



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 668**

51 Int. Cl.:
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04024727 .2**
96 Fecha de presentación : **16.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1532986**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de rinitis.**

30 Prioridad: **13.11.2003 DE 103 53 690**
02.12.2003 DE 103 56 248

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.04.2010

73 Titular/es: **Maria Clementine Martin Klosterfrau
Vertriebsgesellschaft mbH
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln, DE**

72 Inventor/es: **Greve, Harald y
Greve, Rainer**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 336 668 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 el tratamiento de rinitis.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica a base de un simpaticomimético con acción vasoconstrictora o desinflamatoria sobre la mucosa en combinación con ácido hialurónico o sus sales y con pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas, siendo adecuada la composición para el tratamiento tópico preventivo y/o curativo de rinitis, así como a su uso según lo prescrito en el tratamiento tópico preventivo y/o curativo de rinitis de cualquier tipo, en particular rinitis aguda y crónica.

10 Para el tratamiento de rinitis hay disponibles un gran número de simpaticomiméticos con propiedades vasoconstrictoras o desinflamatorias sobre la mucosa, los cuales causan la detumescencia de la mucosa nasal tras aplicación tópica o local en la nariz. Sin embargo, el uso reiterado de estas sustancias provoca frecuentemente la desecación de las mucosas nasales, en asociación con irritaciones inflamatorias. Estos efectos secundarios acarrearán, con no poca frecuencia, un aumento del riesgo de infección, ya que la mucosa en estado de desecación e inflamación no puede mantener en toda su magnitud sus funciones de protección y de filtro, de modo que los organismos patógenos pueden alcanzar las vías respiratorias sin oposición.

20 Para contrarrestar estos efectos secundarios generalmente conocidos de simpaticomiméticos, se ha propuesto en los documentos de patente anteriores, de la presente solicitante, DE 195 41 919 A1 y DE 195 49 421 A1 o EP 0 773 022 A2, añadir a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de rinitis a base de simpaticomiméticos con acción vasoconstrictora o desinflamatoria sobre la mucosa cantidades activas de pantotenol o ácido pantoténico. Esto se debe a que el pantotenol o el ácido pantoténico en combinación con un simpaticomimético adecuado para la aplicación tópica actúa contra la desecación y, por lo tanto, contra la irritación inflamatoria de las mucosas nasales.

25 El documento WO 2004/000272 A1, el cual forma parte del estado de la técnica según el artículo 54(3) CPE, describe composiciones nasales con un mucopolisacárido y propilenglicol. En el ejemplo de realización 3, en las páginas 7/8 del D1 se describe una composición para pulverización nasal que contiene también, además de un 0,1% en peso de clorhidrato de xilometazolina y un 0,2% en peso de propilenglicol, un 0,1% en peso de hialuronato de sodio.

30 El resumen de JAPIO del documento JP 07-017870 describe una composición de actividad antiinflamatoria con acción humectante relativa a la cavidad bucal o la zona de la faringe, comprendiendo la composición descrita en dicho documento una sustancia activa con actividad antiinflamatoria y ácido hialurónico. No se tiene en consideración ninguna aplicación nasal de la composición descrita en dicho documento.

35 El documento WO 02/051380 se refiere a una composición farmacéutica de al menos una sustancia activa hidrosoluble o poco hidrosoluble y ácido hialurónico o sus derivados, así como, dado el caso, un solubilizante y/o coadyuvante.

40 El documento GB 1 087 842 A da a conocer una composición tópica para aplicación nasal que contiene un compuesto orgánico antienzimático con un peso molecular de entre 2.000 y 50.000 en forma de un producto de condensación especial, el cual presenta núcleos aromáticos.

45 Además, el documento WO 03/049747 describe una composición farmacéutica para aplicación oftalmológica y rinológica que contiene pantotetol y/o ácido pantoténico además de ácido hialurónico y/o hialuronato.

