

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 869 912**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2015** **PCT/GB2015/051661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015** **WO15189579**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2015** **E 15731092 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021** **EP 3154515**

54 Título: **Mejoras en las composiciones nasales y método de uso de las mismas**

30 Prioridad:

10.06.2014 GB 201410250

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

26.10.2021

73 Titular/es:

**NASALEZE PATENTS LIMITED (100.0%)
Unit 3, Woodside House, Ballafletcher Business
Park, Douglas
Isle of Man IM4 4QE, GB**

72 Inventor/es:

POPOV, TODOR A

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 869 912 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

Mejoras en las composiciones nasales y método de uso de las mismas

La presente invención se refiere a mejoras de composiciones nasales y a un método de uso de las mismas.

5 Aunque la siguiente descripción se refiere casi exclusivamente a una composición descongestionante nasal y a un método de aplicación de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que la presente invención se puede usar para cualquier composición nasal usada para cualquier propósito.

10 Se conoce la administración nasal para la administración de fármacos a un paciente ya sea para efecto local o sistémico. Algunos ejemplos de fármacos de administración nasal comunes son los descongestionantes y los tratamientos para las alergias. Las composiciones de fármaco están por lo general en forma de pulverizador líquido o gotas que contienen al menos un agente terapéuticamente activo que se aplica mediante pulverización o ubicando gotitas en la cavidad nasal de un usuario usando un dispensador apropiado, como una pipeta o un gotero.

15 La cavidad nasal está cubierta con una mucosa fina que tiene un buen riego sanguíneo. Una molécula de fármaco se puede transferir rápidamente desde la cavidad nasal a través de una única capa epitelial de la mucosa y directamente a la circulación sanguínea sistémica del paciente sin metabolismo hepático e intestinal. Esto permite que el agente terapéuticamente activo tenga un efecto rápido dentro del cuerpo del paciente y proporciona una vía de aplicación alternativa a la administración oral u otras formas de administración. Un problema asociado con la administración nasal de composiciones de fármacos en forma líquida es que el líquido puede fluir fuera de la cavidad nasal del paciente debido a la gravedad y al aclaramiento nasal normal (es decir, a través de secreciones nasales o acción mucociliar) antes de que se absorba a través de la mucosa nasal.

20 En un intento de superar el problema mencionado anteriormente, se han realizado estudios iniciales que muestran que la aplicación de una única solución farmacéutica mucoadhesiva con un descongestionante contenido en esta tiene un efecto mayor y más duradero en sujetos con rinitis alérgica perenne que una solución descongestionante estándar disponible comercialmente, sin una solución mucoadhesiva contenida en esta (Tzachev et al - Br J Clin Pharmacol. Jan 2002: 53(1): 107-109 - "Comparison of the clinical efficacy of standard and mucoadhesive based nasal decongestants"). Sin embargo, es probable que el desarrollo de cualquier fármaco de formulación fija y portador mucoadhesivo sea caro y requiera mucho tiempo. Por lo tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar una composición nasal disponible comercialmente que supere los problemas de la técnica anterior.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición nasal mejorada.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método de uso de una composición nasal mejorada.

30 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una terapia combinada para aplicación nasal y un método de uso de la misma.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un kit de partes para una composición nasal y un método de uso de la misma.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición nasal según la reivindicación 1.

35 Los solicitantes han descubierto que la provisión de la segunda parte de la composición en polvo prolonga el tiempo de contacto de la primera parte de la composición líquida en la cavidad nasal con la mucosa nasal, aumentando así la eficiencia de la transferencia del líquido a través de la mucosa nasal en uso. Esto, a su vez, aumenta la eficacia de cualquier agente o agente terapéutico que pueda estar contenido dentro de la primera parte de la composición líquida. Se cree que el método de acción de las partes de la composición es el resultado de que la segunda parte de la composición en polvo ralentiza el aclaramiento de la primera parte de la composición líquida debido a la creación de enlaces débiles y/o temporales entre uno o más componentes de la primera y segundas partes de la composición y/o entre uno o más componentes de la primera y segundas partes de la composición y la mucosa nasal.

40 De este modo, la segunda parte de la composición se proporciona a dicha dosis, el tiempo entre la administración de la primera y la segunda parte de la composición y la disposición de la primera y la segunda parte de la composición de modo que la segunda parte de la composición mejora la acción mucoadhesiva de la primera parte de la composición. en relación con si la primera parte de la composición se da por sí sola.

