

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 897**

51 Int. Cl.:

A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
C07C 35/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2018** **PCT/TR2018/050414**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19125330**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2018** **E 18890169 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023** **EP 3664818**

54 Título: **Composiciones descongestionantes nasales que comprenden mentol, dexpantenol e hialuronato de sodio**

30 Prioridad:

10.08.2017 TR 201711880

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.06.2024

73 Titular/es:

ELIXIR İLAÇ ARASTIRMA VE GELİSTİRME A.Ş.
(100.0%)
Hacettepe Üniversitesi Teknoloji Geliştirme
Bölgesi Üniversiteler Mah. 1596 Cad. No:6E/1001
06800 Çankaya/Ankara, TR

72 Inventor/es:

YERLIKAYA, FIRAT;
AYDIN, DILARA;
BANOGLU, ERDEN y
ILERI, FIKRET

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 972 897 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

Composiciones descongestionantes nasales que comprenden mentol, dexpanthenol e hialuronato de sodio

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a la administración nasal de una composición farmacéutica en forma de aerosol que comprende la combinación de xilometazolina, oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas que es un descongestionante eficaz derivado de imidazolina y se usa en el tratamiento sintomático de infecciones e inflamaciones del tracto respiratorio superior, tales como rinitis alérgica y sinusitis o después de operaciones quirúrgicas nasales, dexpanthenol o sus sales farmacéuticamente aceptables con efecto humectante que se usa para aliviar la irritación de los efectos secundarios observados más frecuentemente de los descongestionantes tópicos, y ácido hialurónico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación de mentol, que es un ingrediente eficaz para aliviar la obstrucción, dexpanthenol o sus sales farmacéuticamente aceptables con efecto humectante y ácido hialurónico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la invención

La xilometazolina y la oximetazolina son agentes simpaticomiméticos derivados de la imidazolina que tienen un uso generalizado como descongestionantes tópicos. Estos compuestos derivados de imidazolina, que se utilizan como descongestionantes nasales, estimulan directamente los receptores adrenérgicos α y alivian la obstrucción mediante un efecto descongestionante al estrechar los vasos nasales, especialmente las vénulas sinusoidales en la mucosa nasal. Estos compuestos muestran una mayor afinidad hacia los receptores adrenérgicos α más que hacia la adrenalina y la noradrenalina, y se argumenta que estimulan selectivamente solo los receptores α_2 . Los receptores α_2 de la mucosa nasal se encuentran más numerosamente que los receptores adrenérgicos α_1 , y los receptores α_2 influyen en las vénulas sinusoides nasales, mientras que los receptores α_1 afectan a los nervios venosos y arteriales que rodean la mucosa nasal. Por lo tanto, diversas fuentes sostienen que agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_2 , como la xilometazolina y la oximetazolina, son una mejor alternativa a agentes no selectivos para proporcionar una descongestión eficaz en la región de la mucosa nasal en la que los receptores adrenérgicos α_2 están muy presentes, al mismo tiempo que proporcionan un tratamiento más seguro al reducir la posibilidad de efectos secundarios sistémicos. La actividad descongestionante de la xilometazolina y la oximetazolina es rápida y duradera y se usa comúnmente en forma de sal de ácido clorhídrico en la composición de aplicación nasal, ya que no se conoce una toxicidad sistémica. El nombre químico del clorhidrato de xilometazolina es clorhidrato de 2-[(4-terc-butil-butil-2,6-dimetilfenil)metil]-4,5-dihidro-1H-imidazol y su estructura química se muestra en la Figura 1. El nombre químico del clorhidrato de oximetazolina es clorhidrato de 6-terc-butil-3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetilfenol y su estructura química se muestra en la Figura 2.