50 La presente invención se basa ahora en el objetivo de preparar una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento tópico de rinitis y que, particularmente, evite, al menos en su mayor parte, las desventajas del estado de la técnica descritas anteriormente, o que por lo menos las atenúe.

55 Otro objetivo de la presente invención consiste en la preparación de una composición farmacéutica a base de simpaticomiméticos con propiedades vasoconstrictoras o desinflamatorias sobre la mucosa, la cual evite la desecación y las irritaciones inflamatorias de la mucosa nasal. En particular, a este respecto, debe proporcionarse una alternativa a las composiciones conocidas en el estado de la técnica, elaboradas según los documentos anteriores DE 195 41 919 A1 y DE 195 49 421 A1, de la presente solicitante, o perfeccionar las composiciones descritas en dichos documentos.

60 La solicitante ha descubierto ahora, sorprendentemente, que los problemas descritos anteriormente pueden solucionarse formulando una composición farmacéutica para aplicación tópica a base de un simpaticomimético adecuado con acción vasoconstrictora o desinflamatoria sobre la mucosa, o de sus sales fisiológicamente inocuas conjuntamente con ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente inocuas y con pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas.

65 Para resolver los problemas descritos anteriormente, la presente invención propone, según un primer aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica determinada para el tratamiento tópico preventivo y/o curativo de rinitis de acuerdo con la reivindicación 1; otras realizaciones ventajosas son objeto de reivindicaciones subordinadas relacionadas con la primera (reivindicaciones 2 a 11).

ES 2 336 668 T3

Otro objeto de la presente invención es, según un segundo aspecto adicional de la presente invención, el uso de la composición farmacéutica según la invención, como se define en la reivindicación 12; otras realizaciones ventajosas de este aspecto de la invención son objeto de las reivindicaciones subordinadas de uso relacionadas con la anterior (reivindicaciones 13 a 15).

5

Es objeto de la presente invención según el primer aspecto de la invención, por lo tanto, una composición farmacéutica adecuada para el tratamiento tópico preventivo o curativo de rinitis, conteniendo la composición farmacéutica en combinación y en cantidades farmacéuticamente activas respectivamente:

- 10 a) Del 0,001 al 1% en peso de al menos un simpaticomimético adecuado para aplicación tópica con acción vasoconstrictora y/o desinflamatoria sobre la mucosa o de sus sales fisiológicamente inocuas;
- b) Del 0,01 al 5% en peso de ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente inocuas; y
- 15 c) Del 0,01 al 15% en peso de pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas.

20 Sorprendentemente, el ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente digeribles o fisiológicamente inocuas conjuntamente con pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas contrarrestan la desecación de la mucosa nasal producida por la aplicación del simpaticomimético y evitan de este modo la irritación inflamatoria de la mucosa nasal.

25 El ácido hialurónico se usa de modo particularmente preferente según la invención en forma de sus sales fisiológicamente digeribles, preferentemente en forma de su sal de sodio. El ácido hialurónico (hialuronano) es un glucosaminoglucano (mucopolisacárido) de origen natural, que se aisló por vez primera del cuerpo vítreo de ojos de cordero y que está presente también en el líquido sinovial de las articulaciones, así como en la piel, donde conforma más del 50% de la sustancia principal de la piel. El ácido hialurónico y sus derivados, en particular sus sales, destacan por una alta capacidad higroscópica; el ácido hialurónico es un compuesto de alto peso molecular que forma disoluciones acuosas muy viscosas, para el que se indican masas molares de entre 50.000 y varios millones, según su origen y los procedimientos de elaboración y determinación. Para más detalles puede remitirse, por ejemplo, a Römpf Chemielexikon, 10ª edición, volumen 3, página 1820, entrada: "Hyaluronsäure", Georg Thieme Verlag Stuttgart/Nueva York, 1997.

