

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 080**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/185** (2006.01)  
**A61K 31/205** (2006.01)  
**A61P 19/00** (2006.01)  
**A61P 19/04** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 21/00** (2006.01)  
**A61P 27/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2015** **E 15380045 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019** **EP 3167881**

54 Título: **Administración local de etamsilato como medicamento**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.05.2020**

73 Titular/es:

**DOBECURE, S.L. (100.0%)**  
**C/San Emilio, 6 - Local 1**  
**28017 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**CUEVAS, SANCHEZ, PEDRO;**  
**GIMENEZ GALLEGO, GUILLERMO y**  
**FERNANDEZ JAEN, TOMÁS**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

ES 2 759 080 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

Administración local de etamsilato como medicamento

5 **Campo de la invención**

La invención describe el uso de etamsilato administrado localmente en pacientes con otitis o rinitis.

**Antecedentes de la invención**

10 La rinitis es una enfermedad muy común que representa un problema sanitario importante tanto para niños y adultos. La rinitis puede ser alérgica o independiente de la sensibilización dependiente de IgE a los aeroalérgenos. Los síntomas comunes incluyen congestión nasal, prurito nasal, rinorrea y estornudos. Los antihistamínicos y los glucocorticoides constituyen la primera línea de tratamiento en la rinitis. Sin embargo, estos medicamentos están asociados con efectos secundarios (Sadaba B et al. Ther Clin Risk Manag 2013; 9: 197-205; Yurttas V et al. J Photochem Photobiol 2015; 149: 289-291).

15 La otitis externa es un proceso inflamatorio del conducto auditivo externo. Esta enfermedad causa discapacidad en el 36% de los pacientes interrumpiendo su actividad diaria durante una media de 4 días y el 21% permanece en cama (van Asperen IA et al. BMJ 1995; 311: 1407-1410) Los dos síntomas más característicos de la otitis externa son la otalgia (dolor de oído) y otorrea. El dolor varía desde prurito a dolor intenso que se exacerba por movimientos del oído, incluyendo el masticar. Si la inflamación causa la suficiente hinchazón para ocluir el conducto auditivo externo, el paciente puede también quejarse de plenitud aural y pérdida de audición. Las gotas otológicas esteroideas pueden disminuir la inflamación y el edema del conducto auditivo externo y resolver los síntomas, pero no todos los estudios han demostrado beneficio. Además, los esteroideos tópicos pueden actuar como sensibilizadores tópicos. También, la otitis micótica externa (otomicosis) puede agravarse con el uso de gotas que contienen esteroides.

20 Por lo tanto, se necesitan opciones terapéuticas nuevas y seguras para estas enfermedades y deben ser consideradas como necesidades clínicas huérfanas. Es posible conseguir una rápida mejoría sintomática mediante la aplicación directa de un medicamento en un tejido patológico.

30 El Etamsilato (Dicynone®. Sanofi-Aventis. Paris. Francia) es un medicamento sintético seguro usado por vía oral y sistémica durante muchos años. Sin embargo, su aplicación local puede ser la mejor elección para conseguir las concentraciones terapéuticas apropiadas en los casos de otitis externa y rinitis.

35 Los inventores se han sorprendido al observar que la aplicación local de etamsilato (administrado como una solución al 12.5% de diethylammonio 2,5-dihidroxi benzenesulfonato (etamsilato. Dicynone®, Sanofi-Aventis. Paris. Francia) muestra beneficios clínicos en pacientes con otitis externa y rinitis alérgica estacional.

40 Después de la aprobación del comité ético de nuestra institución, los pacientes firmaron un consentimiento informado que incluía la descripción de los procedimientos propuestos.

**Descripción detallada de la invención**

Como se utiliza en toda la descripción, salvo indicación contraria, se entenderá que los siguientes términos tienen los siguientes significados.

45 "Paciente" se refiere a animales, preferiblemente mamíferos, más preferentemente los seres humanos e incluye machos y hembras.

"Cantidad efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto y/o de la composición que es eficaz para lograr su propósito.

50 "Tratamiento", "tratar" o "tratamiento" se refieren a usar el compuesto o composiciones de la invención presente, como profilaxis para evitar los síntomas de la enfermedad o trastorno, o como terapia para mejorar una enfermedad.

55 "Agente terapéutico" incluye cualquier agente terapéutico que puede utilizarse para tratar o prevenir la enfermedad descrita. Los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a compuestos antioxidantes, antiinflamatorios y similares. El agente terapéutico incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, pro-medicamentos y productos farmacéuticos derivados de éstos.

60 El compuesto y composiciones de este invento pueden ser administrados por cualquier sistema de liberación existente y efectiva, pero no limitado a aplicación local o por administración intraarticular, en formulaciones de unidad de dosis conteniendo transportadores, excipientes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables según se desee.

