias (sinequias de cornete y tabique, tejido fibroso que afecta al cornete o al suelo nasal, etc.).

50

**55 Sumario de la invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar un medicamento para aumentar el trofismo de la mucosa nasal.

60

En un primer aspecto, el objeto era proporcionar una composición para aplicación tópica para su uso en la obtención de reparación tisular de la mucosa nasal tras cirugía nasal y sinusal.

En un segundo aspecto, el objeto era proporcionar una composición para aplicación tópica para su uso en el tratamiento de la rinitis atrófica crónica.

65

El primer objeto anteriormente mencionado se obtuvo proporcionando una composición para aplicación tópica, para su uso en la obtención de reparación tisular de la mucosa nasal tras cirugía nasal y sinusal, que comprende un éster

de alfatocoferol con un ácido carboxílico de fórmula R-COOH, en el que R es un radical alquilo que tiene de 1 a 19 átomos de carbono, o un radical alqueno o alquino que tiene de 2 a 19 átomos de carbono, y un vehículo oleoso seleccionado del grupo que consiste en poliisobuteno hidrogenado, polideceno hidrogenado y mezclas de poliisobuteno hidrogenado y/o polideceno hidrogenado con poliolefinas hidrogenadas, en particular poliolefinas C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> hidrogenadas, triglicérido caprílico/cáprico, aceite de olus, aceite de *Adansonia digitata*, aceite de semilla de *Adansonia digitata*, caprilato/caprato de coco, escualano de oliva, escualeno de oliva, aceite de girasol (*Helianthus annuus*), aceite de *Simmondsia chinensis*, caprilato de coco, isononanoato de isonilo, ciclopentasiloxano y mezclas de los mismos.

El segundo objeto mencionado anteriormente se obtuvo proporcionando una composición tal como se definió anteriormente para aplicación tópica, para uso en el tratamiento de la rinitis atrófica crónica.

Preferiblemente la composición anteriormente mencionada no comprende ningún otro componente aparte del éster anteriormente mencionado de alfa-tocoferol y el vehículo oleoso anteriormente mencionado.

Preferiblemente, el éster anteriormente mencionado es acetato, n-propionato o linoleato de alfatocoferilo, preferiblemente acetato de alfa-tocoferilo.

Preferiblemente, la composición comprende de desde el 3% hasta el 80%, convenientemente desde el 5% hasta el 40% y ventajosamente desde el 10% hasta el 30% en peso del éster de alfa-tocoferilo anteriormente mencionado sobre el peso total de la composición.

Un vehículo particularmente preferido está constituido por polideceno hidrogenado.

Preferiblemente, dicho éster de alfa-tocoferol es acetato de alfa-tocoferilo.

Una composición particularmente preferida consiste en acetato de alfa-tocoferilo y polideceno hidrogenado.

Ventajosamente, tal composición consiste en acetato de alfa-tocoferilo, 10-30%, y polideceno hidrogenado, 70-90%.

Todos los porcentajes indicados en la presente solicitud se considerarán, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso sobre el peso total de la composición.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1a es una imagen rino-fibros cópica del cornete inferior derecho de un paciente que padece rinitis atrófica primaria antes del tratamiento con el producto VEA® Oris.

La figura1b es una imagen rino-fibros cópica del cornete inferior derecho del mismo paciente de la figura1a, después de tres meses de tratamiento con el producto VEA® Oris.

La figura2a es una imagen rino-fibros cópica de la mucosa nasal de un paciente del grupo A del ensayo clínico en pacientes sometidos a septoplastia, turbinectomía inferior e intervenciones de etmoidectomía anterior y posterior descritas más adelante en el presente documento.

La figura2b es una imagen rino-fibros cópica de la mucosa nasal de un paciente del grupo B del ensayo clínico en pacientes sometidos a septoplastia, turbinectomía inferior e intervenciones de etmoidectomía anterior y posterior descritas más adelante en el presente documento.

#### Descripción detallada

A lo largo de los años, el solicitante ha estado produciendo una preparación de aerosol basada en acetato de alfa-tocoferilo, comercializada con el nombre de VEA® Oris (acetato de alfa-tocoferilo, 14% y polideceno hidrogenado, 86%), para su aplicación a la mucosa de la cavidad orofaríngea, que tiene una acción emoliente y protectora. Considerando los efectos favorables observados en la prevención y el tratamiento de la faringitis, que superaban las expectativas plausibles de una mera acción emoliente sobre la mucosa, y considerando también la facilidad de aplicación de tal preparación de aerosol, el solicitante pensó en verificar si tal producto también tenía un efecto favorable sobre la mucosa nasal de pacientes que padecen rinitis atrófica crónica.

