

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 949 139**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01) **A61P 31/14** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/731 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2016 PCT/EP2016/066565**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17009351**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2016 E 16738419 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2023 EP 3370692**

(54) Título: **Composición que elimina la congestión nasal y que tiene actividad antivírica**

(30) Prioridad:

14.07.2015 EP 15176670

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2023

(73) Titular/es:

**MARINOMED BIOTECH AG (100.0%)
Hovengasse 25
2100 Korneuburg, AT**

(72) Inventor/es:

**GRASSAUER, ANDREAS;
PRIESCHL-GRASSAUER, EVA;
BODENTEICH, ANGELIKA;
KOLLER, CHRISTIANE y
MOROKUTTI-KURZ, MARTINA**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 949 139 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 elimina la congestión nasal y que tiene actividad antivírica

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención pertenece al campo de la fisiología y la inmunología y se refiere a una composición farmacéutica que se usa en el tratamiento de la congestión nasal, las infecciones víricas respiratorias y las alergias.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Las infecciones víricas de las vías respiratorias, así como las reacciones alérgicas provocadas por el polen u otros alérgenos, dan lugar a una respuesta inmunológica frente a los diferentes factores desencadenantes. En ambos casos, existe una gran variedad de agentes que pueden causar síntomas similares. Las infecciones víricas de las vías respiratorias están causadas por más de 150 virus diferentes pertenecientes a las familias de los rinovirus humanos (más de 100 serotipos), los coronavirus humanos, los miembros de los paramixovíridos (como los virus paraínfluenza [1-4]), los metaneumovirus, el virus sincitial respiratorio, los miembros de los ortomixovíridos (como la gripe [A, B, C]), los bocavirus, y otros. Las reacciones alérgicas en la cavidad nasal pueden ser estacionales (debido a una alergia contra un polen particular o contra alérgenos temporales similares) o perennes (debido a una alergia contra antígenos derivados de ácaros del polvo doméstico, gatos, perros, otros animales domésticos y similares).

[0003] Uno de los síntomas clave en la infección vírica respiratoria y la alergia es la congestión nasal y el goteo nasal. Normalmente se usan espráis nasales hiperosmolares para atenuar la congestión nasal temporal, independientemente de la causa de dicha congestión nasal. Debido a la mayor presión osmótica del espray nasal con respecto a los compartimentos celulares, el líquido de las células se aspira hacia el exterior, reduciendo así el edema. Una combinación de una solución hiperosmolar y carragenano propiciaría una actividad antiedémica -debido al aumento de la osmolalidad- y una actividad antivírica -debido a la conocida eficacia antivírica del carragenano-. En este campo se ha demostrado que el iota carragenano y una combinación de iota carragenano y kappa carragenano disminuyen la replicación de virus respiratorios 'in vitro', 'in vivo' y también en ensayos clínicos en seres humanos que padecen resfriado común, gripe y enfermedades similares a la gripe, como se explica, por ejemplo, en los documentos WO2008/067982 y WO2009/027057. Los espráis nasales de carragenano requieren una aplicación repetida durante varios días para ser eficaces contra las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores. Por otra parte, la aplicación de una solución hiperosmolar típica tiene un efecto reductor inmediato sobre la mucosa inflamada de una nariz obstruida.

[0004] Por consiguiente, sería beneficioso disponer de una composición farmacéutica que combine las ventajas de un agente desbloqueador de la congestión nasal de acción inmediata y un compuesto antivírico y/o antialérgico eficaz.

[0005] El documento US2008/0241271 (Roman et al.) desvela composiciones nasales antivirales que comprenden un tensioactivo como ingrediente activo antiviral, un formador de espuma para facilitar la aplicación de la composición en forma de espuma, y un humectante. Las composiciones también pueden comprender una pequeña cantidad eficaz de un espesante/estabilizador, que puede ser iota carragenano y/o lambda carragenano.

[0006] Song Keon-Hyoung et al., ('Archives of Pharmaceutical Research', 2012, vol. 35, nº 2; págs. 359-363) desvelan diversos estudios sobre el potenciador de la permeación AT1002, que, en combinación con carragenano como polímero bioadhesivo, aumenta la reabsorción nasal del manitol, por ejemplo. El estudio pretende probar la capacidad de un potenciador de la permeación para mejorar la administración de fármacos a la mucosa nasal.

[0007] El documento WO2013/049538 se refiere a diversas composiciones para atrapar alérgenos, como el polen de la nariz. Esto se consigue mediante una composición a base de celulosa microcristalina y CMC que forma una capa protectora sobre la mucosa nasal que está pensada para hacer de barrera mecánica frente a los alérgenos externos. Además de los componentes de CM y CMC, en la composición nasal también pueden estar presentes otros polímeros como, por ejemplo, el carragenano. Las composiciones carecen prácticamente de un ingrediente farmacéutico activo y no están pensadas para actuar como descongestionantes.

[0008] El documento US2011/0003894 (Louis et al.) se refiere a las composiciones dermatológicas para tratar dolencias y afecciones dermatológicas relacionadas con los trastornos de la diferenciación y/o la proliferación y/o la queratinización celular, y más particularmente para tratar el acné vulgar. La composición comprende al menos un retinoide, peróxido de benzoílo disperso y al menos un agente gelificante de carragenano.

[0009] Ramakrishnan et al. ('Carbohydrate Polymers', Applied Science Publishers Ltd., Barking, Reino Unido; 2000, vol. 43, nº 4, págs. 327-332;) se refieren a diversos estudios reológicos sobre soluciones que comprenden kappa carragenano en combinación con glicerol y/o sorbitol, por ejemplo.