Preferiblemente, se puede usar la alteración del grado y/o concentración de la segunda parte de la composición para alterar la acción mucoadhesiva de la primera parte de la composición, haciendo así que la eliminación de la primera parte de la composición líquida de la cavidad nasal sea relativamente más rápida o más lenta.

50 La primera parte de la composición líquida se puede aplicar a la cavidad nasal de un paciente en forma de un pulverizador líquido o como gotitas usando un dispensador nasal apropiado, tal como por ejemplo un dispensador de pulverizador nasal, una pipeta nasal, un gotero nasal y/o similar.

- La segunda parte de la composición en polvo se puede aplicar a la cavidad nasal de un paciente como resultado de que un usuario inhale el polvo nasal usando un dispensador nasal apropiado, tal como por ejemplo un frasco exprimible y/o similar. Un ejemplo de un posible aplicador nasal para la composición en polvo se describe en el documento EP1368090, incorporado en este documento como referencia. El dispensador de polvo incluye por lo general una
- 5 botella deformable que contiene la composición en polvo y que aloja un tubo de inmersión. La aplicación de una fuerza de compresión en los lados de la botella, usando los dedos opuestos de un usuario, aumenta la presión interna de la botella en comparación con la presión atmosférica. Esto da como resultado un flujo de aire que sale de la botella a través del tubo de inmersión. Este flujo de aire arrastra material en polvo, liberando una cantidad limitada de material en polvo de la botella.
- 10 Preferiblemente, el aparato dispensador de la primera y/o segunda partes de la composición dispensa una dosificación predefinida de líquido y polvo respectivamente, controlando así la dosificación de las partes de la composición al usuario.
- La dosificación de la primera y/o segunda partes de la composición son dosis farmacéuticamente eficaces y/o aceptables.
- 15 En una realización, la segunda parte de la composición en polvo incluye uno o más agentes terapéuticamente activos, agentes farmacéuticos, esteroides, fármacos, agentes de señalización, agentes dilatadores de las vías respiratorias, agentes a base de hierbas, agentes homeopáticos, probióticos, complementos alimenticios y/o similares, tales como por ejemplo cualquiera o cualquier combinación de un fármaco, descongestionante, agente de terapia de alergia y/o similares. También puede contener un catalizador específico y/o un potenciador de un profármaco contenido en la
- 20 primera composición líquida.
- Preferiblemente, la HPMC es un polvo seco y por lo general es inerte.
- El término "agente terapéuticamente activo" usado en este documento es por lo general cualquier sustancia activa apropiada para administración nasal o su profármaco inactivo para ser posteriormente activado.
- 25 El término "homeopático" o "herbal" se usa en este documento para referirse a productos derivados de plantas naturales o fuentes minerales.
- En una realización, el agente terapéutico, homeopático y/o herbal puede tener una o más de las siguientes propiedades: antibacteriano, antifúngico, antivírico, antibiótico, inmunomodulador, antiinflamatorio, antiinsomnio, potenciador cognitivo o propiedades que afectan que afectan la función cardiovascular y/o similares.
- 30 Los agentes terapéuticamente activos específicos pueden incluir cualquiera o cualquier combinación de: aspirina, isoprenosina, aciclovir, hierba de San Juan, extracto de valeriana, extracto de ginkgo biloba, vitaminas, ajo, lima jengibre, ácido elágico, equinácea, polen de flores suecas, negro cáscaras de nuez, limoncillo, ajeno, extracto de semilla de pomelo, brócoli, enzimas digestivas, ácido hialurónico, astralgus, rosa mosqueta, genciana, hipérico, castaño de Indias, ginseng, té verde, fosfatidil serina, fosfatidil colina, cítricos, picrogenol, cafeína, quercitina, coenzima Q10, milenrama, árbol del té, jugo de noni, lipasa, fructooligosacárido, inulina, comino negro o alicina,
- 35 cualquier variedad de menta, cúrcuma y/o similares.
- La HPMC o el polvo de celulosa permanece como un polvo hasta que entra en la cavidad nasal del paciente, en la que inmediatamente se convierte en un material similar a un gel al ser administrado, ya que reacciona con la humedad presente en el tracto nasal.
- 40 En una realización, la segunda parte de la composición incluye o consiste en el polvo de celulosa con o sin la presencia de uno o más agentes, agentes terapéuticamente activos, agentes de señalización, agentes dilatadores de las vías respiratorias, un catalizador específico y/o potenciador de un profármaco contenida en la primera composición líquida y/o similares.
- Preferiblemente, la segunda parte de la composición incluye o consiste en una proporción significativa del polvo de celulosa o el polvo de HPMC que contiene. Más preferiblemente, la segunda parte de la composición comprende al
- 45 menos 50 % de HPMC o polvo de celulosa, preferiblemente al menos 60, 70, 80, 90, 95, 97 o 99 % de HPMC o polvo de celulosa por peso total de la segunda parte de la composición.
- Preferiblemente, la dosificación de la segunda parte de la composición está entre aproximadamente 1 mg-10 mg por fosa nasal de un paciente. Más preferiblemente, la dosificación está entre aproximadamente 2.5 mg-7.5 mg, entre aproximadamente 3-7 mg, entre aproximadamente 4-6 mg o aproximadamente 5 mg por fosa nasal de un paciente.
- 50 La HPMC o el polvo de celulosa tiene una viscosidad de aproximadamente 10-20 Pa.s (segundo Pascal) en una solución acuosa al 2 % a 20°C, preferiblemente aproximadamente 13-17 Pa.s, más preferiblemente 14-16 Pa. s y lo más preferiblemente 15Pa.s. La viscosidad se mide por lo general usando un viscosímetro Ubbelohde.
- Preferiblemente, la segunda composición es de un tipo que se vende bajo la marca NASALEZE®, NoAL®, NASVAL, BOOTS ALLERGY BARRIER, ALERBLOCK u otros nombres autorizados por los propietarios de la marca Naslaeze