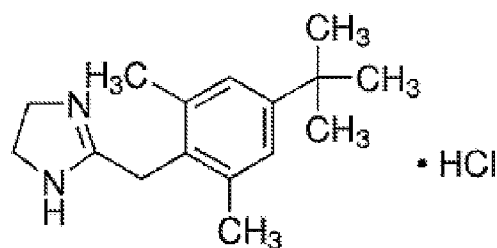


Figura 1. Clorhidrato de xilometazolina

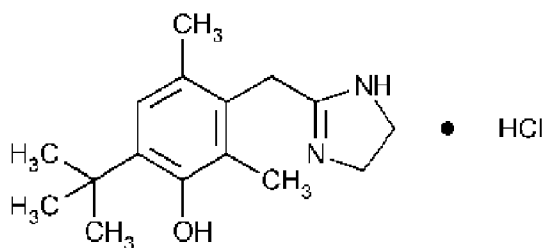


Figura 2. Clorhidrato de oximetazolina

El clorhidrato de xilometazolina se presenta en forma de aerosoles nasales y gotas nasales en forma de solución, con una concentración del 0,1% (p/v) en adultos y del 0,05% (p/v) en niños. El clorhidrato de oximetazolina se presenta en aerosoles nasales y gotas nasales en forma de solución, con una concentración del 0,05% (p/v) en adultos y del 0,025% (p/v) en niños.

El mentol se usa comúnmente para aliviar los síntomas de trastornos del tracto respiratorio superior como la bronquitis y la sinusitis. El mentol se extrae a partir de varias mezclas de aceites de menta. Es un alcohol en el grupo de los terpenos cíclicos y tiene tres carbonos asimétricos en la estructura del ciclohexano. El componente aromático volátil, el mentol, tiene cuatro pares de isómeros ópticos. Aunque el mecanismo de acción no se comprende completamente, se argumenta que la aplicación tópica estrecha los vasos sanguíneos y proporciona alivio después de un efecto analgésico de manera suave. Ejerce sus efectos especialmente sobre los termorreceptores que se encuentran sobre la piel y en las mucosas. El mecanismo de acción para eliminar una oclusión se explica por la apertura de los canales de calcio a través de los termorreceptores TRPM8 que inducen los nervios sensoriales. De esta manera, proporciona una respuesta refrescante en el área de aplicación. La interacción de los isómeros de mentol con los termorreceptores TRPM8 difiere entre sí. Se encontró que la actividad refrescante del L-mentol era mayor que la de los otros isómeros. Como consecuencia de su uso en altas concentraciones se puede observar ardor, dolor y funciones mucociliares, y en consecuencia congestión nasal.

Se ha descrito que una dosis alta de 2-5% (p/v) de aplicación tópica provoca un efecto similar a la irritación y al efecto anestésico local. No se ha descrito ningún efecto irritante para la administración nasal en una concentración del 0,1% (p/v). El nombre químico del mentol es (1R, 2S, 5R)-5-metil-2-propan-2-il ciclohexan-1-ol y su estructura química se muestra en la Figura 3.

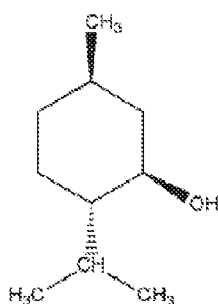


Figura 3. Mentol

El mentol suele presentarse en forma de pastillas, solución para inhalación, aerosol nasal, enjuague bucal, jarabe, crema tópica y ungüento en los preparados del mercado.