35 Es totalmente sorprendente que el uso de ácido hialurónico o de sus sales, en combinación con un simpaticomimético adecuado para aplicación tópica con acción vasoconstrictora y/o desinflamatoria sobre la mucosa o sus sales fisiológicamente inocuas, así como con pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente digeribles sea mucho más adecuado para el tratamiento de rinitis que monopreparadas conocidos que contienen solamente el simpaticomimético, y que debido a un efecto sinérgico de la interacción del ácido hialurónico o sus sales y del pantotenol o el ácido pantoténico con el simpaticomimético se evita la desecación y la irritación inflamatoria de la mucosa nasal en caso de uso local o tópico según la invención de la composición farmacéutica. Inesperadamente, se ha observado en estudios de la solicitante sobre la interacción sinérgica del simpaticomimético con el ácido hialurónico y con el pantoteno o el ácido pantoténico una clara aceleración en el proceso de curación de la rinitis, especialmente de la rinitis aguda, por medio de la aplicación tópica de las composiciones farmacéuticas según la invención.

45 La cantidad de ácido hialurónico o de sus sales fisiológicamente inocuas en las composiciones farmacéuticas según la invención pueden variar dentro de intervalos amplios. En general, el ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente inocuas están contenidas, dependiendo de la composición farmacéutica, en cantidades de entre el 0,01 y el 5% en peso, en particular de entre el 0,05 y el 1% en peso, preferentemente de entre el 0,05 y el 0,25% en peso. En caso de que la cantidad sea significativamente inferior al límite mínimo de 0,01% en peso, se logra en general una acción demasiado débil, mientras que en caso de concentraciones grandes que superen ampliamente el 5% en peso, se observa en general un espesamiento notable de la composición farmacéutica según la invención. No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades indicadas si las circunstancias terapéuticas así lo exigen.

55

Como simpaticomiméticos con acción vasoconstrictora y desinflamatoria sobre la mucosa pueden considerarse todos los simpaticomiméticos conocidos del estado de la técnica para estos fines, en particular α -simpaticomiméticos adecuados para aplicación tópica, preferentemente α -simpaticomiméticos con estructura de 2-imidazolina, o sus sales fisiológicamente inocuas.

60

Los derivados de imidazolina con actividad simpaticomimética causan, como es sabido, una contracción de los vasos, especialmente en la mucosa, y, por lo tanto, se aplican localmente en la zona nasal para detumescer la mucosa. La inhibición de secreción y la detumescencia de las mucosas nasales provocan un alivio de la rinitis. Dichos α -simpaticomiméticos a base de derivados de imidazolina, como por ejemplo oximetazolina, xilometazolina, tramazolina, tetrizolina y naftazolina, estimulan directamente los receptores α -adrenérgicos del sistema nervioso simpático, pero tienen poca o nula acción sobre los receptores β -adrenérgicos. La aplicación intranasal de dichos α -simpaticomiméticos provoca, en general, la constricción de arteriolas dilatadas y, por ello, la normalización del aumento de riego sanguíneo en la mucosa, la reducción de la formación de edemas y la mejora de la ventilación nasal. Mediante la

65

ES 2 336 668 T3

aireación de los senos nasales y de la trompa de Eustaquio se disminuye el riesgo de complicaciones, por ejemplo como consecuencia de una acumulación de la secreción. Tras la aplicación intranasal de α -simpaticomiméticos aparece una vasoconstricción local, habitualmente dentro de un corto periodo, por ejemplo en un intervalo de entre 5 y 10 minutos, que persiste en general durante varias horas.

Como consecuencia del denominado “efecto rebote”, puede producirse tras la aplicación repetida de simpaticomiméticos una rinitis causada por medicamentos con desecación e irritación inflamatoria de la mucosa nasal, de modo que las variadas posibilidades de aplicación terapéutica de los simpaticomiméticos se ven ampliamente disminuidas. Sin embargo, se ha descubierto ahora que, en caso de aplicación local de ácido hialurónico o de sus sales conjuntamente con pantotenol o ácido pantoténico en combinación con simpaticomiméticos sobre la mucosa nasal, ya se registra, tras cortos periodos de tratamiento, un efecto curativo manifiesto y se evitan la irritación inflamatoria y la desecación de las mucosas nasales.