International Ltd. Los productos con esta marca se usan convencionalmente como aislantes para aislar contaminantes y gérmenes y evitar que los mismos entren en la mucosa nasal de un paciente. En la presente invención, los productos se están usando de una manera novedosa como selladores para sellar un líquido aplicado a la cavidad nasal antes o después de la administración del mismo.

5 En una realización, la segunda parte de la composición incluye cualquiera o cualquier combinación de bicromo kali; un agente espesante tal como goma o almidón; un desintegrante, tal como glicolato de sodio o povidona reticulada, un agente de liberación tal como estearato de magnesio; un agente emulsionante, un surfactante, agentes antiaglomerantes, agentes granulantes, conservantes, colorantes y/o similares.

10 En una realización, la segunda parte de la composición incluye un agente de señalización o saborizante que puede proporcionar al paciente una retroalimentación sensorial agradable tras su uso, lo que permite al paciente reconocer que ha tenido lugar la administración de la segunda parte de la composición. El agente de señalización puede incluir cualquiera o cualquier combinación de menta, mentol, menta verde, cualquier variedad de menta, cúrcuma, limón, lima, menta piperita, eucalipto, lavanda, cítricos, fresa, capsicina y/o similares.

15 En una realización, el agente de señalización comprende hasta el 50 % de la segunda parte de la composición, preferiblemente hasta el 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, 2 %, 1 %, 0.5 % o 0.25 % por peso total de la composición.

En una realización, la primera y la segunda partes de la composición se administran menos de o igual a 5 minutos una tras otra; preferiblemente menos de o igual a 2 minutos uno después del otro; más preferiblemente menos de o iguales a 1 minuto después de cada uno; y aún más preferiblemente menos de o igual a 30 segundos uno después del otro, 20 segundos, 10 segundos, 5 segundos, 1 segundo uno después del otro.

20 En una realización, la composición puede incluir o consistir en una tercera parte de la composición y/o una o más partes de la composición además de la primera y la segunda partes de la composición. La tercera y/o partes adicionales de la composición se pueden administrar inmediatamente antes, un período de tiempo predeterminado a partir de entonces, sustancialmente de forma simultánea y/o similar. Un ejemplo de una tercera parte de la composición que se puede administrar en combinación con una primera parte de la composición es el uso de un antihistamínico con un corticosteroide nasal, tal como por ejemplo azelastina y propionato de fluticasona.

25 En una realización, la composición consta de la primera parte de la composición y la segunda parte de la composición con la exclusión de cualquier otra parte de la composición.

30 En una realización, la primera parte de la composición, la segunda parte de la composición y/o la tercera y/o partes de la composición adicionales son partes de la composición independientes, aplicadas independientemente, que no se mezclan o entran en contacto entre sí hasta la aplicación en la cavidad nasal de un paciente.

La composición de la presente invención se podría usar para proporcionar un efecto local en el tracto nasal de un paciente o se podría absorber en el torrente sanguíneo y usarse para proporcionar un efecto sistémico en un paciente según se requiera.

Preferiblemente, la primera parte de la composición está en forma de líquido.

35 Preferiblemente, la segunda parte de la composición está en forma de polvo.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición nasal para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad relacionada con el tracto respiratorio, dolencias alérgicas, rinitis, el tracto respiratorio superior, el tracto respiratorio inferior de un paciente según la reivindicación 11.