[0010] El documento EP0424043 A1 se refiere a una preparación oftálmica que comprende un fármaco activo en combinación con un polisacárido sulfatado -como el carragenano- como aditivo para aumentar el tiempo de retención del fármaco activo en la superficie ocular y facilitar o mejorar la penetración del fármaco en el ojo.

5 [0011] Eccles Ron et al. ('Respiratory Research', Biomed Central Ltd., Londres, Reino Unido; 2010, vol. 11, nº 1, pág. 108) se refieren a una preparación antiviral activa que presenta una actividad descongestionante nasal. La solución que proporcionan los autores es un espray nasal acuoso que comprende una solución hiposmolar que contiene iota carragenano y 5g/L de NaCl, de manera que la composición se considera ventajosa respecto a los descongestionantes farmacológicos comunes porque no presenta efectos secundarios como hemorragia nasal y formación de costras.

10 [0012] La preparación que se desvela en el presente documento combina con éxito todas estas ventajas, como se explicará con más detalle a continuación. Más particularmente, la nueva formulación actúa como un tratamiento antivírico con todas sus ventajas asociadas y, además, tiene un efecto inmediato sobre la nariz taponada. En el caso de los pacientes que sufren una reacción alérgica en la cavidad nasal, la nueva formulación proporciona un alivio adicional gracias a su actividad antivírica. En este campo es bien sabido que las infecciones víricas respiratorias pueden provocar un empeoramiento sustancial de una enfermedad alérgica existente. Por ejemplo, se acepta el conocimiento médico según el cual los pacientes que padecen fiebre del heno tienen un mayor riesgo de desarrollar asma alérgica si se ven afectados por infecciones víricas recurrentes de las vías respiratorias.

20 [0013] El uso de carragenanos en los espráis nasales es bien conocido en la técnica de este campo. Especialmente los iota carragenanos y los kappa carragenanos son bien tolerados y, a diferencia del lambda carragenano, no favorecen ningún proceso inflamatorio. Además, los carragenanos se usan ampliamente como excipientes y viscosificantes en las industrias farmacéutica, cosmética y alimentaria.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

25 [0014] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'hiperosmolar' se refiere a cualquier solución que ejerza una presión osmótica superior a la generada por una solución fisiológica de cloruro de sodio, por ejemplo una solución de cloruro de sodio al 0,9% en peso.

30 [0015] Las soluciones hiperosmolares de los espráis nasales suelen contener cloruro de sodio en concentraciones de hasta un 3% en peso. Se ha descubierto que los carragenanos responden a la presencia de diversos cationes, como iones de sodio, potasio, calcio o magnesio, ya que pueden cambiar su estructura secundaria polimérica desde una estructura aleatoria hasta una estructura paralela más helicoidal. Este cambio de estructura afecta tanto a la viscosidad de las soluciones acuosas que contienen el polímero de carragenano como a la actividad del polímero frente a determinados virus, como los rinovirus humanos. Asimismo, se ha comprobado que concentraciones más altas de sales catiónicas dan como resultado soluciones más viscosas y pérdidas significativas en la actividad antiviral de los carragenanos, especialmente frente a los rinovirus humanos, tal y como lo demuestran los valores considerablemente más altos de IC₅₀ del iota carragenano en el tratamiento de infecciones de HRV1a y HRV8. De manera similar, se ha observado que la concentración inhibitoria mínima necesaria para la inhibición del coronavirus humano OC43 aumenta hasta 10 veces en las preparaciones de carragenano que contienen concentraciones hiperosmolares de cloruro de sodio en comparación con las preparaciones isoosmolares. Por consiguiente, puede concluirse que un intento de proporcionar una preparación antiviramente activa para desbloquear la nariz que comprenda una solución hiperosmolar de cloruro de sodio junto con carragenano muy probablemente fracasará.

40 [0016] De manera sorprendente, se ha descubierto que el carragenano -y más particularmente el iota carragenano o una combinación de iota carragenano y kappa carragenano- puede formularse para obtener una composición farmacéutica novedosa que combina la eficacia antiviral con una actividad descongestionante.

45 [0017] Tal y como se utiliza en el presente documento, una 'actividad descongestionante' es cualquier actividad de las preparaciones novedosas mencionadas en el presente documento que da como resultado un desbloqueo parcial o total de una nariz temporalmente taponada y congestionada, independientemente de la causa de este bloqueo temporal de la nariz, por ejemplo una afección vírica o alérgica.

50 [0018] La solución al problema se ha inferido de la observación de que un agente de ajuste de la osmolalidad no iónico, en lo sucesivo también denominado 'dador de osmolalidad' no iónico, como el sorbitol, el manitol o la glucosa, puede sustituir total o parcialmente al dador de osmolalidad iónico aplicado previamente, normalmente cloruro de sodio, en una preparación de desbloqueo nasal a base de carragenano. Ahora se ha confirmado mediante pruebas experimentales que el iota carragenano y/o el kappa carragenano siguen siendo eficaces antiviramente en una preparación de desbloqueo nasal a un nivel comparable al de las soluciones de carragenano hiposmolares que comprenden cloruro de sodio como único dador de osmolalidad en concentraciones inferiores a un 0,9% de p/v, por ejemplo un 0,5% de p/v. Este objetivo se consigue proporcionando el componente carragenano en una solución hiperosmolar que comprende una concentración ligeramente hiperosmolar, isoosmolar o hiposmolar de una sal de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo cloruro de sodio, junto con un azúcar de cadena corta seleccionado del grupo de los monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos, y/o junto con un alcohol de azúcar, por ejemplo un poliol

como el sorbitol, en una cantidad adecuada para hacer que la solución final sea lo suficientemente hiperosmolar para el fin deseado, tal y como se explica más adelante.