Ejemplos preferentes según la invención de α -simpaticomiméticos adecuados para aplicación tópica con estructura de 2-imidazolina o de sus sales fisiológicamente inocuas son oximetazolina, xilometazolina, tramazolina, tetrazolina y naftazolina, así como sus sales fisiológicamente inocuas, en particular sus clorhidratos.

Son de particular preferencia según la invención oximetazolina y xilometazolina, así como sus sales fisiológicamente inocuas, en particular sus clorhidratos.

Sin embargo, son adecuados también como simpaticomiméticos que se pueden usar según la invención efedrina y derivados de efedrina, como pseudoefedrina, norefedrina, norpseudoefedrina, N-metilefedrina y N-metilpseudoefedrina. Es de muy particular preferencia según la invención (-)-efedrina o (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanol. La efedrina y los derivados de efedrina son alcaloides tipo efedra. Son simpaticomiméticos de acción indirecta con actividad vasoconstrictora. Especialmente activa es (-)-efedrina o (1R, 2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanol de origen natural. Su compuesto enantiómero (1S, 2R)-efedrina muestra sólo aproximadamente un tercio de la actividad farmacológica de la forma natural. Ambos diastereoisómeros de la efedrina y sus enantiómeros sintéticos se denominan pseudoefedrinas. Para más detalles sobre la efedrina y los derivados de efedrina puede remitirse a Rompp Chemielexikon, 10ª edición, volumen 2, páginas 1181/1182, entrada: “Ephedrin”, Georg Thieme Verlag Stuttgart/Nueva York, 1997 y a la bibliografía allí referenciada, así como a ROCHE-Lexikon Medizin, 3ª edición, página 478, entrada: “Ephedrin”, Verlag Urban & Schwarzenberg, incluyéndose el contenido de la bibliografía mencionada en toda su extensión en el presente documento como referencia.

La cantidad de simpaticomiméticos en la composición farmacéutica según la invención puede variar dentro de intervalos amplios. En general, el simpaticomimético está contenido, dependiendo de la composición farmacéutica, en cantidades de entre el 0,001 y el 1% en peso, en particular de entre el 0,01 y el 0,1% en peso, preferentemente de entre el 0,01 y el 0,05% en peso. En caso de ser la cantidad significativamente inferior al límite mínimo de 0,001% en peso, se logra, en general, una acción demasiado débil, mientras que concentraciones demasiado grandes que superen ampliamente el 1% en peso no causan, en general, ningún aumento digno de mención del efecto terapéutico. No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades indicadas si las circunstancias terapéuticas así lo exigen.

Como se ha indicado anteriormente, se añaden además a las composiciones farmacéuticas como otros componentes adicionales, en combinación con los simpaticomiméticos y el ácido hialurónico, también pantotenol o sus derivados fisiológicamente inocuos, por ejemplo ésteres, y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas. Son de particular preferencia D(+)-pantotenol (dexpantenol) o sus derivados fisiológicamente inocuos, por ejemplo sus ésteres.

No era de esperar que el pantotenol o sus ésteres y/o el ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas en combinación sinérgica con el simpaticomimético y el ácido hialurónico o sus sales, diera como resultado una composición farmacéutica particularmente mejorada para el tratamiento de rinitis, porque una composición de este tipo, además de una acción vasoconstrictora y desinflamatoria sobre la mucosa, contrarresta de forma particularmente buena cualquier tipo de desecación acompañada de irritación inflamatoria de las mucosas nasales o la evita.

La cantidad de pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas en la composición farmacéutica según la invención puede variar dentro de intervalos amplios. En general, la composición según la invención contiene pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas en cantidades totales de entre el 0,01 y el 15% en peso, en particular de entre el 0,1 y el 10% en peso, preferentemente de entre el 0,2 y el 5% en peso, dependiendo de la composición farmacéutica. No obstante, puede ser necesario, dado el caso, desviarse de las cantidades indicadas si las circunstancias terapéuticas así lo exigen.

