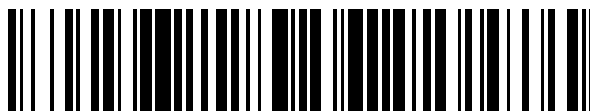


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 525**

51 Int. Cl.:

A61K 31/355 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2015 PCT/EP2015/058368**
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16012110**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2015 E 15720286 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3171873**

54 Título: **Composición que comprende un éster de alfa-tocoferol para prevención y tratamiento de rinitis alérgica**

30 Prioridad:

22.07.2014 IT MI20141332

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.08.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PANIN, GIORGIO y
LAMPRECHT, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 779 525 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 que comprende un éster de alfa-tocoferol para prevención y tratamiento de rinitis alérgica

5 Campo de aplicación

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 la prevención y el tratamiento de rinitis alérgica.

10 Técnica anterior

La rinitis alérgica es una enfermedad extendida en Europa y en los países occidentales en general. En caso de exposición local de la mucosa nasal a un alérgeno, una reacción mediada por IgE conduce a obstrucción nasal, hipersecreción y ataques de estornudos, principalmente relacionados también con conjuntivitis alérgica, trastornos del sueño y el estado general de salud.

Para el tratamiento de rinitis alérgica se recomienda evitar o reducir la exposición a alérgenos y tomar medicamentos para uso tópico o sistémico, especialmente antihistamínicos y corticosteroides. Los efectos secundarios de estos fármacos, como fatiga y propensión a rinitis atrófica, son bastante raros y deben tenerse en cuenta de todos modos.

El cumplimiento del paciente a la terapia es, sin embargo, limitado y un tratamiento inadecuado conduce al riesgo de una difusión "horizontal" de la enfermedad en relación con otros alérgenos y una difusión "vertical" en la dirección del asma alérgica.

Por lo tanto, sería deseable tener enfoques terapéuticos alternativos que garantizaran una buena adherencia de los pacientes al tratamiento, evitando de ese modo los riesgos mencionados anteriormente de difusión horizontal y vertical de rinitis atrófica.

La solicitud de patente WO 2004/045556 da a conocer un método para prevenir o tratar la inflamación alérgica en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto que inhibe especies reactivas de oxígeno.

En la solicitud de patente mencionada anteriormente, por el término "inflamación alérgica" se entienden varias enfermedades, incluyendo inflamación alérgica del epitelio de las vías respiratorias y las membranas mucosas de la nariz.

El compuesto en cuestión puede ser un inhibidor del NADH/NADPH oxidasa, un inhibidor de la superóxido dismutasa o un compuesto que inhibe la actividad de especies reactivas de oxígeno. Este último compuesto puede ser, entre otros, tocoferol.

La solicitud de patente US 2010/0076072 se refiere a un método para tratar la inflamación, que comprende la administración de tocoferol que comprende al menos un 90 % de alfa-tocoferol. No se hace mención específica de un tratamiento de rinitis alérgica.

La solicitud de patente DE 43 27 089 A1 reivindica un agente para el tratamiento externo de ojos, nariz y garganta en caso de alergias, tos y estornudos, así como condiciones de asma leve, que contiene vitamina E opcionalmente en combinación con inhibidores de liberación mediadora y/o vitamina A, opcionalmente con uno o más compuestos de los grupos de vitaminas de la serie B, vitamina C, conservantes, emulsionantes, portadores y adyuvantes.

Aunque la presencia de inhibidores de liberación mediadora se reivindica como opcional, de hecho solo se describen y ejemplifican en esta solicitud agentes que contienen tales inhibidores. Además, se declara que los agentes según esta invención tienen efectos sinérgicos y que la vitamina E mejora sorprendentemente la eficacia y la absorción del cromoglicato y sus derivados, mientras que no se muestran o mencionan efectos para agentes en los que la vitamina E es la única sustancia activa.

El documento JP 2003128552 A da a conocer una composición acuosa de gotas oculares que comprende, entre otros, un compuesto de xantina, d,l-acetato de alfa-tocoferilo y polisorbato 80, que puede utilizarse para el tratamiento de rinitis alérgica.

Los documentos US 4 269 835 y US 4 364 945 dan a conocer composiciones para aplicación tópica a los conductos nasales para el tratamiento de la fiebre del heno y problemas de alergia nasal que consisten esencialmente en una solución isotónica tamponada que contiene un antihistamínico y una cantidad saturada de uno o más de los isómeros naturales y sintéticos de tocoferol o los ésteres de uno de los isómeros de tocoferol. Estas composiciones también pueden incluir un emulsionante para ayudar a mantener el compuesto de vitamina E en disolución.