[0019] Resumiendo los resultados, se obtuvieron pruebas claras de que las propiedades antivirales de los carragenanos iota y kappa preferidos pueden conservarse en las preparaciones hiperosmolares de desbloqueo de la nariz sustituyendo una sal comúnmente utilizada para aumentar la osmolaridad, como el cloruro de sodio, por un agente no iónico de ajuste de la osmolaridad o de la osmolalidad, como un azúcar de cadena corta o un componente de poliol. A diferencia de las preparaciones novedosas, las preparaciones de carragenano hiperosmolares que comprenden NaCl como el único agente de ajuste de la osmolaridad, por ejemplo las preparaciones de carragenano que comprenden un 2,3% o un 2,6% de p/v de NaCl, tal y como se muestra a continuación, tienen la gran desventaja de ser sumamente viscosas y la filtración estéril es casi imposible para dichas preparaciones.

[0020] Cuando las concentraciones relativas de los ingredientes de las presentes composiciones hiperosmolares se indican en porcentaje [%], debe entenderse que se refieren al porcentaje en peso por volumen (p/v), por ejemplo gramos por litro, a menos que se indique expresamente lo contrario.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0021] De manera sorprendente, una solución acuosa hiperosmolar que comprende un componente de carragenano, normalmente iota carragenano y/o kappa carragenano, junto con un 0,5% de NaCl y entre un 7% y un 10% de sorbitol, presenta una baja viscosidad y es posible llevar a cabo la filtración estéril de dicha solución. También se puede estabilizar el pH de la solución con un tampón y EDTA. Por consiguiente, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar una preparación farmacéutica que comprende carragenano en una solución hiperosmolar, preferiblemente iota carragenano y/o kappa carragenano, en una solución acuosa que comprende un agente de ajuste de la osmolalidad no iónico seleccionado de un grupo de monosacáridos, disacáridos, trisacáridos y oligosacáridos y polioles, y que también comprende un dador de osmolalidad iónico, como cloruro de sodio o cloruro de potasio, a una concentración hiposmolar, isoosmolar o ligeramente hiperosmolar. Las preparaciones hiperosmolares a las que se hace referencia en el presente documento son útiles como medicamentos con actividad descongestionante, es decir, de desbloqueo de la nariz y de contracción de la mucosa, y además proporcionan una actividad antivírica que es útil para el tratamiento profiláctico o terapéutico de las infecciones víricas respiratorias, lo que incluye aquellas causadas frecuentemente por rinovirus humanos, coronavirus humanos, miembros de los paramyxoviridae, miembros de los orthomyxoviridae, miembros de los adenovirus y otros virus respiratorios.

[0022] En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que está diseñada principalmente para reducir una congestión temporal de la cavidad nasal.

[0023] Tal y como se utiliza en el presente documento, una 'congestión nasal' es de naturaleza temporal y puede ser el resultado de una infección en la cavidad nasal causada por virus o bacterias, o bien puede deberse a una reacción alérgica del cuerpo de un individuo, normalmente hacia un alérgeno específico.

[0024] Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión 'infección vírica respiratoria' se refiere a una infección de las vías respiratorias, y más particularmente de las vías respiratorias superiores, causada por un virus, tal y como se especifica en el grupo de códigos J00 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10).

[0025] Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión 'tratamiento terapéutico' se refiere a cualquier intervención terapéutica que utilice una preparación hiperosmolar mencionada en el presente documento que se aplique para modificar el curso clínico de la congestión nasal y/o de la infección vírica respiratoria de tal manera que los síntomas clínicos como la secreción nasal, la congestión nasal, el dolor de garganta, los estornudos, la sensación de frío, el dolor de cabeza, el dolor muscular, la tos, etc. sean menos graves que sin la intervención; o de tal manera que dichos síntomas clínicos persistan durante períodos más cortos; o de tal manera que se acorte el período de tiempo durante el cual un individuo infectado que tenga dichos síntomas siga siendo capaz de transmitir los agentes infecciosos a otro individuo; o de tal manera que las recaídas de la enfermedad, es decir, los períodos sin síntomas seguidos de períodos con síntomas, se produzcan con menos frecuencia; o de tal manera que pueda obtenerse cualquier combinación de los mencionados efectos.

[0026] De manera similar, en el contexto de la presente invención, la expresión 'tratamiento profiláctico' se refiere a cualquier intervención que utiliza una preparación hiperosmolar mencionada en el presente documento y que se aplica a un individuo que la necesita o que tiene un mayor riesgo de contraer una infección de las vías respiratorias, de manera que dicha intervención se lleva a cabo antes de la aparición de una infección vírica y normalmente tiene el efecto de que no se produzca una infección vírica -o de que no se produzcan síntomas clínicamente relevantes de una infección vírica- en un individuo sano tras la posterior exposición a una cantidad de agente vírico infeccioso que de otro modo, es decir, en ausencia del mencionado tratamiento profiláctico, sería suficiente para causar una infección vírica respiratoria.

[0027] La expresión 'tratamiento profiláctico' también abarca una intervención previa a la aparición de una infección

de las vías respiratorias y en la que se utilice una preparación hiperosmolar mencionada en el presente documento que proporcione únicamente un efecto parcial, es decir, en la que, a pesar de un tratamiento profiláctico de la nariz, se desarrolle una infección vírica respiratoria, aunque con síntomas que sean menos graves que sin un tratamiento profiláctico, o con síntomas que muestren un inicio más tardío o se eliminen antes.