65 La administración local del compuesto y composiciones de la invención puede ser en forma de cremas, geles, ungüentos, dispersiones, bastones sólidos, emulsiones y microemulsiones que pueden formularse de acuerdo con los métodos convencionales utilizando excipientes adecuados. Las preparaciones inyectables, por ejemplo

suspensiones acuosas estériles inyectables, pueden formularse conforme con el acto conocido, utilizando agentes de dispersión adecuados, agentes para humidificar y/o agentes en suspensión. Las preparaciones de inyecciones estériles también pueden ser una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o disolvente aceptable no tóxico. Entre los vehículos aceptables y disolventes que pueden utilizarse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio.

En general, la dosis requerida para proporcionar una cantidad efectiva del compuesto y composición, que puede ser ajustada por un experto en la materia, variará en función de la gravedad de la enfermedad y la frecuencia del tratamiento.

El sujeto tratado con etamsilato es un animal, preferente un mamífero y más específicamente un humano. El principal objetivo de la presente invención está dirigido al tratamiento o prevención de las enfermedades descritas, particularmente en humanos.

La duración del tratamiento dependerá típicamente de la particularidad de la enfermedad, su gravedad, el estado del paciente etc, y será determinada por un experto en la materia. Las pautas ilustrativas de la terapia incluyen 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 3 meses y medio, 4 meses, 4 meses y medio, 5 meses, 5 meses y medio, 6 meses, 9 meses y un año o más si es necesario.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a las entidades moleculares fisiológicamente tolerables y composiciones que no producen típicamente una reacción adversa cuando se administran a un paciente humano o veterinario. Preferentemente, como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado por un agente regulador de un Estado o Gobierno Federal o está incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos u otras farmacopeas generalmente reconocidas, como adecuado para su utilización en mamíferos y más particularmente en humanos.

El compuesto utilizado en la invención puede ser utilizado a una dosis aproximada desde 1mg/kg de peso hasta 200mg/kg de peso sin evidencia de toxicidad.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes describen y permiten a cualquier experto en la materia utilizar la presente invención.

#### **Ejemplo 1.- Efecto de gotas otológicas de etamsilato en la otitis externa aguda**

Seis pacientes de ambos sexos con otitis externa aguda participaron en este estudio. Los pacientes fueron cuestionados antes y durante el estudio sobre los síntomas experimentados. Estos síntomas (dolor, prurito, hipoacusia y otorrea) fueron cuantificados como: 0: ninguno; 1: medio; 2: moderado y 3: severo. Los pacientes aplicaron etamsilato (5 gotas dos veces al día) durante una semana en el conducto auditivo afectado. La cuantificación media clínica de los síntomas antes y después del tratamiento con etamsilato se comparó utilizando un *t*-test pareado, siendo considerado  $p < 0.05$  significativo. Los pacientes manifestaron que los síntomas mejoraron significativamente después del tratamiento (Fig. 1). Los pacientes no manifestaron ningún efecto adverso relacionado con el tratamiento.

#### **Ejemplo 2.- Efecto del etamsilato aplicado en forma de spray en la rinitis alérgica estacional**

Siete pacientes con rinitis alérgica estacional, de ambos sexos y edad entre 30 a 65 años participaron en este estudio. Los pacientes fueron cuestionados antes y durante el estudio sobre los síntomas de rinitis experimentados. El Total Nasal Symptoms Score (TNSS) incluye los siguientes síntomas de la rinitis: moqueo, rinorrea y prurito y evalúa cada síntoma en una escala de 4 puntos (0: ninguno; 1: medio; 2: moderado y 3: severo). Los signos de la mucosa en la rinitis alérgica como la hiperemia y el edema fueron evaluados por rinoscopia antes y después del tratamiento. Los signos fueron cuantificados de acuerdo con la siguiente escala: 0: ningún signo; 1: moderado; 2 y 3: severo. Los pacientes aplicaron etamsilato en forma de spray (3 veces al día) en cada fosa nasal durante una semana. La valoración clínica media antes y después de una semana de tratamiento con etamsilato se comparó usando un *t*-test pareado. Valores de  $p < 0.05$  se consideran significativos. Los pacientes manifestaron que todos los síntomas mejoraron después del primer día de tratamiento tanto por la mañana como por la noche. Después del tratamiento todos los valores de los síntomas se redujeron significativamente (Fig. 2). Los pacientes no experimentaron ningún efecto secundario relacionado con el tratamiento con etamsilato.