65 Sumario de la invención

El objeto de la presente invención era poner a disposición un nuevo enfoque terapéutico para la prevención y tratamiento de rinitis alérgica, que esté sustancialmente libre de efectos secundarios y que pueda garantizar una buena adherencia de los pacientes a la terapia.

5 Este objeto se ha logrado proporcionando una composición para aplicación tópica, para su uso en la prevención o tratamiento de rinitis alérgica, que consiste en un éster de alfa-tocoferol seleccionado del grupo que consiste en acetato de tocoferilo, n-propionato y linoleato, y un vehículo oleoso seleccionado del grupo que consiste en poliisobuteno hidrogenado, polideceno hidrogenado, mezclas de poliisobuteno hidrogenado y/o polideceno hidrogenado con poliolefinas hidrogenadas (en particular poliolefinas hidrogenadas C₆-C₁₄ hidrogenadas), triglicérido caprílico/cáprico, aceite vegetal, 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 (*Heliantus Annus*), caprilato de coco, isononanoato de isonilo, ciclopentasiloxano y mezclas de los mismos.

15 Se prefiere, particularmente, el uso de acetato de alfa-tocoferilo.

Preferiblemente, la composición comprende del 3 % al 80 %, convenientemente del 5 al 40 %, ventajosamente del 10 % al 30 % en peso de dicho éster de tocoferol sobre el peso total de la composición.

20 Un vehículo preferido está constituido por polideceno hidrogenado.

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

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

25 Todos los porcentajes dados en esta solicitud deben entenderse, a menos que se indique lo contrario, como porcentajes en peso del peso total de la composición.

30 La invención se define en las reivindicaciones.

Descripción detallada de una realización preferida

35 Las solicitudes de patente WO 2004/045556 y US 2010/0076072 mencionadas anteriormente han mencionado la utilidad del tocoferol libre en la prevención y tratamiento de la inflamación, incluyendo inflamación alérgica, en virtud de sus características de agente antioxidante e inhibidor de especies reactivas de oxígeno. Estas características se han conocido desde hace mucho tiempo y solo pertenecen al tocoferol libre y no a sus ésteres (en los que se bloquea el hidroxilo en el anillo aromático) y, de hecho, las dos solicitudes de patente en cuestión no hacen mención de la posibilidad de usar ésteres de tocoferol para el tratamiento propuesto.

40 El solicitante ha estado produciendo durante varios años un preparado basado en acetato de alfa-tocoferilo, comercializado con el nombre de VEA® Oris (14 % de acetato de alfa-tocoferilo y 86 % de polideceno hidrogenado), para su aplicación a la mucosa oral-faríngea, que tiene una acción emoliente y protectora. En vista de los efectos favorables observados en la prevención y tratamiento de faringitis, que van más allá de lo que cabría esperar de un simple efecto emoliente sobre la membrana mucosa, y en vista también de la necesidad señalada anteriormente de un enfoque terapéutico alternativo para rinitis alérgica, el solicitante ha pensado verificar si el producto anterior muestra un efecto también en la mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica.

45 De hecho, se encontró, de una manera totalmente sorprendente, si se considera que el acetato de tocoferilo no ejerce la acción antioxidante mencionada en los dos documentos de la técnica anterior citados anteriormente, que el producto VEA® Oris ejerce una acción profiláctica y terapéutica con respecto a rinitis alérgica, como es evidente a partir de los resultados experimentales que se describen a continuación.

50 En el período de finales de febrero a principios de mayo (temporada de dispersión de polen de plantas de floración temprana, especialmente abedul), 17 pacientes con rinitis alérgica con una clara demostración de reminiscencia se trataron con VEA® Oris mediante aplicación sobre la mucosa nasal. Se permitió a los pacientes mantener, reducir o suspender el uso de antihistamínicos (loratadina o desloratadina) y mometasona tópica, que anteriormente habían tenido gran éxito.