Las relaciones de cantidades de los componentes individuales a) a c) en la composición farmacéutica según la invención pueden variar dentro de intervalos amplios: en particular, la composición farmacéutica contiene según la presente invención los componentes a) y b) en relaciones de cantidades en peso de a) : b) en el intervalo de 100 : 1 a 1 : 5.000 y/o los componentes b) y c) en relaciones de cantidades en peso de a) : c) en el intervalo de 100 : 1 a 1 : 15.000 y/o los componentes b) y c) en relaciones de cantidades en peso de b) : c) en el intervalo de 500 : 1 a 1 : 1.500.

ES 2 336 668 T3

Una composición farmacéutica preferente según la invención para tratamiento tópico preventivo y/o curativo de rinitis contiene, en combinación y con relación en cada caso a la composición farmacéutica:

- a) Del 0,01 al 0,1% en peso, preferentemente del 0,01 al 0,05% en peso, de al menos un simpaticomimético adecuado para aplicación tópica con acción vasoconstrictora y desinflamatoria sobre la mucosa o de sus sales fisiológicamente inocuas;
- b) Del 0,05 al 1% en peso; preferentemente del 0,05 al 0,25% en peso, de ácido hialurónico o de sus sales fisiológicamente inocuas; y
- c) Del 0,1 al 10% en peso, preferentemente del 0,2 al 5% en peso de pantotenol o de sus ésteres y/o de ácido pantoténico o de sus sales fisiológicamente inocuas.

Una composición farmacéutica particularmente preferente según la invención adecuada para el tratamiento tópico preventivo o curativo de rinitis contiene, en combinación y con relación en cada caso a la composición farmacéutica:

- a) Del 0,001 al 1% en peso, en particular del 0,01 al 0,1% en peso, preferentemente del 0,05 al 0,25% en peso de oximetazolina y/o xilmetazolina, preferentemente en forma de sus sales fisiológicamente inocuas, especialmente en forma de clorhidrato;
- b) Del 0,01 al 5% en peso, es particular del 0,05 al 1% en peso, preferentemente del 0,05 al 0,25% en peso de ácido hialurónico, preferentemente en forma de sus sales fisiológicamente inocuas, especialmente en forma de sal de sodio; y
- c) Del 0,01 al 15% en peso, en particular del 0,1 al 10% en peso, preferentemente del 0,2 al 5% en peso, de pantotenol o de sus ésteres y/o ácido pantoténico o de sus sales fisiológicamente inocuas.

La composición farmacéutica según la invención puede presentar una consistencia fluida o espesa a semisólida. Por ejemplo, la composición farmacéutica según la invención puede por ejemplo presentarse en forma de pomada, crema o gel para aplicar en la nariz o como solución o dispersión para introducir en la nariz por goteo o pulverización.

Como vehículos para las formas de aplicación fluidas son adecuados, particularmente, los sistemas acuosos con o sin adición de glicerina, sorbitol u otros polioles. Como vehículos para preparaciones farmacéuticas espesas o semi-sólidas, como por ejemplo pomadas, cremas o geles, son adecuados por ejemplo hidrocarburos parafínicos, vaselina, productos de cera de lana y otras sustancias fundamentales de uso farmacéutico que aumentan la viscosidad, para geles hidrófilos, por ejemplo agua, glicerina o sorbitol, que se gelifican con espesantes adecuados, como por ejemplo ácido poliacrílico, derivados de celulosa, almidón o tragacanto.

La composición farmacéutica según la invención puede contener, además de sustancias activas y vehículos y, dado el caso, emulsionantes disponibles, también otros coadyuvantes o aditivos farmacéuticos inocuos y compatibles con las sustancias activas, como por ejemplo sustancias de carga, diluyentes, aglutinantes, humectantes, estabilizantes, colorantes, amortiguadoras y odorantes. Además, pueden estar incluidos en las composiciones farmacéuticas según la invención compuestos químicos microbiológicamente activos, como por ejemplo conservantes o antisépticos para mejorar la estabilidad microbiana, en concentraciones farmacológicamente habituales. Además, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden todavía contener también una o varias sustancias farmacológicamente activas.