- 5 [0028] Por consiguiente, la composición hiperosmolar para desbloquear la nariz a la que se hace referencia en el presente documento y que comprende iota carragenano y/o kappa carragenano también es activa contra una enfermedad de las vías respiratorias causada por una infección con un virus seleccionado de un grupo que consta de rinovirus humanos, coronavirus humanos, miembros de los paramyxoviridae como el virus de la parainfluenza, el metapneumovirus o el virus respiratorio sincitial, miembros de los orthomyxoviridae como el virus de la gripe, o adenovirus subtipo B (códigos J09 y J10 de la CIE-10). Las enfermedades causadas suelen denominarse resfriado común, gripe o enfermedad similar a la gripe.
- 10 [0029] En una realización preferida del presente documento, la composición farmacéutica hiperosmolar desarrollada para desatascar la nariz taponada y para tratar simultáneamente infecciones víricas respiratorias está adaptada específicamente para su administración tópica en la cavidad nasal.
- 15 [0030] La composición farmacéutica hiperosmolar puede aplicarse antes o después del brote de una infección vírica respiratoria en un individuo humano. Incluso si se aplica después del brote de una infección vírica, puede prevenir o al menos paliar las complicaciones tardías de las infecciones víricas respiratorias. Estas complicaciones son bien conocidas en la técnica de este campo e incluyen -pero no se limitan a- las complicaciones relacionadas con las infecciones secundarias causadas por bacterias y el empeoramiento de enfermedades preexistentes como la alergia o la EPOC.
- 20 [0031] La composición hiperosmolar mencionada en el presente documento contiene habitualmente un componente de carragenano -preferiblemente iota carragenano o una combinación de iota carragenano y kappa carragenano- como único ingrediente antiviral activo, en una concentración de entre un 0,05% y un 1% en peso por volumen (g/L), preferiblemente entre un 0,1 y un 0,5% y, más preferiblemente, entre un 0,1 y un 0,3% p/v de la preparación lista para usarse. Su osmolalidad se ajusta a un valor superior a 300 mOsm/kg, preferiblemente a un valor comprendido entre 500 mOsm/kg y 1000 mOsm/kg, y más preferiblemente a un valor comprendido entre 650 y 900 mOsm/kg. La composición no contiene más de un 1,5% de cloruro sódico, preferiblemente no contiene más de un 1,2% de cloruro sódico, más preferiblemente no contiene más de un 0,9% y, frecuentemente, contiene menos de un 0,9% p/v de cloruro sódico como dador de osmolalidad iónica.
- 25 [0032] Cuando en el presente documento se utilice la expresión 'ligeramente hiperosmolar' en relación con un dador de osmolalidad iónica, debe entenderse que se refiere a una concentración de cloruro sódico comprendida entre un 0,9% y un 1,5% p/v, o a una concentración equivalente, es decir, equimolar, de otro dador de osmolalidad iónica.
- 30 [0033] El ajuste de la hiperosmolalidad se consigue añadiendo al menos uno de entre un azúcar de bajo peso molecular y un alcohol polivalente ('poliol') de bajo peso molecular a una solución acuosa fisiológicamente aceptable que comprende un componente de carragenano tal y como se desvela en el presente documento. Los azúcares adecuados pueden seleccionarse de un grupo de monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos, y habitualmente de glucosa, fructosa, manosa y sacarosa. Los alcoholes polivalentes adecuados, normalmente alcoholes de azúcar de cadena corta que tienen un esqueleto de 3 a 12 átomos de carbono, pueden seleccionarse de un grupo de glicerol, eritritol, sorbitol, manitol, xilitol, treitol, inositol y maltitol. Los agentes de ajuste de la osmolalidad sorbitol, manitol o glucosa se utilizan normalmente a una concentración de entre un 0,5% y un 20%, preferentemente de entre un 2% y un 15%, y más preferentemente de entre un 3% y un 10% en peso por volumen, es decir, gramos por litro.
- 35 [0034] Las composiciones intranasales administrables por vía tópica a las que se hace referencia en el presente documento pueden tener un valor de pH dentro de un intervalo de 3.5 a 8.0, normalmente dentro de un intervalo de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 8.0. Pueden comprender uno o más agentes de ajuste del pH o sistemas tampón nasalmente compatibles que evitan la desviación del pH durante el almacenamiento. Estos agentes de ajuste del pH incluyen el ácido bórico, el borato sódico, el citrato potásico, el ácido cítrico, el bicarbonato sódico y diversos tampones de fosfato inorgánicos como Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 y mezclas de los mismos. Las fuerzas iónicas mínimas introducidas por cualquiera de estos agentes de ajuste del pH no afectan a la esencia de la invención. Para evitar la precipitación de calcio con iones fosfato del sistema tampón, se añade EDTA hasta una concentración de 2 mg/ml. Además, pueden añadirse al producto aromas como eucalipto, alcanfor, mentol, menta o similares, mediante aceites o extractos, en concentraciones que son bien conocidas en la técnica de este campo.
- 40 [0035] Además, las formulaciones intranasales tópicas a las que se hace referencia en el presente documento pueden comprender uno o más tensioactivos compatibles intranasalmente. El tensioactivo facilita la propagación de la formulación por la superficie de la mucosa nasal y puede ser no iónico o aniónico. Pueden seleccionarse tensioactivos no iónicos ejemplares de un grupo que comprende tiloxapol, ésteres de sorbitán de polioxietileno, aceites de ricino polietoxilados, poloxámeros, tensioactivos de polioxietileno/polioxipropileno, estearato de polioxietileno, estearato de polioxietileno/propilenglicol, hidroxialquilfosfonato, ésteres y éteres de ácido láurico o palmítico, oleato de trietanolamina, o de una combinación de los agentes anteriores. Los expertos en la materia
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

pueden conocer otros tensioactivos adecuados. Normalmente, los tensioactivos pueden estar presentes en concentraciones de entre un 0,02% (p/v) y un 0,1% (p/v) de la composición.