### Leyenda de las figuras

#### **Figura 1.- Efecto de gotas otológicas de etamsilato en la otitis externa aguda**

Efecto del tratamiento con etamsilato durante una semana en los síntomas de la otitis. La aplicación de gotas otológicas de etamsilato mejoran los síntomas en los pacientes. Los datos obtenidos de 6 pacientes se expresan como  $\text{media} \pm \text{SEM}$ . \* indica  $p < 0.05$  y \*\*\*  $p < 0.001$  vs. antes del tratamiento usando un *t*-test pareado.

#### **Figura 2.- Efecto del etamsilato aplicado en forma de spray en la rinitis alérgica estacional**

## ES 2 759 080 T3

Mejoría de todos los síntomas (a) y signos (b) de la rinitis alérgica estacional tras aplicación de etamsilato aplicado en forma de spray. Datos obtenidos en siete pacientes antes y a los 7 días de tratamiento. Los resultados fueron comparados usando *t*-test pareado. \*\* indica  $p < 0,01$  vs antes del tratamiento.

**REIVINDICACIONES**

1. Uso del etamsilato aplicado localmente para el tratamiento de otitis y rinitis.
- 5 2. Uso del etamsilato de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el tratamiento se aplica en humanos o en mamíferos.
3. Uso del etamsilato de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 en las que etamsilato contiene además uno o más excipientes o componentes activos farmacológicamente aceptables.