Ahora se describirá una realización de la presente invención con referencia a las figuras adjuntas, en las que:

40 Las figuras 1a y 1b muestran una vista pictórica en sección transversal tomada a través de la cavidad nasal y el tracto respiratorio superior 1 de un paciente que ilustra el uso posterior de AFRIN® solamente (distribuido por Merck Consume Care, Inc) con el agente activo descongestionante oximetazolina contenido en el mismo, mostrado por la referencia 2 y después del uso de AFRIN® + NoAL® (suministrado por Nasaleze Ltd) en combinación, mostrados por la referencia 4 respectivamente. El sombreado más oscuro de la referencia 4 muestra un efecto sellante creado por el uso de NoAL® en combinación con AFRIN® en comparación con el uso de AFRIN® solo;

45 La figura 2 muestra una ilustración simplificada de un diseño de estudio realizado para mostrar los efectos de 40 pacientes usados en el estudio clínico;

La figura 3 muestra una ilustración simplificada de la distribución por edad y sexo de los pacientes usados en el estudio clínico mostrado en la figura 2;

50 La figura 4 es un gráfico que muestra los valores del flujo nasal espiratorio máximo (PNIF) (L/min) de la línea base en los días 1, 8 y 15 del estudio;

La figura 5 es un gráfico que muestra los valores de flujo nasal espiratorio máximo (PNIF) (L/min) después de la insuflación de oximetazolina en A. día 1 y B. día 8;

La figura 6 muestra las puntuaciones VAS de picor nasal/estornudos en los días 1, 8 y 15 del estudio;

Se llevó a cabo un estudio clínico en un centro para determinar la eficacia de una composición nasal que se basa en la aplicación secuencial de dos partes de la composición disponibles comercialmente. La primera parte de la composición está en forma de una formulación líquida descongestionante no adhesiva disponible comercialmente y la segunda parte de la composición está en forma de un polvo que contiene celulosa disponible comercialmente para determinar si la segunda parte de la composición puede "sellar" la formulación descongestionante no adhesiva en su lugar dentro de la cavidad nasal de un paciente.

El modo de funcionamiento propuesto del polvo que contiene celulosa es que al entrar en contacto el polvo que contiene celulosa con la mucosa nasal de un paciente, el polvo se convierte en un gel adhesivo, que ralentiza el aclaramiento nasal de la primera parte de la composición con mejora posterior del agente descongestionante terapéuticamente activo contenido en la primera parte de la composición.

Método

La primera parte de la composición usada fue un producto líquido descongestionante denominado AFRIN® (distribuido por Merck Consume Care, Inc) con el agente activo descongestionante Oximetazolina al 0.05 % contenido en el mismo. La segunda parte de la composición usada fue un polvo de metilcelulosa micronizado llamado NoAL (suministrado por Nasaleze Ltd), autorizado para el tratamiento de la rinitis alérgica. La primera y segunda partes de la composición fueron administradas por el paciente en su cavidad nasal inmediatamente una después de la otra. El régimen de dosificación fue 1 bocanada/chorro de AFRIN seguida inmediatamente de 1 bocanada/chorro de NoAL una vez al día durante 7 días.

El estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo contenía 40 pacientes que padecían rinitis alérgica perenne de moderada a grave, con congestión nasal prominente. La función de barrera nasal defectuosa está implicada en la rinitis alérgica, lo que resulta en una inflamación persistente y síntomas clínicos, entre los que la congestión nasal juega un papel destacado. El estudio se realizó fuera de la temporada polínica, entre noviembre y enero. Los criterios de inclusión también incluyeron una prueba de punción cutánea positiva (roncha > 3 mm de diámetro) para al menos uno de un panel de alérgenos perennes. El criterio de exclusión abarcó a las personas con rinitis alérgica estacional o poliposis nasal; pacientes con comorbilidades crónicas graves; con síntomas similares a los de la gripe durante los últimos 30 días; se excluyeron las mujeres embarazadas o en período de lactancia y las personas que no podían dar su consentimiento informado.

La mitad de los pacientes (20 pacientes) fueron seleccionados al azar para la administración de una composición del Grupo 1, que fue la administración del AFRIN (pulverizador nasal de oximetazolina, 0.05 %) y el NoAL (polvo de celulosa), y la mitad de los pacientes (20 pacientes) fueron seleccionados al azar para la administración de una composición del grupo 2, que fue la administración del AFRIN (Oximetazolina) y un placebo en forma de lactosa en polvo, como se muestra en la figura 2. Las composiciones del grupo 1 y el grupo 2 se administraron a los pacientes el día 1 y los pacientes se analizaron el día 1 después de la administración de la composición, el día 8 y el día 15. Las composiciones del grupo 1 y del grupo 2 se administraron regularmente a diario entre el día 1 y el día 8 por parte del paciente. Solo se prescribieron medicamentos de rescate a los pacientes entre el día 8 y el día 15, y ya no se administraron el placebo ni oximetazolina ni NoAL.