5 [0036] En varias realizaciones, la presente preparación intranasal tópica puede contener uno o más conservantes para inhibir el crecimiento microbiano y prolongar la vida útil. Los conservantes ejemplares incluyen el edetato disódico (EDTA) y el sorbato potásico. La cantidad de conservante suele ser inferior a aproximadamente un 0,02% (p/v) de la composición total; se añade EDTA hasta 2 mg/ml.

10 [0037] Además de los ingredientes mencionados anteriormente, se contempla que diversos ingredientes adicionales o alternativos puedan estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, de manera que dichos ingredientes adicionales o alternativos incluyen antioxidantes como la vitamina E o sus derivados disponibles comercialmente como el tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), el ácido ascórbico o el metabisulfito de sodio.

15 [0038] Las composiciones farmacéuticas del presente documento se proporcionan habitualmente en una forma esterilizada para su administración tópica en la cavidad nasal, y preferiblemente se ajustan para su autoadministración por parte de un individuo que las necesite. En una realización, la preparación es un espray nasal sin partículas. Otras formulaciones galénicas adecuadas incluyen los bastoncillos aceptables intranasalmente, así como las pomadas y los geles que pueden aplicarse en la nariz, opcionalmente en forma de espráis o aerosoles.

20 EJEMPLO 1: Determinación de los valores de IC₅₀ del carragenano para los rinovirus humanos 1a y 8

25 [0039] Se sembraron células Hela en placas de 96 pocillos con una densidad celular de 5×10^3 células por pocillo y se cultivaron durante 24 horas en un medio de cultivo tisular DMEM estándar que contenía 4,5 g/l de glucosa. Durante 30 minutos se incubaron suspensiones de virus que contenían polímero de carragenano a concentraciones variables de entre 0 y 150 µg/ml, en combinación con NaCl y sorbitol (tal y como se indica en la leyenda respectiva de cada tabla) en una serie de diluciones. Las células se infectaron con estas suspensiones de virus que contenían las sustancias de ensayo y 7×10^3 (HRV1a) o 5×10^4 (HRV8) unidades infecciosas por pocillo. 30 minutos después de la infección, se retiró el inóculo de virus y se sustituyó por un medio de infección libre de virus que contenía polímero de carragenano, sal de NaCl y sorbitol en las concentraciones que se iban a evaluar. Las células se incubaron durante 2 a 3 días a 33°C. La eficacia antiviral de las muestras de ensayo se evaluó determinando la viabilidad celular cuando más del 90% de las células de una infección de control en ausencia de polímero de carragenano habían muerto. Se realizó una incubación de las células con la misma serie de diluciones de las sustancias de ensayo (es decir, el componente de carragenano más los agentes de ajuste de la osmolalidad), en ausencia de infecciones víricas, para monitorizar la potencial toxicidad del tratamiento. Se calcularon los valores de IC₅₀ con el software de ajuste estándar ExcelFit. No se detectó ningún efecto negativo significativo del polímero -y de las diferentes concentraciones de sal o sorbitol evaluadas- sobre las células no infectadas.

40 Tabla 1: Aumento de los valores de IC₅₀ del iota carragenano sobre dos tipos de rinovirus humano en función de la concentración de NaCl en comparación con una solución hipoosmolar (0,5% de NaCl; osmolalidad = 174 mOsm/kg);

* = diferencia significativa de los valores de IC₅₀ en comparación con la formulación al 0,5%; ns = diferencia no significativa en comparación con la formulación al 0,5%.

	0,9% de NaCl	2% de NaCl	2,3% de NaCl	2,6% de NaCl
Osmolalidad	295 mOsm/kg	670 mOsm/kg	776 mOsm/kg	872 mOsm/kg
Inhibición de HRV1a	3,1 veces*	14,5 veces*	22,3 veces*	33,7 veces*
Inhibición de HRV8	1,8 veces (ns)	3,6 veces*	6,9 veces*	7,5 veces*

55 [0040] Tal y como se muestra en la Tabla 1, la inhibición de la replicación del rinovirus humano se ve fuertemente afectada por el aumento de las concentraciones de NaCl en las preparaciones de iota carragenano. Al comparar una solución hipoosmolar (0,5% de NaCl) con soluciones isoosmolares (0,9%) e hiperosmolares (2%, 2,3% y 2,6% de NaCl), se observa una reducción significativa de la eficacia inhibitoria de hasta aproximadamente 34 veces.

60 [0041] Tal y como se muestra en la Tabla 2, la eficacia antiviral se mantiene cuando se añade sorbitol al 7% a una solución de NaCl al 0,5% o al 0,9% para obtener el aumento deseado de la osmolalidad de la solución.

Tabla 2: Aumento de los valores de IC₅₀ de una mezcla de carragenanos (iota carragenano/kappa carragenano, 3:1 p/p) en soluciones hiperosmolares sobre los rinovirus humanos 1a y 8 en comparación con una solución hipoosmolar (0,5%; osmolalidad = 174 mOsm/kg);

5		0,5% de NaCl + 7% de sorbitol	0,9% de NaCl + 7% de sorbitol	2,3% de NaCl
10	Osmolalidad	597 mOsm/kg	733 mOsm/kg	748 mOsm/kg
15	Inhibición de HRV1a	1,2 veces (ns)	1,8 veces (ns)	33 veces*
	Inhibición de HRV8	1,3 veces (ns)	1,6 veces (ns)	3,8 veces*
* = diferencia significativa de los valores de IC ₅₀ en comparación con la formulación al 0,5%; ns = diferencia no significativa en comparación con la formulación al 0,5%.				