Los efectos secundarios más comunes de los fármacos descongestionantes son la sequedad; y la congestión de rebote con un uso prolongado y frecuente. Los efectos secundarios sistémicos, posibles situaciones no deseables como irritación de las membranas mucosas y congestión recurrente, requieren restringir el período de uso y la frecuencia del fármaco. Generalmente, los descongestionantes nasales, que deben usarse durante un máximo de 3 a 5 días, pueden causar una congestión de rebote, es decir, una congestión recurrente en las membranas mucosas y edema en caso de un uso prolongado. La presencia de una obstrucción con el descongestionante nasal causada por la congestión de rebote puede hacer que el descongestionante nasal se use con mayor frecuencia y durante un período de tiempo más prolongado para aliviar la obstrucción del paciente. Por lo tanto, se puede observar una sensación de ardor en la garganta debido al mal uso del descongestionante nasal del paciente, se observan cambios en el sistema mucociliar de la mucosa nasal, la distribución del calor resultante en las vías respiratorias nasales se desequilibra, la capacidad de retención de agua del moco y la capacidad de calentar y humidificar el aire se reducen, pudiéndose observar en los pacientes casos como sequedad y formación de costras. La mucosidad nasal, que sufre una pérdida de humedad e irritación, no puede realizar la función de protección y filtración, y provoca infecciones del tracto respiratorio. Aunque los efectos adversos mencionados se observan en todos los descongestionantes tópicos, la xilometazolina y la oximetazolina son los compuestos con menos efectos secundarios sistémicos entre esos fármacos y se recomiendan para un tratamiento descongestionante eficaz cuando las soluciones salinas fisiológicas son inadecuadas. Si bien los pacientes tienen acceso a un tratamiento eficaz y seguro con fármacos descongestionantes, es necesario reducir las quejas relacionadas con los pacientes. En las composiciones se incluyen una variedad de sustancias activas y excipientes para eliminar los efectos no deseables tales como sequedad e irritación de las mucosas, que se pueden observar con el uso de descongestionantes tópicos, y para tratar eficazmente la obstrucción. Los derivados del ácido pentanoico y el ácido hialurónico o sus formas/derivados de sales fisiológicas son agentes bien conocidos que protegen el epitelio nasal contra lesiones, creando una capa de película protectora en la mucosa nasal y restaurando la humedad perdida. Ambos compuestos, que son fiables desde el punto de vista toxicológico e inmunológico, se utilizan en medicamentos tópicos.

El compuesto de pantenol también se conoce como pantotenol y alcohol pantotenílico en la estructura de (R, S)-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetilbutiramida. El pantenol es un análogo del ácido pantoténico. Dado que el ácido pantoténico no es estable en formulaciones tópicos, generalmente está presente en las formulaciones en sus formas de pantenol o dexpantenol. También conocido como provitamina B5, el dexpantenol es un material precursor y derivado del alcohol del ácido pantoténico. El pantenol; que es dexpantenol o un racemato, se usa tópicamente en una cantidad del 2% (p/v) o del 5% (p/v). Se ha utilizado durante muchos años en formulaciones tópicos para adquirir la función del

tejido epitelial y acelerar la cicatrización de heridas. Hay algunos estudios que muestran que el dexpanterol aumenta la hidratación de la capa del estrato córneo y disminuye la pérdida de agua transepidérmica. Se ha mostrado que las preparaciones que contienen dexpanterol tienen un resultado favorable tanto en formulaciones en aerosol como en pomada y proporcionan una hidratación destacada después de una aplicación intranasal. El nombre químico del dexpanterol es (2R)-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetilbutanamida y su estructura química se muestra en la Figura 4.

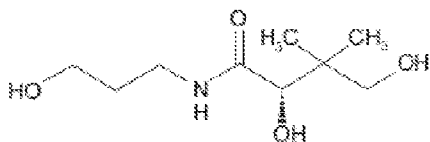


Figura 4. Dexpanterol

Otro agente humectante conocido en el estado de la técnica es el ácido hialurónico o formas salinas farmacéuticamente aceptables. El ácido hialurónico, un compuesto del grupo de los glucosaminoglicanos, es una biomolécula de polisacárido polianiónico. Se utiliza en el tratamiento de la osteoartritis mediante reemplazo transitorio y soporte del líquido sinovial y en el tratamiento del dolor relacionado con la osteoartritis y en la reducción del dolor o el alivio de la movilidad articular. Se utiliza para la cicatrización de heridas, especialmente para la cicatrización y regeneración de heridas quirúrgicas. También se utiliza como polímero mucoadhesivo en sistemas de administración de fármacos oftálmicos, nasales y parenterales. Se presenta en forma de hialuronato de sodio, que es la sal sódica del ácido hialurónico, forma fisiológica estabilizada, en la formulación tópica mejora la función protectora de la membrana mucosa y proporciona una hidratación adecuada y conserva la integridad epitelial. El nombre químico del hialuronato de sodio es ácido 6-[3-acetamido-2-[6-[3-acetamido-2,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)oxan-4-il]oxi-2-carboxi-4,5-dihidroxioxan-3-il]oxi-5-hidroxi-6-(hidroximetil)oxan-4-il]oxi-3,4,5-trihidroxioxan-2-carboxílico como se muestra en la Figura 5.