De los pacientes usados en el estudio, 10 del grupo 1 eran hombres y 10 del grupo 1 eran mujeres; 7 de los pacientes del grupo 2 eran hombres y 13 del grupo 2 eran mujeres. El intervalo de edad de los pacientes del grupo 1 fue de 18-49 años, con una edad media de 36 años y una mediana de edad de 36 años. El intervalo de edad de los pacientes del grupo 2 fue de 21-48 años, con una edad media de 33 años y una mediana de 33 años, como se muestra en la figura 3.

Los parámetros medidos en el estudio para cada paciente el día 1, 8 y 15 incluyeron flujo nasal espiratorio máximo (PNIF) usando medidores PNIF (In-Check Nasal, Clement Clarke International Ltd, Harlow, Essex, Reino Unido) que es una medida de la función respiratoria; una prueba de sacarina; y los síntomas subjetivos se midieron usando una escala visual analógica (VAS) y usando puntuaciones de síntomas de 0-3 en los diarios. El malestar general debido a los síntomas de la rinitis alérgica se registró durante las visitas en una VAS de 10 cm que variaba desde "sin síntomas nasales" a 0 cm hasta los "peores síntomas nasales" a 10 cm. Los pacientes también calificaron su congestión, rinorrea, picor y estornudos con una puntuación de síntomas entre 0 (ninguno) y 3 (peor). A partir de esto, se calculó la puntuación total de síntomas nasales (TNSS). El PNIF, L/min se midió el día 1 inmediatamente antes de la administración del fármaco y en los minutos 1, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 y 360 a partir de entonces y se analizaron las áreas bajo la curva. Se realizaron mediciones similares de PNIF el día 8 y se tomó una única medición el día 15. La prueba de sacarina es una medida del aclaramiento mucociliar nasal e implica colocar una pequeña partícula de sacarina aproximadamente 1 cm detrás del extremo anterior del cornete inferior. En presencia de una acción mucociliar normal, la sacarina se desplazará hacia atrás hasta la nasofaringe del paciente y el paciente percibe

un sabor dulce. El hecho de que el paciente no detecte un sabor dulce en 10-20 minutos significa un retraso en el aclaramiento mucociliar.

Análisis estadístico

5 Los valores de PNIF se distribuyeron normalmente y las diferencias dentro de los grupos se analizaron usando la prueba t de Student para datos emparejados y entre grupos la prueba t de Student para datos no emparejados. Como el número de veces que los pacientes recurrieron a la medicación de rescate no se distribuyó normalmente, estos resultados se dieron como mediana (intervalo 25-75 %) y las diferencias de grupo se evaluaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Todas las pruebas fueron de dos colas y el umbral de significación estadística se estableció en $P < 0.05$.

10 Resultados

De los 40 pacientes reclutados para el estudio, 2 abandonaron el grupo de tratamiento de prueba, 1 por incumplimiento y el otro por dolor de cabeza; y 2 abandonaron el grupo de placebo, 1 por enfermedad concomitante y el otro por una reacción grave a un gato. Los 36 pacientes restantes completaron las 3 visitas y se incluyeron en el análisis final.

15 La figura 4 muestra un gráfico de los valores medios de PNIF al inicio del estudio (día 1), después de 7 días de tratamiento con HPMC en polvo o placebo (día 8) y después de 7 días más de solo medicación de rescate (día 15). Cada grupo contiene resultados de 18 individuos. Los valores de significancia se calcularon usando la prueba t de Student para datos apareados. *indicó que el PNIF basal de los pacientes tratados con HPMC en el día 15 fue significativamente ($P=0.014$) mayor que el de los pacientes tratados con placebo. El valor se calculó mediante la prueba t de Student para datos no apareados.

20 Los resultados en el grupo HPMC mostraron un 26 % ($P < 0.001$) en el PNIF el día 8 y un aumento adicional del 21 % ($P < 0.001$) el día 15. El aumento total en el PNIF entre los días 1 y 15 fue del 53 % ($P < 0.001$). En el grupo de placebo hubo un 24 % en PNIF ($P < 0.001$) en el día 8, pero ningún aumento adicional en el día 15. No hubo diferencias significativas entre los grupos en los días 1 y 8, pero el PNIF del grupo HPMC fue del 26 % mayor ($P = 0.014$) que el del grupo placebo el día 15.