En realidad, se observó que VEA® Oris ejerce una acción terapéutica sobre la rinitis atrófica crónica, en particular la rinitis atrófica primaria, tal como se verá a partir de los resultados del ensayo descritos más adelante en el presente documento.

#### Ensayo clínico 1

En el período comprendido entre septiembre de 2013 y marzo de 2014, se reclutaron 13 pacientes (9 mujeres y 4

hombres), con edades comprendidas entre 34 y 70 años (edad media 50,23) con sensación de nariz seca e hiposmia, casi siempre asociados a dificultades respiratorias nasales.

5 Los pacientes se sometieron a una anamnesis precisa para excluir posibles pacientes afectados por rinitis atrófica secundaria (SAR). También se excluyeron del ensayo pacientes que se habían sometido previamente a cirugía del seno nasal, pacientes que usan vasoconstrictores y/o inhaladores con fines terapéuticos y pacientes que dieron positivo a pruebas alérgométricas cutáneas y séricas.

10 El programa de tratamiento utilizado previsto para la administración del aerosol VEA® ORIS a través de la nariz según las siguientes dosis: 2 bocanadas por fosa nasal 3 veces/día, durante 3 meses.

La fase de observación después del tratamiento con VEA® Oris proporcionó la observación clínica endoscópica, la evaluación clínica y funcional a través de rinomanometría y la prueba de aclaramiento mucociliar.

15 Desde el punto de vista sintomatológico, todos los pacientes revelaron una mejora considerable de la sensación de nariz seca y la percepción del flujo aéreo nasal (remisión de la sensación paradójica de obstrucción nasal).

20 La observación endoscópica permitió observar un aumento de la hidratación y el suministro de sangre de la mucosa nasal, tal como puede observarse a partir de las imágenes rino-fibrosópicas de las figuras1a y 1b: la figura1a muestra que la mucosa atrófica tiene un color blanco-amarillento mientras que la figura1b muestra una mejora considerable del trofismo de la mucosa, que se observa rosada y bien perfundida al final del tratamiento.

25 La evaluación rinomanométrica basal reveló una mejora de la funcionalidad respiratoria nasal debido al aumento del flujo nasal y la reducción de la resistencia.

La prueba de aclaramiento mucociliar, tras el tratamiento con VEA® ORIS, reveló una reducción del tiempo de tránsito promedio en 17 min.

#### 30 Ensayo clínico 2

El efecto favorable de VEA® ORIS sobre el trofismo de la mucosa nasal también se confirmó en el tratamiento de la mucosa nasal tras cirugía nasal y sinusal.

35 La actividad del ORIS VEA® también se sometió a prueba en un protocolo terapéutico administrado a pacientes sometidos a septoplastia, turbinectomía inferior e intervenciones de etmoidectomía anterior y posterior, con el objetivo de evaluar su acción reepitelizante y la posible reducción en la formación de costras serohemáticas.

Se reclutaron 44 pacientes (25 hombres (M) y 19 mujeres (F)) con edades entre 22 y 43 años (edad promedio de aproximadamente 34,1) y se dividieron en 2 grupos:

40 - Grupo A: 21 pacientes (13M y 8F), 15 de los cuales (10M y 5F) con tabique nasal desviado asociado a hipertrofia de los cornetes inferiores y 6 (3M y 3F) que padecen sinusitis etmoidal crónica;

45 - Grupo B: 23 pacientes (19M y 4F), 12 de los cuales (11M y 1F) con tabique nasal desviado asociado a hipertrofia de los cornetes inferiores y 11 (8M y 3F) que padecen sinusitis etmoidal crónica.

El tabique nasal desviado con hipertrofia de los cornetes inferiores se trató con resección submucosa del tabique nasal y turbinectomía inferior bilateral; la sinusitis etmoidal crónica con etmoidectomía anterior y posterior en FESS (cirugía funcional endoscópica sinusal).

50 El tratamiento farmacológico posoperatorio proporcionó el siguiente programa:

- Grupo A: solución salina hipertónica (2 bocanadas por fosa nasal 8/10 veces al día durante 10 días) asociada con el aerosol VEA® ORIS (2 bocanadas por fosa nasal 3 veces al día) durante 20 días.

55 - Grupo B: solución salina hipertónica (2 bocanadas por fosa nasal 8/10 veces al día durante 10 días) asociada con aceite de niaouli (2 aplicaciones por fosa nasal 3 veces al día) durante 20 días.