La preparación de las composiciones farmacéuticas según la invención se realiza de una modo conocido. Se lleva a cabo, por ejemplo, mezclando o disolviendo las sustancias activas en concentraciones farmacológicamente activas, los coadyuvantes y/o los aditivos, así como, dado el caso, otras sustancias farmacológicamente activas en el medio vehicular previsto.

Para comprobar la actividad, en particular la actividad sinérgica, la preparación farmacéutica según la invención se probó en ensayos: en cada caso se trató un lado de la nariz solamente con un simpaticomimético y el otro con una composición farmacéutica según la invención. En estos ensayos, la rinoscopia ordinaria del lado de la nariz tratado con la composición farmacéutica según la invención dio como resultado una mejora más clara que en el lado de la nariz tratado solamente con simpaticomimético. Además mostró que el ácido hialurónico o sus sales mitigan o inhiben completamente la acción irritante del simpaticomimético y la desecación de la mucosa y las irritaciones infecciosas subsecuentes, habiéndose aumentado dicho efecto todavía más por medio del pantotenol o el ácido pantoténico.

Otro objeto de la presente invención es el uso de la composición farmacéutica según la presente invención para el tratamiento tópico preventivo y/o curativo de rinitis o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico preventivo y/o curativo de rinitis.

La composición farmacéutica según la invención es adecuada para el tratamiento de rinitis de todo tipo, y concretamente de rinitis aguda y crónica. Por ejemplo, son de mencionar en este contexto rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis hiperplásica o hipertrófica, rinitis mutilans, rinitis nerviosa o vasomotora, rinitis seudomembranosa y

rinitis seca. La composición farmacéutica según la invención es particularmente adecuada para el tratamiento de rinitis aguda. Pero también se pueden tratar ventajosamente rinitis crónicas con las composiciones farmacéuticas según la invención, en particular debido a la elusión de desecamiento e irritación inflamatoria de las mucosas nasales.

5 Para este fin se aplica la composición farmacéutica según la invención, en general, intranasalmente, en particular varias veces al día. La composición farmacéutica según la invención provoca la detumescencia y vasoconstricción de las mucosas nasales afectadas y de este modo causa la normalización del flujo sanguíneo aumentado de la mucosa nasal, una reducción de la formación de edemas, acompañado de una mejora de la ventilación nasal, especialmente una mejora en la aireación de los senos nasales y de las trompas de Eustaquio, e impide, por ello, una acumulación de la secreción. Simultáneamente, se impide la desecación y la irritación inflamatoria de las mucosas nasales.

15 Las realizaciones, modificaciones y variaciones adicionales, así como las ventajas de la presente invención son reconocibles y realizables para el experto leyendo sin más la descripción, sin abandonar el ámbito de la presente invención.

15 Los siguientes ejemplos de realización se presentan sólo como ilustración de la presente invención, pero sin limitarla.

20 Ejemplos de realización

Ejemplo 1

(No es según la invención)

25 Para preparar 100 g de una solución acuosa clara se disponen en un vaso de precipitados de 250 ml 50 g de agua purificada. A continuación se introducen con agitación 0,25 g de ácido hialurónico en forma de su sal de sodio como disolución acuosa. A continuación se añaden a la solución 0,02 g de cloruro de benzalconio como conservante y se disuelve de la misma manera con agitación. A continuación se añaden 0,05 g de oximetazolina en forma de clorhidrato. Se añade agua al conjunto hasta alcanzar un peso final de 100,0 g y se agita homogéneamente. La solución homogénea, a continuación, dado el caso tras filtración a través de un filtro de celulosa neutro, se traspasa a botellas de cuello estrecho de vidrio marrón de 10 ó 20 ml que, opcionalmente, están equipadas con gotero o una bomba dosificadora de pulverización. Para administrar la solución se aplican varias al día una o varias gotas o una o varias pulverizaciones en cada agujero de la nariz.