25 La figura 5 muestra los valores de PNIF después de la insuflación de oximetazolina en A. día 1 y B. día 8. Los puntos son los pacientes tratados con HPMC y los puntos con una cruz son el grupo placebo. Cada grupo contiene resultados de 18 individuos. Los valores de significancia se calcularon usando la prueba t de Student para datos no apareados. En ambos días, los efectos de la oximetazolina fueron mayores en los pacientes que también inhalaban HPMC en comparación con el grupo de placebo. El día 1, el área bajo la curva (AUC) para los 360 minutos de observaciones para la oximetazolina fue un 20 % mayor en los pacientes que recibieron HPMC en comparación con los que recibieron el placebo (56,366 +/- 14,910 L.min/min frente a 46,818 +/- 12,080 L.min/min, $P = 0.042$). El día 8, el AUC de la oximetazolina fue un 23 % mayor en el grupo de HPMC que en el placebo (60,855 +/- 13691 L.min/min frente a 49,350 +/- 11211 L.min/min, $P = 0.009$).

35 La figura 6 muestra las puntuaciones VAS de picor nasal/estornudos en los días 1, 8 y 15 del estudio. Los puntos sombreados oscuros son los pacientes tratados con placebo y los puntos ligeramente sombreados en los pacientes tratados con HPMC. Cada grupo contiene resultados de 18 individuos. Los valores de significancia se calcularon usando la prueba t de Student para datos apareados. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En la tabla 1 se muestran las evaluaciones de VAS por parte de los pacientes en los días 1, 8 y 15 de congestión nasal, rinorrea, picor/estornudos y síntomas nasales totales. En el grupo de placebo, hubo mejoras significativas en la congestión nasal, rinorrea y síntomas nasales totales el día 8, pero poca o ninguna mejoría posterior. En el grupo tratado con HPMC hubo mejoras similares en estos parámetros el día 8. Sin embargo, en este grupo estas mejoras parecieron continuar hasta el día 15. Con los síntomas nasales totales, la mejora entre los días 8 y 15 fue estadísticamente significativa ($P = 0.006$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Se obtuvo un patrón similar de resultados a partir del análisis de los diarios de los pacientes en los días 1, 8 y 45 15 del estudio.

Es de especial mención el picor/estornudo nasal. Con este síntoma no hubo una mejora significativa en el grupo de placebo. Sin embargo, en el grupo tratado con HPMC hubo mejoras significativas del 56 % ($P = 0.012$) y 74 % ($P = 0.013$) en los días 8 y 15 respectivamente. Además, la mejora entre los días 8 y 15 fue estadísticamente significativa ($P = 0.02$). Sin embargo, las diferencias entre los grupos de tratamiento no alcanzaron significación estadística, principalmente debido al número de pacientes que presentaron puntuaciones bajas de picor/estornudos en todo momento (véase la figura 6).

55 La mediana (con un intervalo de 25 y 75 %) del número de veces que los pacientes recurrieron a la medicación de escape, bocanadas de oximetazolina, durante los días 8-15 del estudio fueron 8.5 (1-15.5) para el grupo HPMC y 16 (11.5- 16) para el grupo placebo. Hubo una amplia variabilidad entre los pacientes que impidió que la diferencia entre los grupos fuera estadísticamente significativa ($P = 0.076$). Sin embargo, 13 de los 18 pacientes que recibieron el placebo en los días 1-7 tomaron más de 2 bocanadas de oximetazolina por día en comparación con solo 5 pacientes tratados con HPMC ($P=0.04$, prueba exacta de Fisher).

5 Las conclusiones del estudio mostraron que el uso de polvo de metilcelulosa micronizada (HPMC) mejoró el efecto descongestionante de la oximetazolina nasal en pacientes con rinitis alérgica perenne. Una semana de tratamiento regular con oximetazolina nasal y HPMC aumentó la potencia nasal y este efecto se mantuvo durante al menos una semana más después de su interrupción. Este efecto de arrastre puede deberse a que la HPMC aumenta la barrera mucosa en la rinitis alérgica.