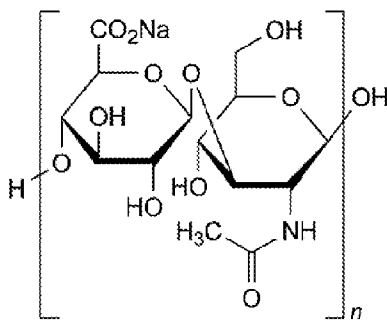


Figura 5. Hialuronato de sodio

El hialuronato de sodio se presenta generalmente en forma de soluciones inyectables intraarticulares, aerosoles para lesiones intraorales, soluciones para inyección intraocular, óvulos vaginales, colirios y formas de aerosol nasal en preparaciones comerciales.

El ácido hialurónico y el clorhidrato de xilometazolina están disponibles en el mercado como Rhinostop® IBSA (Italia). Debido a la presencia de ácido hialurónico, la monoterapia con xilometazolina es eficaz con la mitad de la dosis terapéutica para prevenir la irritación que puede producirse como resultado del uso de descongestionantes. El resfriado común y las infecciones del tracto respiratorio superior, la rinitis alérgica estacional son las patologías más comunes en invierno. Por tanto, los descongestionantes tópicos en el tratamiento sintomático de trastornos del tracto respiratorio son un grupo de fármacos común. Sin embargo, los efectos adversos de los descongestionantes derivados de imidazolina y otros componentes antimucosos del fármaco sobre la salud nasal con un uso a largo plazo y frecuente, eclipsan significativamente el éxito del tratamiento. Para superar esos efectos no deseables, se sugiere el uso de fármacos que contengan ingredientes activos conocidos por tener funciones protectoras, hidratantes y curativas de las mucosas y los epitelios. Sin embargo, dado que la mayoría de esos efectos no deseables se deben al uso de descongestionantes, el uso de descongestionantes tópicos o humectantes nasales solos en tales trastornos no es suficiente para proteger la salud de la nariz. La administración de cada fármaco por separado supone un desafío en términos de cumplimiento por parte del paciente. Debido a que los pacientes generalmente prefieren no tomar muchos medicamentos, es especialmente difícil lograr el cumplimiento por parte de los pacientes en poblaciones especiales como los ancianos y los niños. Además de esta situación general, debido al gran volumen no es posible conservar más de un fármaco en forma líquida aplicado localmente en la cavidad nasal, algunos líquidos que contienen ingredientes activos se eliminan mediante drenaje por vía nasal. Por tanto, existe una necesidad de desarrollar composiciones farmacéuticas que contengan una combinación de ingredientes activos con las indicaciones indicadas para un tratamiento sintomático. Por

lo tanto, se reducirán las quejas de los pacientes debido al uso de descongestionantes y se incrementará el cumplimiento del paciente.

Existen algunas dificultades en la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen los ingredientes activos en combinación. Estas incluyen la incompatibilidad de los ingredientes activos entre sí y las dificultades que surgen cuando los principios activos se formulan juntos en diferentes estructuras fisicoquímicas. Cuando un ingrediente activo se usa en combinación con otros ingredientes activos, la estabilidad química puede verse afectada y pueden observarse dificultades en la formulación en desarrollo. Aunque se espera que muestren sus propios efectos terapéuticos en una combinación, se sabe que los fármacos no siempre pueden combinarse incluso en la misma área terapéutica e incluso los fármacos usados juntos para el tratamiento de la misma enfermedad. Las publicaciones científicas están llenas de ejemplos en los que los compuestos procedentes de diferentes clases, utilizados para tratar las mismas indicaciones, no pueden combinarse en formas de dosificación fiables y eficaces, lo que da lugar a combinaciones de fármacos incompatibles. Las razones de esta inesperada incompetencia son muy diferentes; pero principalmente es debido a una incompatibilidad química o física, aumento de los efectos secundarios, interacciones entre fármacos no deseadas o nuevos efectos secundarios. Nasic® (Alemania) es una combinación de dexpanterol y clorhidrato de xilometazolina. Se ha mostrado que la xilometazolina proporciona una superioridad significativa sobre la monoterapia. Hysan® pflegespray (Alemania) es una combinación de dexpanterol y hialuronato de sodio. Estas preparaciones contienen los ingredientes activos en combinaciones dobles de última generación para proporcionar un efecto sinérgico para la protección y mejora de la salud intranasal.