60 Los controles clínicos se llevaron a cabo después de 7 días, después de 15 días, después de un mes y después de 3 meses de la cirugía; la evaluación clínica se proporcionó por rinoscopia de fibra óptica, rinomanometría y puntuación de síntomas nasales (NSS).

Después de los primeros 15 días, se observó una reducción en la producción de costras para los pacientes del grupo A respecto a los del grupo B, con una mucosa nasal que comenzó a recuperar su trofismo.

65 La figura2a, con respecto a un paciente del grupo A, en realidad muestra una baja presencia de costras

serohemáticas y una reepitelización ya en un estadio avanzado mientras que la figura 2b, con respecto a un paciente del grupo B, muestra la presencia de numerosas costras serohemáticas en la cavidad nasal.

El control después de 1 mes reveló lo siguiente:

- 5
- los pacientes del grupo A tenían un buen trofismo de la mucosa nasal sin costras con respecto a los pacientes del grupo B, que revelaban una cavidad nasal no del todo limpia y una mucosa todavía parcialmente desepitelizada;
  - los pacientes del grupo A revelaron una buena puntuación de NSS equivalente a 8 (puntuación promedio) con respecto a los pacientes del grupo B, que revelaron una puntuación promedio de 5.
- 10

En el control clínico endoscópico después de 3 meses, los pacientes del grupo B revelaron resultados similares a los obtenidos por los pacientes del grupo A después de 1 mes.

- 15
- El tratamiento posoperatorio después de la cirugía del seno nasal tiene como fundamento la curación del tejido y la recuperación funcional más completa, reduciendo así los tiempos de curación; para este fin, el uso de VEA® Oris reveló ser válido y más eficiente con respecto al protocolo terapéutico utilizado en el grupo de control.

Además, se prepararon las siguientes formulaciones:

20

1)

Linoleato de alfa-tocoferilo            14%

25

Polideceno hidrogenado            86%

2)

Acetato de alfa-tocoferilo            10%

30

Poliisobuteno hidrogenado            90%

3)

35

Acetato de alfa-tocoferilo            25%

Aceite de olus            75%,

40

Un ensayo preliminar de las tres formulaciones anteriormente mencionadas (en forma de aerosol nasal) en tres grupos respectivos de cinco pacientes a los que se les diagnosticó rinitis atrófica primaria, en las mismas condiciones de ensayo del ensayo clínico 1 anteriormente mencionado, proporcionó resultados comparables a los obtenidos en la prueba con el producto Oris VEA®.

45

Las tres formulaciones anteriormente mencionadas también se sometieron a prueba en tres grupos respectivos de cinco pacientes, 3 de los cuales con tabique nasal desviado asociado a hipertrofia de los cornetes inferiores y 2 que padecen sinusitis etmoidal crónica, todos sometidos a septoplastia, turbinectomía inferior e intervenciones de etmoidectomía anterior y posterior, en las mismas condiciones del ensayo clínico 2. Los resultados obtenidos son comparables a los obtenidos en la prueba con VEA® Oris.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para aplicación tópica, para uso en la obtención de la reparación tisular de la mucosa nasal tras cirugía nasal y sinusal, que comprende un éster de alfa-tocoferol con un ácido carboxílico de fórmula R-COOH, en la que R es un radical alquilo que tiene de 1 a 19 átomos de carbono, o un radical alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 19 átomos de carbono, y un vehículo oleoso seleccionado del grupo que consiste en poliisobuteno hidrogenado, polideceno hidrogenado y mezclas de poliisobuteno hidrogenado y/o polideceno hidrogenado con poliolefinas hidrogenadas, en particular poliolefinas hidrogenadas C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, triglicérido caprílico/cáprico, aceite de olus, aceite de *Adansonia digitata*, aceite de semilla de *Adansonia digitata*, caprilato/caprato de coco, escualano de oliva, escualeno de oliva, aceite de semilla de girasol (*Helianthus annuus*), aceite de *Simmondsia chinensis*, caprilato de coco, isononanoato de isononilo, ciclopentasiloxano y mezclas de los mismos.
- 10 2. Composición para aplicación tópica, para uso en el tratamiento de rinitis atrófica crónica, que comprende un éster de alfa-tocoferol con un ácido carboxílico de fórmula R-COOH, en la que R es un radical alquilo que tiene de 1 a 19 átomos de carbono, o un radical alquenilo o alquinilo que tiene de 2 a 19 átomos de carbono, y un vehículo oleoso seleccionado del grupo que consiste en poliisobuteno hidrogenado, polideceno hidrogenado y mezclas de poliisobuteno hidrogenado y/o polideceno hidrogenado con poliolefinas hidrogenadas, en particular poliolefinas C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> hidrogenadas, triglicérido caprílico/cáprico, aceite de olus, aceite de *Adansonia digitata*, aceite de semilla de *Adansonia digitata*, caprilato/caprato de coco, escualano de oliva, escualeno de oliva, aceite de semilla de girasol (*Helianthus annuus*), aceite de *Simmondsia chinensis*, caprilato de coco, isononanoato de isononilo, ciclopentasiloxano y mezclas de los mismos.
- 15 3. Composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que dicho éster de alfa-tocoferol es acetato, n-propionato o linoleato de alfa-tocoferilo, preferiblemente acetato de alfa-tocoferilo.
- 20 4. Composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición comprende del 3% al 80% en peso de dicho éster de alfa-tocoferol sobre el peso total de la composición.
- 25 5. Composición para el uso según la reivindicación 4, en la que dicha composición comprende del 5% al 40%, preferiblemente del 10% al 30% en peso de dicho éster de alfa-tocoferol sobre el peso total de la composición.
- 30 6. Composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho vehículo oleoso consiste en polideceno hidrogenado.
- 35 7. Composición para el uso según la reivindicación 6, en la que dicho éster de alfa-tocoferol es acetato de alfa-tocoferilo.
- 40 8. Composición para el uso según la reivindicación 7, que consiste en acetato de alfa-tocoferilo y polideceno hidrogenado.
- 45 9. Composición para el uso según la reivindicación 8, que consiste en acetato de alfa-tocoferilo, 10-30%, y polideceno hidrogenado, 70-90%.