[0042] Para obtener una formulación con un pH estable, se añadió tampón McIlvaine (0,5 veces; tampón de fosfato/citrato) con 1 mg/ml de EDTA a las soluciones de carragenano que contenían un 0,5% o un 0,9% de NaCl más un 7% o un 10% de sorbitol. Se determinó el pH, la osmolalidad y la viscosidad de estas soluciones.

[0043] La Tabla 3 de más abajo muestra la disminución del IC₅₀ de las preparaciones de carragenano (una mezcla de iota carragenano/kappa carragenano en una proporción de 3:1 p/p) preparadas de acuerdo con la invención en comparación con una preparación de carragenano que contiene un 2,3% de NaCl como único agente de ajuste de la osmolalidad. Tal y como se muestra en la Tabla 3, la formulación hiperosmolar de carragenano que comprende un 0,5% o un 0,9% de NaCl, un 7% de sorbitol con 0,5 veces de tampón McIlvaine y 1 mg/ml de EDTA es muy superior a la formulación de carragenano con solo un 2,3% de NaCl. Los valores de osmolalidad de las soluciones que contienen sorbitol se aproximan al valor obtenido con la solución salina al 2,3% que se aplica habitualmente con los espráis nasales hiperosmolares para obtener una actividad descongestionante.

Tabla 3: Drástica disminución de los valores de IC₅₀ de la mezcla de carragenano (iota carragenano/kappa carragenano, 3:1) en una solución hiperosmolar tamponada sobre el rinovirus humano 8 en comparación con la eficacia inhibidora del virus de una solución hiperosmolar de carragenano al 2,3% de NaCl (osmolalidad = 904 mOsm/kg); * = reducción significativa de los valores de IC₅₀ en comparación con la formulación salina al 2,3%.

		0,5% de NaCl + 7% de sorbitol	0,9% de NaCl + 7% de sorbitol
40	Osmolalidad	787 mOsm/kg	904 mOsm/kg
45	Inhibición de HRV1a	153 veces*	84,9 veces*
	Inhibición de HRV8	6,7 veces*	5,4 veces*

EJEMPLO 2: Procedimiento para determinar la concentración inhibitoria mínima del iota carragenano para la prevención de la unión del coronavirus humano OC43 (ensayo de inhibición de la hemaglutinación).

[0044] En una placa de 96 pocillos, se incubaron dos unidades de hemaglutinación de hCoV OC43/pocillo con una serie de diluciones de ½ log de muestras de ensayo o muestras de control durante 10 min a temperatura ambiente. Las concentraciones finales del ensayo fueron de 0,002 a 3 µg/ml de iota carragenano en solución acuosa de NaCl al 0,5, 0,9, 2,0, 2,3 o 2,6% en presencia o ausencia de sorbitol al 7%. A continuación se añadió a cada pocillo una suspensión de glóbulos rojos de pollo (1% v/v en PBS) para permitir la hemaglutinación de los glóbulos rojos (GR) por parte del virus durante 1,5 h a 4°C. En el momento de la evaluación del ensayo, los glóbulos rojos de control en ausencia de carragenano estaban completamente aglutinados, mientras que la hemaglutinación se había inhibido en presencia de carragenano hasta una concentración específica de cada muestra, la concentración inhibitoria mínima.

[0045] Tal y como se muestra en las Tablas 4 y 5, las formulaciones de carragenano que contienen mayores concentraciones de cloruro de sodio (2%, 2,3% y 2,6%) son mucho menos eficaces para prevenir la unión del coronavirus humano OC43 a los eritrocitos. La sustitución del cloruro de sodio por sorbitol revierte este efecto y no se detecta ninguna diferencia significativa con respecto a una solución de carragenano hipoosmolar que contiene un 0,5% de cloruro de sodio.

Tabla 4: Aumento de la concentración inhibitoria mínima del iota carragenano sobre el coronavirus humano OC43 dependiente de la concentración de NaCl en comparación con la solución hipoosmolar (0,5%; osmolalidad = 174 mOsm/kg); * = diferencia significativa de la concentración inhibitoria mínima en comparación con la formulación al 0,5%; ns = diferencia no significativa en comparación con la formulación al 0,5%.

	0,9% de NaCl	2% de NaCl	2,3% de NaCl	2,6% de NaCl
Osmolalidad	295 mOsm/kg	670 mOsm/kg	776 mOsm/kg	872 mOsm/kg
hCV OC43	1 vez (ns)	10 veces*	10 veces*	10 veces*

Tabla 5: Aumento de la concentración inhibitoria mínima del iota carragenano en soluciones hiperosmolares sobre el coronavirus humano OC43 en comparación con una solución hipoosmolar (0,5%; osmolalidad = 174 mOsm/kg); * = diferencia significativa de la concentración inhibitoria mínima en comparación con la formulación al 0,5%; ns = diferencia no significativa en comparación con la formulación al 0,5%.