10

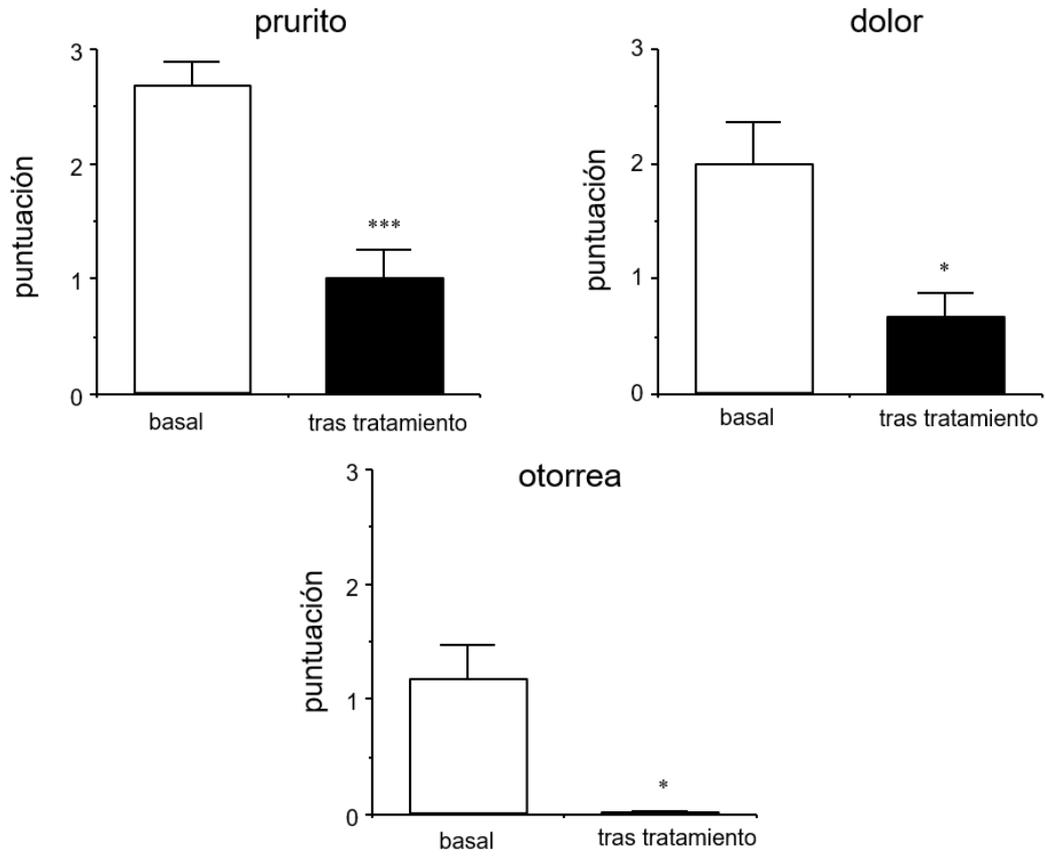


Figura 1

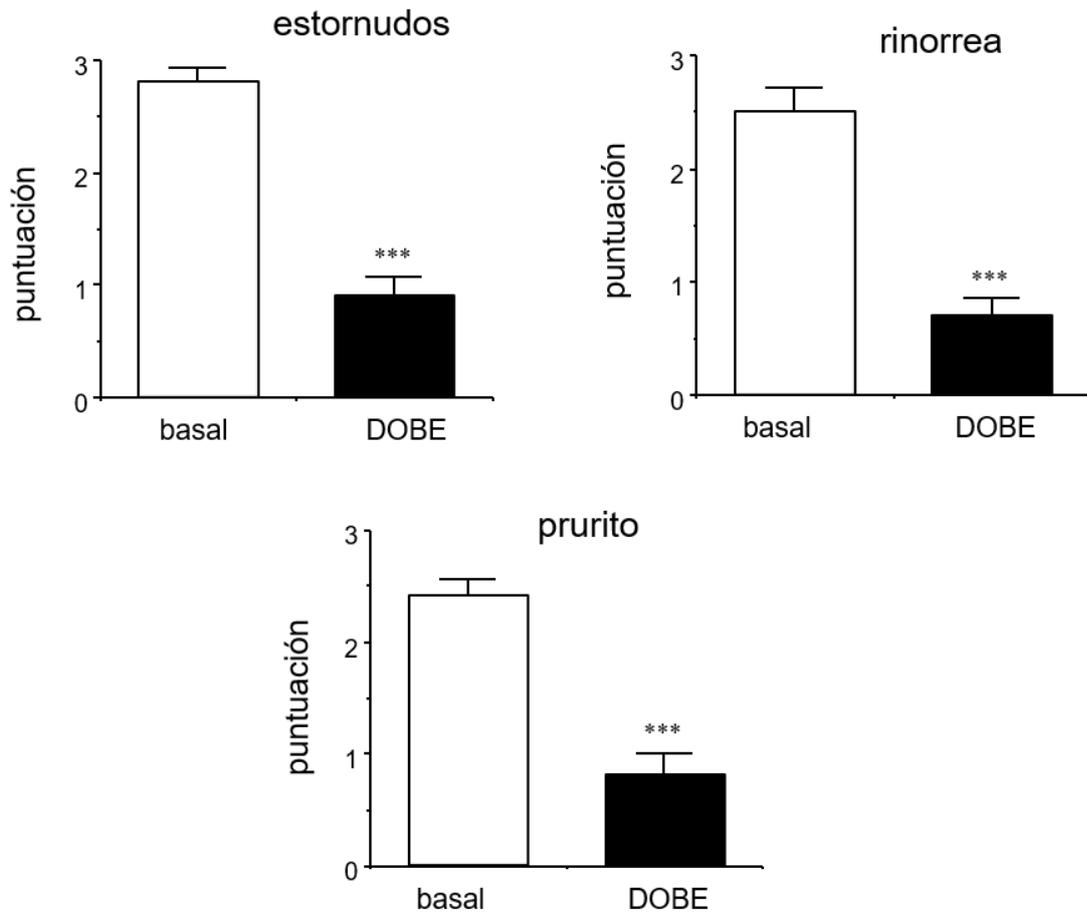


Figura 2a

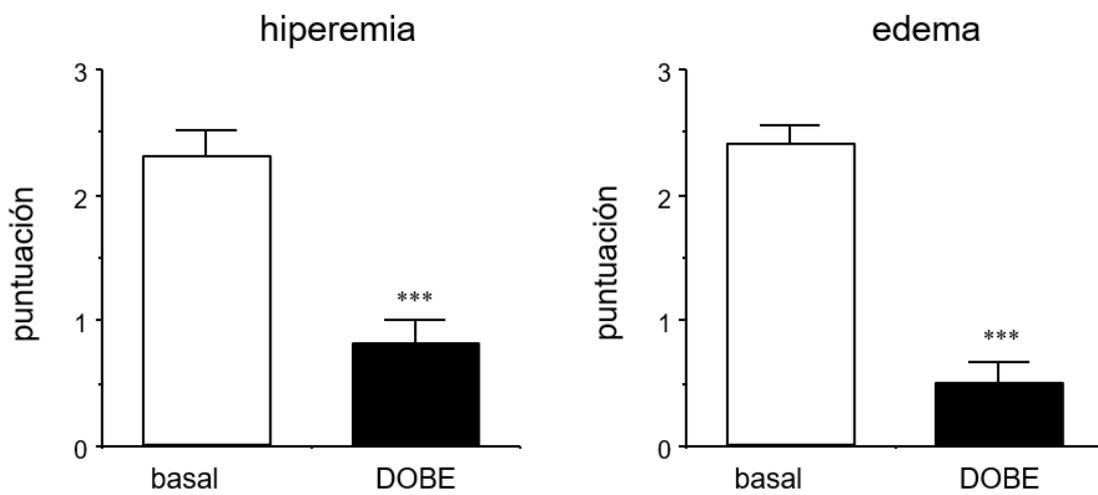


Figura 2b