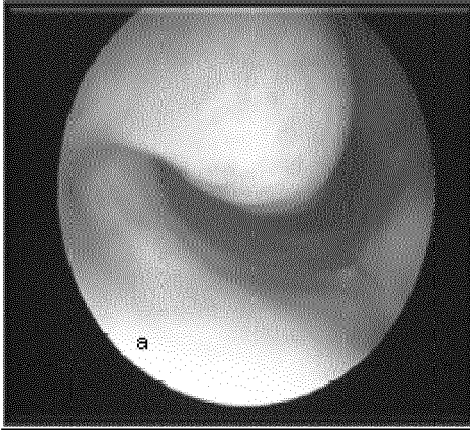


Fig. 1a

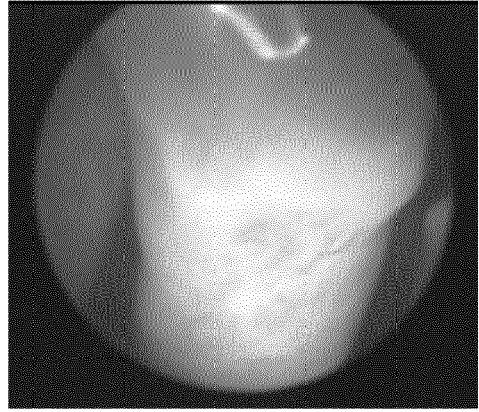


Fig. 1b

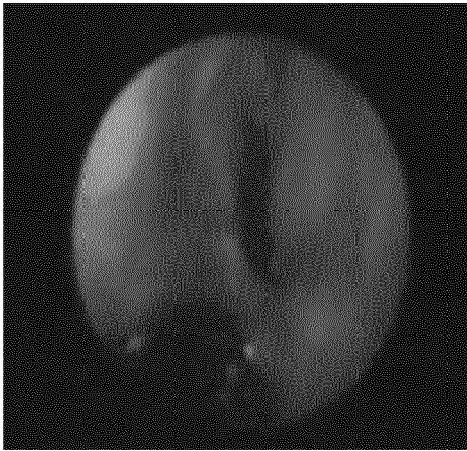


Fig. 2a

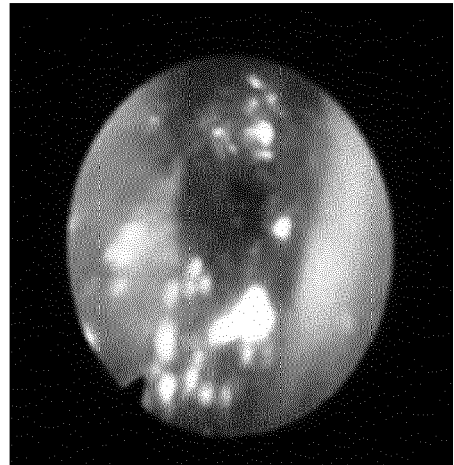


Fig. 2b