	0,5% de NaCl + 7% de sorbitol	0,9% de NaCl + 7% de sorbitol	2,3% de NaCl
Osmolalidad	597 mOsm/kg	733 mOsm/kg	748 mOsm/kg
hCV OC43	1 vez (ns)	1 vez (ns)	10 veces*

EJEMPLO 3: Filtración estéril de soluciones hiperosmolares que contienen carragenano

[0046] Como se resume en la Tabla 6, la filtración estéril de las soluciones hiperosmolares que contienen carragenano se ve afectada en caso de concentraciones elevadas de cloruro de sodio. La adición de un 7% o un 10% de sorbitol como dador de osmolalidad alternativo tiene un efecto similar en algunas preparaciones, es decir, estas soluciones tampoco pueden filtrarse de forma estéril a través de un sistema de filtrado de 0,22 µm. Por el contrario, todas las formulaciones hiperosmolares de carragenano que contienen un tampón adicional y EDTA pueden filtrarse de forma estéril a través de un filtro de 0,22 µm. Por consiguiente, una formulación de carragenano que contiene un agente de ajuste de la osmolalidad no iónico, como el sorbitol, en sustitución parcial o total de un agente de ajuste de la osmolalidad iónico, como el cloruro de sodio, junto con un tampón adecuado más EDTA, puede producirse como una solución estéril que es eficaz para desatascar una nariz congestionada y sigue siendo antiviramente activa contra al menos los rinovirus humanos.

Tabla 6: Resumen de las preparaciones hiperosmolares de carragenano que contienen diferentes cantidades de cloruro de sodio y sorbitol y diferentes cantidades de tampón más EDTA. Se determinó la osmolalidad y el pH de las preparaciones. Se evaluó la posibilidad de una filtración estéril a través de un filtro de 0,22 µm. El xilitol y el manitol pueden sustituirse por sorbitol para obtener resultados comparables en cuanto a la filtración estéril y la eficacia terapéutica (datos no mostrados); * = preparaciones comparativas.

Preparación nº	Iota carra. [%]	Kappa carra. [%]	Sorbitol [%]	NaCl [%]	Mcllvaine + 1mg/ml de EDTA pH 6.0 [x-veces]	Osmolalidad [mOsmol/kg]	pH (RT)	Posibilidad de filtración estéril
1*	0,12	0,04	0	2,0	0	670	6.97	Sí
2*	0,12	0,04	0	2,3	0	776	7.33	No
3*	0,12	0,04	0	2,6	0	872	7.18	No
4	0,12	0,04	7	0,5	0,25	719	5.93	Sí
5	0,12	0,04	10	0,5	0,25	954	5.91	Sí

ES 2 949 139 T3

(continuación)

	Preparación nº	Iota carra. [%]	Kappa carra. [%]	Sorbitol [%]	NaCl [%]	Mcllvaine + 1mg/ml de EDTA pH 6.0 [x-veces]	Osmolalidad [mOsmol/kg]	pH (RT)	Posibilidad de filtración estéril
5	6	0,12	0,04	7	0,9	0,25	829	5.85	Sí
10	7*	0,12	0,04	10	0,9	0,25	1090	5.83	Sí
15	8	0,12	0,04	7	0,5	0,5	787	5.98	Sí
20	9	0,12	0,04	7	0,9	0,5	904	5.91	Sí
25	10*	0,12	0,04	0	2,3	0,25	829	5.70	Sí
30	11*	0,12	0,04	0	2,3	0,5	904	5.80	Sí
35	12*	0,12	0,04	7	0,5	0	597	6.64	No
40	13*	0,12	0,04	7	0,9	0	733	6.61	No
45	14*	0,12	0	7	0,5	0	595	6.46	Sí
50	15*	0,12	0	7	0,9	0	706	6.76	Sí
55	16	0,12	0	7	0,5	0,25	670	5.94	Sí
60	17	0,12	0	10	0,5	0,25	877	5.93	Sí
65	18	0,12	0	7	0,9	0,25	801	5.86	Sí
	19*	0,12	0	10	0,9	0,25	1021	5.84	Sí
	20	0,12	0	7	0,5	0,5	755	5.99	Sí
	21	0,12	0	7	0,9	0,5	889	5.92	Sí

[0047] Además, se puede añadir aroma de eucalipto a la composición como agente aromatizante, normalmente a concentraciones habituales en un rango de 0,01-0,05 ml/L, por ejemplo de 0,02-0,03 ml/L (0,002-0,003% v/v) de la composición final.

[0048] Asimismo, puede añadirse dexpantenol como humectante, emoliente y/o hidratante a concentraciones que oscilan normalmente entre un 1 y un 5% v/v de la composición final. También se sabe que el dexpantenol mejora la hidratación, reduce el picor y la inflamación de la piel y acelera la cicatrización de las heridas epidérmicas.

EJEMPLO 4: Preparación antiviral activa y descongestionante en espray nasal.

[0049]

Iota carragenano: 1,2 mg/ml
Kappa carragenano: 0,4 mg/ml
Sorbitol: 70 mg/ml
NaCl: 5mg/ml
Tampón Mcllvaine: x 0,5
1 mg/ml de EDTA
Osmolalidad: 787 mOsm/kg
Agua hasta el 100%

EJEMPLO 5: Preparación antiviral activa y descongestionante en espray nasal.

[0050]

5 Iota carragenano: 1,2 mg/ml
 Kappa carragenano: 0,4 mg/ml
 Sorbitol: 70 mg/ml
 NaCl: 9 mg/ml
 10 Tampón McIlvaine: x 0,5
 1 mg/ml de EDTA
 Osmolalidad: 904 mOsm/kg
 Agua hasta el 100%

15 EJEMPLO 6: Preparación antiviral activa y descongestionante en espray nasal.

[0051]

20 Iota carragenano: 1,2 mg/ml
 Kappa carragenano: 0,4 mg/ml
 Sorbitol 100 mg/ml
 NaCl: 5 mg/ml
 Tampón McIlvaine: x 0,25
 1 mg/ml de EDTA
 25 Osmolalidad: 954 mOsm/kg
 Agua hasta el 100%

EJEMPLO 7: Preparación antiviral activa y descongestionante en espray nasal.