35

Ejemplo 2

(Según la invención)

40 Se repite el ejemplo 1, pero con la excepción de que se reemplazan 5 g de agua por 5 g de dexpanetol.

Ejemplo 3

45 (No es según la invención)

50 Se repite el ejemplo 1, pero con la excepción de que se reemplaza la cantidad total de ácido hialurónico por agua. Da como resultado una solución que no es según la invención, que solamente presenta como sustancia activa el clorhidrato de oximetazolina.

Ejemplo 4

55 Se trataron diez pacientes con rinitis aguda tanto con la solución, que no es según la invención, según el ejemplo 3 como también o con la solución, que no es según la invención, según el ejemplo 1 o con la solución, según la invención, del ejemplo 2, tratándose cinco pacientes con la solución según los ejemplos 1 y 3 y los cinco pacientes restantes con las soluciones según los ejemplos 2 y 3. A este respecto, se trató un lado de la nariz con la solución que contiene sólo clorhidrato de oximetazolina, que no es según la invención, según el ejemplo 3 y el otro lado de la nariz con la preparación, que no es según la invención, según el ejemplo 1 o con la preparación, según la invención, según el ejemplo 2, y los pacientes tratados se sometieron a análisis mediante rinoscopia en intervalos regulares.

65 En el caso de todas las soluciones apareció un efecto vasoconstrictor, producido por la oximetazolina. Es llamativa y sorprendente la observación de que no aparece el efecto irritante causado por la oximetazolina en la aplicación de las soluciones según los ejemplos 1 y 2, lo que da como resultado un cumplimiento terapéutico mayor por parte de los pacientes, mientras que en el caso de la solución según el ejemplo 3 surgieron desecaciones e irritaciones inflamatorias. El efecto desinflamatorio sobre la mucosa se comprobó tras el tratamiento con las combinaciones según los ejemplos 1 y 2 de forma considerablemente más clara que lo esperado: el efecto se solucionó tras el tratamiento con las soluciones

ES 2 336 668 T3

según los ejemplos 1 y 2 durante más tiempo, y simultáneamente se logró una acción claramente mejorada. A este respecto, se mostró que, en caso de aplicación intranasal tanto en el caso de las composiciones binarias de sustancias activas según el ejemplo 1 como en el caso de composiciones ternarias de sustancias activas según el ejemplo 2 se produjo un efecto claramente mejorado en comparación con el monopreparado, que mostró de esta manera, que en caso de la composición según los ejemplos 1 y 2 no se produjo desecación en las mucosas nasales, mientras que en el caso de la monoterapia con oximetazolina sola se produjo desecación de la mucosa acompañada de irritación inflamatoria.

Los análisis rinoscópicos muestran que la aplicación de composiciones ternarias, según la invención, según el ejemplo 2 logra unos resultados exitosos superiores a la mezcla binaria según el ejemplo 1, ya que la rinitis o la inflamación se reducen aún más rápido.

A causa de los resultados descritos anteriormente se interrumpió la aplicación de la monosustancia, por lo general tras unos pocos días, para continuar con las combinaciones de los ejemplos 1 ó 2 con efecto claramente mejorado.