El documento TR 2010/01327 (Klosterfrau) comprende una formulación que comprende 0,001-1% de xilometazolina, 0,01-5% de ácido hialurónico y 0,01-15% de pantenol (dexpanterol) en peso. En el estado de la técnica mencionado en la descripción se hace referencia al documento de solicitud anterior EP0773022 (Klosterfrau). Esta solicitud se refiere a una formulación que contiene xilometazolina y dexpanterol.

El documento EP 2822537 B1 (Klosterfrau) se refiere a una formulación que contiene pantenol (dexpanterol) y/o ácido pantoténico y xilometazolina HCl para el tratamiento de la rinitis nasal. La formulación que se proporciona además puede comprender ácido hialurónico.

El documento EP 2766008 B1 (Klosterfrau) se refiere a una formulación que comprende xilometazolina, dexpanterol y cloruro de benzalconio. En las reivindicaciones se indica que se puede añadir ácido hialurónico a la formulación.

RC-Gel NASAL - Care products R. Cegla Shop, <https://www.cegla-shop.com/en/rc-gel-nasal.html>, describe una composición nasal que comprende mentol, dexpanterol e hialuronato de sodio.

Descripción detallada de la invención

La invención se define por las reivindicaciones.

En un aspecto no reivindicado, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica nasal que comprende un compuesto descongestionante seleccionado a partir de xilometazolina, oximetazolina, mentol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; dexpanterol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La divulgación tiene como objetivo mejorar la eficacia del tratamiento con una formulación en aerosol administrable por vía nasal que comprende un descongestionante tal como xilometazolina u oximetazolina o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son compuestos descongestionantes eficaces obtenidos a partir de imidazolina, utilizados en el tratamiento sintomático de infecciones e inflamaciones del tracto respiratorio superior, tales como rinitis alérgica y sinusitis o en el tratamiento sintomático de esas oclusiones después de operaciones quirúrgicas nasales, dexpanterol o sus sales farmacéuticamente aceptables con efecto humectante, que se utiliza para aliviar la irritación de los efectos secundarios observados más frecuentemente de los descongestionantes tópicos, y ácido hialurónico o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Al agregar estos ingredientes activos a una formulación descongestionante nasal, se pretende prevenir la sequedad de la mucosa nasal, que es el efecto adverso observado con mayor frecuencia de la xilometazolina y la oximetazolina, acortando el tiempo de curación de los pacientes y proporcionando una mejor tolerancia. Por tanto, cuando se consigue la eficacia terapéutica deseada con los ingredientes activos de la combinación, se evitan posibles efectos secundarios y se aumenta el cumplimiento del paciente al permitir tratar más de un síntoma al mismo tiempo. En el estado de la técnica, parece que los productos farmacéuticos combinados para el tratamiento sintomático proporcionan beneficios globales en comparación con productos farmacéuticos que contienen el principio activo solo.

Sin embargo, algunas desventajas observadas en el estado de la técnica y la falta de soluciones disponibles han llevado a la necesidad de desarrollar una nueva composición farmacéutica que se utilice para aliviar síntomas relacionados con enfermedades tales como resfriados, infecciones del tracto respiratorio superior y rinitis alérgica estacional.