10 Los solicitantes plantean la hipótesis de que existen dos posibles mecanismos mediante los cuales HPMC puede actuar para potenciar los efectos de la terapia con oximetazolina. El primero es puramente físico. Como la HPMC se insufló inmediatamente después de la oximetazolina, la formación de una capa de gel por encima del descongestionante probablemente reduciría su aclaramiento de la mucosa nasal y, aumentaría así su eficacia. Tal efecto ocurriría incluso con la primera dosis como se vio el día 1 del estudio. El segundo mecanismo sería que HPMC creara una barrera mejorada para la penetración de alérgenos en la mucosa nasal. A largo plazo, reduciría los eventos inflamatorios de la barrera mucosa, reduciendo así la reactividad nasal. La actividad se evidencia particularmente por el aumento de PNIF basal, un índice de congestión nasal, hasta 15 días en el grupo tratado con HPMC.

15 Aunque el estudio se llevó a cabo solo con respecto a pacientes que padecían rinitis alérgica perenne, los resultados del estudio sugieren que podría encontrarse un efecto similar en pacientes que padecen otras afecciones respiratorias y/o alérgicas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición nasal, dicha composición nasal que comprende o consiste en una primera parte de la composición en forma de descongestionante líquido con 0.05 % p/p de agente activo oximetazolina, y una segunda parte de la composición que incluye o consiste en polvo de celulosa y/o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en polvo para su uso en aplicación nasal a un paciente, dicha primera parte de la composición se aplica al paciente inmediatamente seguida de la segunda parte de la composición, y en la que el régimen de dosificación de la composición es una bocanada o un chorro de la primera parte de la composición seguida inmediatamente de una bocanada o un chorro de la segunda parte de la composición una vez al día durante 7 días, dejando de administrarse la primera parte de la composición y la segunda parte de la composición entre los días 8-15.
- 10 2. Una composición nasal según la reivindicación 1, en la que la primera parte de la composición líquida se aplica a la cavidad nasal del paciente en forma de un pulverizador líquido o como gotitas usando un dispensador nasal apropiado, y la segunda composición en polvo se aplica a la cavidad nasal por inhalación nasal por parte de un paciente.
- 15 3. Una composición nasal según la reivindicación 1, en la que la segunda parte de la composición incluye al menos un 50 % de HPMC o polvo de celulosa, o en la que la segunda parte de la composición incluye al menos un 60, 70, 80, 90, 95 o 99 % de HPMC o polvo de celulosa por peso total de la segunda parte de la composición.
4. Una composición nasal según la reivindicación 1, en la que la dosis de la segunda parte de la composición está entre 1 mg-10 mg por fosa nasal de un paciente, o en la que la dosificación de la segunda parte de la composición está entre 2.5 mg-7.5 mg, entre 3-7 mg, entre 4-6 mg o entre 5 mg por fosa nasal de un paciente.
- 20 5. Una composición nasal según la reivindicación 1, en la que el polvo de celulosa o el polvo de hidroximetilcelulosa (HPMC) tiene una viscosidad de 10-20 Pa.s en una solución acuosa al 2 % a 20 °C, o en la que el polvo tiene una viscosidad de 13-17 Pa.s, 14-16 Pa.s o 15 Pa.s.
- 25 6. Una composición nasal según la reivindicación 1, en la que la segunda parte de la composición incluye cualquiera o cualquier combinación de bicromo kali; un agente espesante, goma, almidón; un desintegrante, glicolato de sodio, una povidona reticulada, un agente de liberación, estearato de magnesio; un agente emulsionante, un surfactante, agentes antiaglutinantes, agentes granulantes, conservantes o colorantes, un agente señalizador o aromatizante que puede proporcionar al paciente una retroalimentación sensorial agradable tras su uso.
7. Una composición nasal según la reivindicación 6, en la que el agente de señalización incluye cualquiera o cualquier combinación de menta, mentol, menta verde, cualquier variedad de menta, cúrcuma, limón, lima, menta piperita, eucalipto, fresa, lavanda, cítricos o capsaicina.
- 30 8. Una composición nasal según la reivindicación 6, en la que el agente de señalización comprende hasta el 50 % de la segunda parte de la composición, o en la que el agente de señalización comprende hasta el 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, 2 %, 1 %, 0.5 % o 0.25 % en peso total de la segunda parte de la composición.
9. Una composición nasal según la reivindicación 1, en la que la primera parte de la composición es AFRIN®.
- 35 10. Una composición nasal según la reivindicación 1, en la que la segunda parte de la composición es NoAL®, NASALEZE®, NASAVAL, BOOTS ALLERGY BARRIER o ALERBLOCK.
- 40 11. Una composición nasal para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad relacionada con el tracto respiratorio, dolencia alérgica, rinitis, el tracto respiratorio superior y/o el tracto respiratorio inferior de un paciente, dicha composición nasal comprende o consiste en una primera parte de la composición en forma de descongestionante líquido con 0.05 % p/p de agente activo oximetazolina, y una segunda parte de la composición que incluye o consiste en polvo de celulosa y/o polvo de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), dicha primera parte de la composición se aplica al paciente inmediatamente después por la segunda parte de la composición, y en la que el régimen de dosificación de la composición es una bocanada o un chorro de la primera parte de la composición seguida inmediatamente de una bocanada o un chorro de la segunda parte de la composición una vez al día durante 7 días, con la primera parte de la composición y la segunda parte de la composición ya no se administra entre los días 8-15.