Metodología

60 Dependiendo de la carga de polen aerotransportado, tuvo que aplicarse VEA® Oris de 4 a 6 veces al día sobre la mucosa nasal mediante pulverización, según la necesidad y el efecto. Además de rinitis alérgica, algunos pacientes tenían diagnósticos secundarios de enfermedades como sinusitis (n = 7), infección de las vías respiratorias superiores (n = 8), trastornos de la trompa de Eustaquio (n = 6), trastornos respiratorios/ronquidos relacionados con el sueño (n = 9) y otros. A siete pacientes nunca se les había tratado antes por alergia, ocho no estaban satisfechos con la terapia farmacológica adoptada hasta ese momento (cetirizina, loratadina, desloratadina, mometasona). Dos estaban

satisfechos con el tratamiento para su alergia, pero se mostraron dispuestos a probar terapias alternativas. Se recomendó a todos los pacientes evitar el contacto con alérgenos y se les prescribió la terapia clásica con un antihistamínico y un rociador de corticosteroides tópicos para la nariz. Además, se les pidió realizar una prueba con el producto VEA® Oris para aplicación local en la nariz.

5

Resultados

Los 17 pacientes realizaron el autotratamiento con VEA® Oris, rociado en la nariz de cuatro a seis veces al día. Diez pacientes se examinaron al final del tratamiento y se preguntó a los otros siete por teléfono.

10

Todos los pacientes estaban convencidos de la existencia de un claro efecto sobre la respiración nasal, la secreción nasal, el sueño y la calidad general de vida en la vida cotidiana y en el lugar de trabajo. Todos los pacientes informaron de una reducción de la terapia con antihistamínico y/o mometasona, cinco pacientes suspendieron completamente la terapia previamente utilizada. Todos los pacientes expresaron su voluntad de seguir usando VEA® Oris también en la siguiente temporada de dispersión de polen.

15

No se observó mejoría de conjuntivitis alérgica.

Según una hipótesis no vinculante, el efecto favorable de VEA® Oris, es decir, de una composición de acetato de alfa-tocoferilo y polideceno hidrogenado, sobre rinitis alérgica podría deberse a la formación de una película en la membrana mucosa, que impide localmente el contacto del alérgeno (en este caso específico, polen de abedul) con la mucosa sensibilizada. También puede concebirse que el acetato de alfa-tocoferilo pueda ejercer una acción química sobre las proteínas superficiales de polen, lo que podría debilitar o anular la agresividad del alérgeno.

20

También se prepararon las siguientes formulaciones:

25

1)

Linoleato de alfa-tocoferilo 14 %

30

Polideceno hidrogenado 86 %

2)

Acetato de alfa-tocoferilo 10 %

35

Poliisobuteno hidrogenado 90 %

3)

40

Acetato de alfa-tocoferilo 25 %

Aceite vegetal 75 %

45

Una prueba preliminar de las tres formulaciones presentadas anteriormente en tres grupos respectivos de cinco pacientes con un determinado diagnóstico de rinitis alérgica, en las mismas condiciones experimentales del ensayo presentado anteriormente, con autoadministración de la formulación mediante pulverización en la mucosa nasal de 4 a 6 veces al día durante un período de 30 días, dio resultados comparables a los obtenidos en el ensayo con el producto VEA® Oris.

50

REIVINDICACIONES

1. Composición para aplicación tópica, para su uso en la prevención o el tratamiento de rinitis alérgica, que consiste en
- 5 un éster de alfa-tocoferol seleccionado del grupo que consiste en acetato de alfa-tocoferilo, n-propionato y linoleato, y
- 10 un vehículo oleoso seleccionado del grupo que consiste en
- 15 polliisobuteno hidrogenado, polideceno hidrogenado, mezclas de polliisobuteno hidrogenado y/o polideceno hidrogenado con poliolefinas hidrogenadas, en particular poliolefinas hidrogenadas C₆-C₁₄ hidrogenadas,
- 15 triglicérido caprílico/cáprico, aceite vegetal, 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 (*Heliantus Annus*), caprilato de coco, isononil isononanoato, ciclopentasiloxano y mezclas de los mismos.
2. Composición para el uso según la reivindicación 1, 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.
- 20 3. Composición para el uso según la reivindicación 1, 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.
- 25 4. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho éster de alfa-tocoferol es acetato de alfa-tocoferilo.
5. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho vehículo oleoso consiste en polideceno hidrogenado.
- 30 6. Composición para el uso según la reivindicación 5, en la que dicho éster de alfa-tocoferol es acetato de alfa-tocoferilo.
- 35 7. Composición para el uso según la reivindicación 6, que consiste en un 10-30 % de acetato de alfa-tocoferilo y un 70-90 % de polideceno hidrogenado.