La presente divulgación se refiere a una composición novedosa que comprende tres ingredientes activos preparada para usar en el tratamiento sintomático de resfriados, infecciones del tracto respiratorio superior y rinitis alérgica estacional que cumple los requisitos anteriores, eliminando algunas de las desventajas existentes de las composiciones y

proporcionando algunas ventajas adicionales. Por lo tanto, en un aspecto no reivindicado, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica novedosa que comprende una combinación de xilometazolina, oximetazolina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas que se obtienen partir de imidazolina, dexpantenol, ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa que comprende mentol, que es un agente eficaz, dexpantenol y ácido hialurónico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para aliviar síntomas asociados con infecciones del tracto respiratorio superior, resfriados y rinitis alérgica. La presente invención es una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo que proporciona un alivio de la congestión nasal y un ingrediente activo bien conocido que protege el epitelio nasal contra lesiones creando una capa de película protectora en la mucosa nasal y restaurando la humedad perdida. Esta composición se refiere a ingredientes farmacéuticos adecuados en términos de estabilidad y estos ingredientes son compatibles entre sí.

La combinación de pantenol o sus ésteres y/o sus sales fisiológicamente inocuas y compuestos eficaces descongestionantes en el estado de la técnica ha mostrado que el descongestionante tiene actividad simpaticomimética además de prevenir la irritación de las mucosas y es eficaz contra la sequedad nasal. En este sentido, el principio activo que favorece la protección de la salud intranasal en la presente invención es el pantenol. Cuando se examina en las publicaciones el efecto del pantenol sobre la pérdida de agua transdérmica a largo plazo y la función de barrera profunda, se ha observado que las formulaciones que contienen del 1% al 5% de pantenol reducen significativamente la pérdida de agua transdérmica y proporcionan una hidratación adecuada. Se ha mostrado que el pantenol reduce la pérdida de agua transepidérmica a través de su estructura formadora de película y sus propiedades protectoras, así como su efecto humectante del estrato córneo. En la presente invención, se prefiere dexpantenol, enantiómero S del pantenol. Agregar dexpantenol a la composición farmacéutica de la invención evitará los efectos no deseables tales como sequedad de la mucosa nasal, irritación e inflamación que están asociados con el uso de descongestionantes nasales y proporcionará un tratamiento eficaz para acelerar la recuperación del tejido dañado con una hidratación adecuada. En este contexto, se incluye dexpantenol en la composición para proporcionar un beneficio terapéutico para aliviar los síntomas relacionados con enfermedades tales como infecciones del tracto respiratorio superior, resfriados y rinitis alérgica.

La combinación de ácido hialurónico o sus sales farmacéuticamente aceptables con principios activos descongestionantes en el estado de la técnica ha mostrado que el descongestionante tiene actividad simpaticomimética además de prevenir la irritación de las mucosas y eficacia frente a la sequedad nasal. En este sentido, otro ingrediente activo de la presente invención que favorece la salud intranasal es el ácido hialurónico. Los componentes del ácido hialurónico se obtienen mediante diferentes métodos (como purificación, diferentes disolventes en procesos de aislamiento) a partir de diferentes fuentes (fermentación bacteriana, método quimioenzimático, aislamiento de tejido animal, etc.). La función biológica del ácido hialurónico determina el peso molecular, la viscosidad intrínseca y las propiedades fisicoquímicas, y la capacidad de retención de agua es muy alta dependiendo del peso molecular. En la presente invención se prefiere la forma fisiológicamente estabilizante de la sal sódica de ácido hialurónico, es decir, hialuronato de sodio. La incorporación de hialuronato de sodio a la composición farmacéutica de la invención evitará efectos no deseables tales como sequedad de la mucosa nasal, irritación e inflamación que están asociados con el uso de descongestionantes nasales y proporcionará un tratamiento eficaz para acelerar la recuperación del tejido dañado con una hidratación adecuada. Las soluciones acuosas de hialuronato de sodio muestran propiedades de flujo no newtoniano y se caracterizan por una viscosidad decreciente al aumentar la tasa de cizallamiento. Se sabe que el hialuronato de sodio aumenta la capacidad humectante de la nariz y se distribuye ampliamente en un amplio rango dependiendo de su concentración y peso molecular. El ácido hialurónico de peso molecular elevado muestra propiedades viscoelásticas altas con concentraciones bajas. Se argumenta que el descongestionante se retiene mejor y durante más tiempo en la mucosa nasal gracias a la estructura higroscópica del ácido hialurónico, la capacidad de retención de agua y las propiedades viscoelásticas y que de esta manera también se inhibe la eliminación de las membranas mucosas sin su efecto. Con la presente invención se ha descubierto que la xilometazolina o el clorhidrato de oximetazolina no tienen problemas de estabilidad en combinación con dexpantenol y hialuronato de sodio y que los ingredientes activos no son incompatibles entre sí. Esta combinación también ha dado como resultado una composición novedosa y eficaz para aliviar los síntomas relacionados con enfermedades como infecciones del tracto respiratorio superior, resfriados y rinitis alérgica. El beneficio terapéutico se conseguirá incorporando dexpantenol e hialuronato de sodio, una sustancia bien conocida que protege el epitelio nasal contra lesiones, creando una capa protectora en la mucosa nasal y restaurando la humedad perdida.