Los resultados del análisis muestran un efecto sinérgico claro de las actividades del α -simpaticomimético oximetazolina por una parte y del ácido hialurónico por otra, que puede aún aumentar mediante la adición de pantotenol; las composiciones farmacéuticas según la invención causan en el tratamiento de rinitis aguda una mejora extraordinaria que excede claramente la magnitud de las sustancias activas individuales y confirma el efecto sinérgico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica para el tratamiento tópico preventivo y/o curativo de rinitis que contiene en combinación y en cada caso referido a la composición farmacéutica
- a) del 0,001 al 1% en peso de al menos un simpaticomimético adecuado para aplicación tópica con acción vasoconstrictora y/o desinflamatoria sobre la mucosa o de sus sales fisiológicamente inocuas;
 - 10 b) del 0,01 al 5% en peso de ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente inocuas; y
 - c) del 0,01 al 15% en peso de pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico sus sales fisiológicamente inocuas.
- 15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el simpaticomimético es un α -simpaticomimético, en particular un α -simpaticomimético con estructura de 2-imidazolina, preferentemente del grupo de oximetazolina, xilometazolina, tramazolina, tetrazolina y nafazolina, así como sus sales fisiológicamente inocuas, de modo particularmente preferente oximetazolina y/o xilometazolina o sus sales fisiológicamente inocuas.
- 20 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el simpaticomimético es clorhidrato de oximetazolina o clorhidrato de xilometazolina.
4. Composición farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el simpaticomimético se selecciona del grupo de efedrina y derivados de efedrina, como pseudoefedrina, norefedrina, norseudoefedrina, N-metilefedrina y N-metilseudoefedrina.
- 25 5. Composición farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el simpaticomimético está contenido en cantidades de entre el 0,01 y el 0,1% en peso, preferentemente de entre el 0,01 y el 0,05% en peso, con relación a la composición farmacéutica.
- 30 6. Composición farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el ácido hialurónico se usa en forma de sus sales fisiológicamente inocuas, preferentemente como sal de sodio del ácido hialurónico.
- 35 7. Composición farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el ácido hialurónico o sus sales fisiológicamente inocuas están contenidas en cantidades de entre el 0,05 y el 1% en peso, preferentemente de entre el 0,05 y el 0,25% en peso, con relación a la composición farmacéutica.
- 40 8. Composición farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque la composición farmacéutica contiene pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas en cantidades totales de entre el 0,1 y el 10% en peso, preferentemente de entre el 0,2 y el 5% en peso, con relación a la composición farmacéutica.
- 45 9. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, que contiene en combinación y con relación en cada caso a la composición farmacéutica
- a) del 0,001 al 1% en peso, en particular del 0,01 al 0,1% en peso, preferentemente del 0,01 al 0,05% en peso de oximetazolina y/o xilometazolina, preferentemente en forma de sus sales fisiológicamente inocuas, en particular en forma de clorhidrato;
 - 50 b) del 0,01 al 5% en peso, en particular del 0,05 al 1% en peso, preferentemente del 0,05 al 0,25% en peso de ácido hialurónico, preferentemente en forma de sus sales fisiológicamente inocuas, en particular como sal de sodio; y
 - 55 c) del 0,01 al 15% en peso, en particular del 0,1 al 10% en peso, preferentemente del 0,2 al 5% en peso de pantotenol o sus ésteres y/o ácido pantoténico o sus sales fisiológicamente inocuas.
- 60 10. Composición farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque además contiene vehículos, aditivos y coadyuvantes farmacéuticos habituales.
11. Composición farmacéutica según al menos una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque la composición está formulada como solución, dispersión o pasta, en particular como pulverización, pomada, crema o gel.
- 65 12. Uso de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento tópico preventivo y/o curativo de rinitis y/o la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico preventivo y/o curativo de rinitis.

ES 2 336 668 T3

13. Uso según la reivindicación 12 para el tratamiento de rinitis de todo tipo, en particular de rinitis aguda, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis hiperplásica o hipertrófica, rinitis mutilans, rinitis nerviosa o vasomotora, rinitis pseudomembranosa y rinitis seca.

5 14. Uso según la reivindicación 12 ó 13, **caracterizado** porque la composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10 se aplica intranasalmente.

10 15. Uso según una de las reivindicaciones 12 a 14 para la desinflamación y/o vasoconstricción de la mucosa nasal y/o para normalizar el riego sanguíneo aumentado en la mucosa y/o para reducir la formación de edemas y/o para mejorar la ventilación nasal, en particular para la aireación de las fosas nasales y de las trompas de Eustaquio, y/o para impedir la acumulación de secreción y/o para impedir la desecación y la irritación inflamatoria de las mucosas nasales.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65