[0052]

30 Iota carragenano: 1,2 mg/ml
 Kappa carragenano: 0,4 mg/ml
 Sorbitol: 100 mg/ml
 35 NaCl: 9 mg/ml
 Tampón McIlvaine: x 0,5
 1 mg/ml de EDTA
 Osmolalidad: 1090 mOsm/kg
 Agua hasta el 100%

40 **[0053]** En los Ejemplos 4-7, el sorbitol puede sustituirse parcial o totalmente por concentraciones equimolares de xilitol y/o manitol sin que se produzca una diferencia significativa en el desbloqueo de la nariz y/o en la eficacia antivírica de las respectivas preparaciones (datos no mostrados).

45 EJEMPLO 8: Efecto descongestionante de la nariz

50 **[0054]** A diez pacientes que informaron de una nariz taponada durante más de 12 horas debido a una infección - similar a la gripe- de las vías respiratorias superiores se les trató con una preparación fabricada de acuerdo con el Ejemplo 4 (preparación nº 8 de la Tabla 6). Se aplicaron 140 µl de la preparación a cada fosa nasal mediante un dispositivo de bombeo de pulverización nasal estándar. En los 2 minutos posteriores a la aplicación, los voluntarios informaron de una mejora del síntoma de congestión nasal y, tras 5 minutos, todos los voluntarios podían respirar libremente por la nariz. Los voluntarios sintieron el efecto descongestionante de manera sostenida durante más de una hora. La mitad de los voluntarios incluso manifestaron un alivio sostenido de los síntomas hasta 4 horas después de la administración.

55

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que presenta una actividad de desbloqueo de la congestión nasal y una actividad antivírica contra las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores, **que se caracteriza por el hecho de que** 5 la composición comprende una solución acuosa hiperosmolar de un agente de ajuste de la osmolalidad no iónico en combinación con un agente de ajuste de la osmolalidad iónico, y un componente de carragenano como ingrediente antivírico activo, de manera que
- 10 - la solución acuosa hiperosmolar comprende un tampón nasalmente compatible y se ajusta a un valor de pH dentro de un intervalo de 4.0 a 8.0;
- la solución acuosa hiperosmolar comprende EDTA, preferiblemente en una concentración de hasta 2 mg/ml;
- el agente de ajuste de la osmolalidad iónico se selecciona de un grupo formado por el cloruro sódico, el cloruro potásico y una mezcla de cloruro sódico y cloruro potásico;
- 15 - la solución acuosa hiperosmolar comprende el agente de ajuste de la osmolalidad iónico en una concentración de entre un 0,1 y un 1,3% p/v de la composición total, y el agente de ajuste de la osmolalidad no iónico en una concentración de entre un 1 y un 15% p/v de la composición total; de manera que
- la concentración de los agentes de ajuste de la osmolalidad se ajusta de tal manera que proporcione un valor hiperosmolar de entre 500 mOsm/kg y 1000 mOsm/kg, preferiblemente un valor de entre 650 y 900 mOsm/kg;
- 20 - el componente de carragenano es el único ingrediente antivírico activo y se selecciona de entre el iota carragenano, el kappa carragenano y una mezcla de iota carragenano y kappa carragenano; y
- la concentración del componente de carragenano es de entre un 0,05% y un 1% en peso por volumen (g/L), o de entre un 0,1 y un 0,5%, o de entre un 0,1 y un 0,3% p/v, de la preparación lista para usarse.
- 25 2. La composición de la reivindicación 1, de manera que el agente de ajuste de la osmolalidad no iónico se selecciona de un grupo formado por monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polioles de bajo peso molecular.
- 30 3. La composición de la reivindicación 2, de manera que los monosacáridos y los disacáridos se seleccionan de un grupo que consta de glucosa, fructosa, sacarosa y manosa, y de manera que los polioles se seleccionan de un grupo que consta de glicerol, eritritol, manitol, sorbitol, inositol, xilitol, treitol y maltitol.
- 35 4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, de manera que la solución acuosa hiperosmolar también comprende al menos un aditivo fisiológicamente aceptable seleccionado de un grupo que consta de un agente de ajuste del pH, un conservante, un antioxidante, un humectante, un emoliente, un hidratante y un aromatizante.
- 40 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de manera que la solución acuosa hiperosmolar comprende el agente de ajuste de la osmolalidad no iónico en una concentración de entre un 5 y un 10% p/v de la composición total.
- 45 6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de manera que la solución acuosa hiperosmolar comprende el agente de ajuste de la osmolalidad iónico en una concentración de entre un 0,5 y un 1,2% p/v de la composición total.
- 50 7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como medicamento.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como descongestionante.
- 55 9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso combinado como descongestionante nasal y agente antivírico activo en el tratamiento profiláctico o terapéutico de infecciones víricas de las vías respiratorias superiores.
10. La composición para usarse de la reivindicación 9, de manera que las infecciones víricas se seleccionan de un grupo que consta de las infecciones causadas por los rinovirus humanos, los coronavírus humanos, los miembros de los paramyxoviridae, particularmente el virus de la parainfluenza, el metapneumovirus y el virus sincitial respiratorio, los miembros de los orthomyxoviridae, particularmente el virus de la gripe A y B, y el adenovirus subtipo B.
- 60 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición para uso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, ajustada para administración tópica, particularmente preparada como aerosol nasal.