La composición farmacéutica que se va a desarrollar en el contexto de la invención contiene mentol, que es un agente eficaz para eliminar la oclusión en este caso, en lugar de los descongestionantes tópicos derivados de imidazolina. En este caso, se pretende proporcionar un beneficio con una combinación farmacéutica de dexpantenol y ácido hialurónico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que sea eficaz para aliviar síntomas como la obstrucción, que hidrate la nariz sin efectos indeseables, como lesión epitelial nasal y deterioro de la salud intranasal, que están asociados con el uso de fármacos sintomáticos. Se ha descubierto mediante la presente invención que no existe ningún problema de estabilidad en combinación con mentol, dexpantenol y hialuronato de sodio, y que los ingredientes activos no son incompatibles entre sí. Esta combinación también ha dado como resultado una composición novedosa y eficaz para aliviar los síntomas relacionados con enfermedades como infecciones del tracto respiratorio superior, resfriados y rinitis alérgica. El beneficio terapéutico se conseguirá incorporando dexpantenol e hialuronato de sodio,

una sustancia bien conocida que protege el epitelio nasal contra lesiones creando una capa de película protectora en la mucosa nasal y restaurando la humedad perdida. El mentol en el contexto de la invención es L-mentol.

El peso molecular del hialuronato de sodio para un efecto humectante en preparaciones tópicas según la presente invención es de 800-1700 kDa. En la composición se utiliza hialuronato de sodio en una cantidad del 0,01 al 5% en peso.

En un aspecto no reivindicado, la divulgación comprende clorhidrato de xilometazolina en una cantidad de 0,05 a 0,1% en peso, dexpanthenol en una cantidad de 2 a 5% en peso y hialuronato de sodio en una cantidad de 0,01 a 5% en peso para cada unidad de dosis que se va a administrar.

La divulgación comprende clorhidrato de xilometazolina en una cantidad de 0,025 a 0,05% en peso, dexpanthenol en una cantidad de 2 a 5% en peso y hialuronato de sodio en una cantidad de 0,01 a 5% en peso por cada unidad de dosis que se va a administrar.

La invención es una composición que comprende mentol en una cantidad de 0,002 a 0,2% en peso, dexpanthenol en una cantidad de 2 a 5% en peso y hialuronato de sodio en una cantidad de 0,01 a 5% en peso por cada unidad de dosis que se va a administrar.

El peso molecular del hialuronato de sodio que se va a utilizar en el contexto de la presente invención está en el intervalo de 800 a 1700 kDa.

La combinación se aplica tópicamente a la vía de aplicación intranasal. La composición farmacéutica según la invención está en forma de solución o suspensión en forma de gotas o aerosol.

En la presente invención, la formulación contiene, además de los tres ingredientes activos, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones de aerosol nasal que se contempla desarrollar dentro del alcance de la invención pueden contener adicionalmente compuestos del grupo de los polioles debido tanto al efecto humectante como al efecto inhibidor del crecimiento de ciertas infecciones del tracto respiratorio superior.

Los polioles mejoran la estabilidad de la formulación debido a su baja actividad acuosa. Para este fin se pueden utilizar polioles tales como glicerina y sorbitol.

En el contexto de la presente invención, otra característica de la composición farmacéutica es la participación de cloruro de sodio o sal marina. En lugar de o además se pueden utilizar sales fisiológicas, tampones u otras sustancias iónicas, no iónicas fisiológicamente aceptables y sustancias minerales.

El uso de cloruro sódico o sal marina es bastante habitual en el estado de la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que se han desarrollado según la invención se preparan en el intervalo de pH 4,0-7,4 en términos de su aceptabilidad fisiológica. Más preferiblemente, la invención no tiene preferiblemente un pH inferior a 6,5. Los agentes modificadores del pH preferidos dentro del alcance de la presente invención son hidróxido de sodio, fosfato de sodio, citrato de sodio o sistemas tampón farmacéuticamente aceptables. Los sistemas de tampón fosfato son el uso más común de los componentes tamponadores incluidos en la formulación según el valor del pKa del fármaco en el estado de la técnica.

En el contexto de la invención se pueden utilizar disolventes (alcohol, propilenglicol, etc.), conservantes (cloruro de benzalconio, ácido sórbico, alcohol fenílico, sorbato de potasio, propilparabeno, metilparabeno, alcohol isopropílico, benzoato de sodio, etc.), antioxidantes (ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, vitamina A, vitamina K, caroteno, etc.), tensioactivos (polisorbato, estearato de polioxilo, ésteres de sorbitán), humectantes (como glicerol, sorbitol, aloe vera, mentol, alcanfor, etc.). El número y el tipo de adyuvantes que pueden usarse en este respecto no se limitan a los descritos en el presente documento.

En las Tablas 1-3 se proporcionan ejemplos de esta invención.

Tabla 1. Formulaciones de aerosol nasal que comprenden clorhidrato de xilometazolina (no forman parte de la presente invención).

Sustancia activa/Excipientes	Formulación pediátrica	Formulación para adultos
Clorhidrato de xilometazolina	5 mg	10 mg
Dexpanthenol	100 mg	200 mg
Hialuronato de sodio	2 mg	4 mg
Sorbitol	100 mg	100 mg
Glicerina	100 mg	100 mg

Sustancia activa/Excipientes	Formulación pediátrica	Formulación para adultos
Cloruro de sodio	90 mg	90 mg
Cloruro de benzalconio	0,1 mg	0,1 mg
Agua	<i>c.s.p.</i> 10 mL	<i>c.s.p.</i> 10 mL

Tabla 2. Formulaciones de aerosol nasal que comprenden clorhidrato de oximetazolina (no forman parte de la presente invención).

Sustancia activa/Excipientes	Formulación pediátrica	Formulación para adultos
Clorhidrato de oximetazolina	2,5 mg	5 mg
Dexpantenol	100 mg	200 mg
Hialuronato de sodio	2 mg	4 mg
Sorbitol	100 mg	100 mg
Glicerina	100 mg	100 mg
Cloruro de sodio	90 mg	90 mg
Cloruro de benzalconio	0,1 mg	0,1 mg
Agua	<i>c.s.p.</i> 10 mL	<i>c.s.p.</i> 10 mL

Tabla 3. Formulaciones de aerosol nasal que comprenden mentol.

Sustancia activa/Excipientes	Formulación pediátrica	Formulación para adultos
Mentol	10 mg	20 mg
Dexpantenol	100 mg	200 mg
Hialuronato de sodio	2 mg	4 mg
Sorbitol	100 mg	100 mg
Glicerina	100 mg	100 mg
Cloruro de sodio	90 mg	90 mg
Cloruro de benzalconio	0,1 mg	0,1 mg
Agua	<i>c.s.p.</i> 10 mL	<i>c.s.p.</i> 10 mL

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica nasal en forma de solución o suspensión como gotas o aerosol que comprende,

- un compuesto eficaz descongestionante que es L-mentol,

- dexpanthenol y

5 - hialuronato de sodio,

en donde el peso molecular del hialuronato de sodio es de 800-1700 kDa y la cantidad de hialuronato de sodio es del 0,01 al 5% en peso, y

la cantidad de L-mentol es de 0,002 a 0,2% en peso y la cantidad de dexpanthenol es de 2 a 5% en peso.