45

Efecto de un descongestionante aplicado sobre la mucosa nasal:

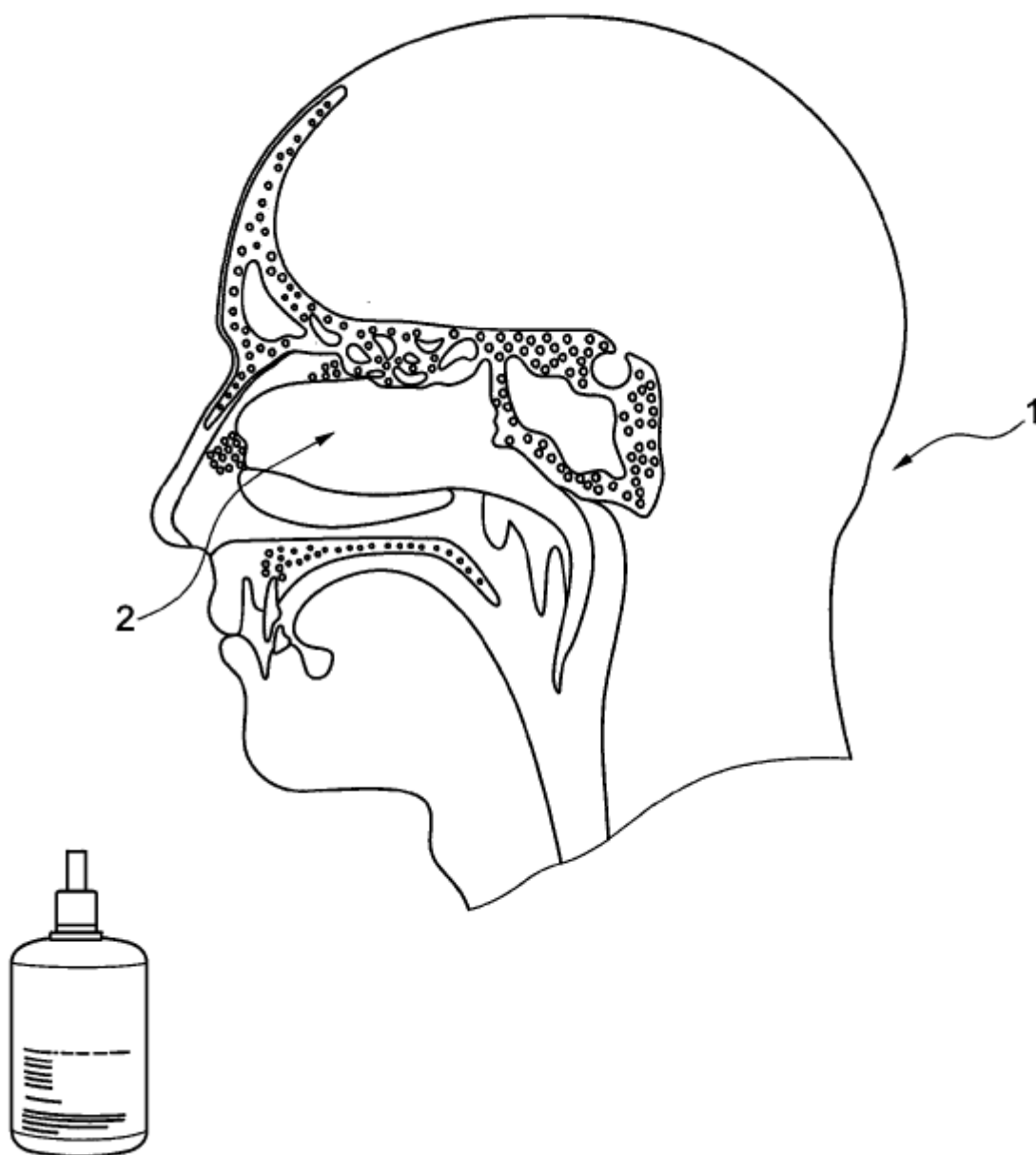


Fig. 1a

Efecto de un descongestionante seguido de HPMC en polvo:

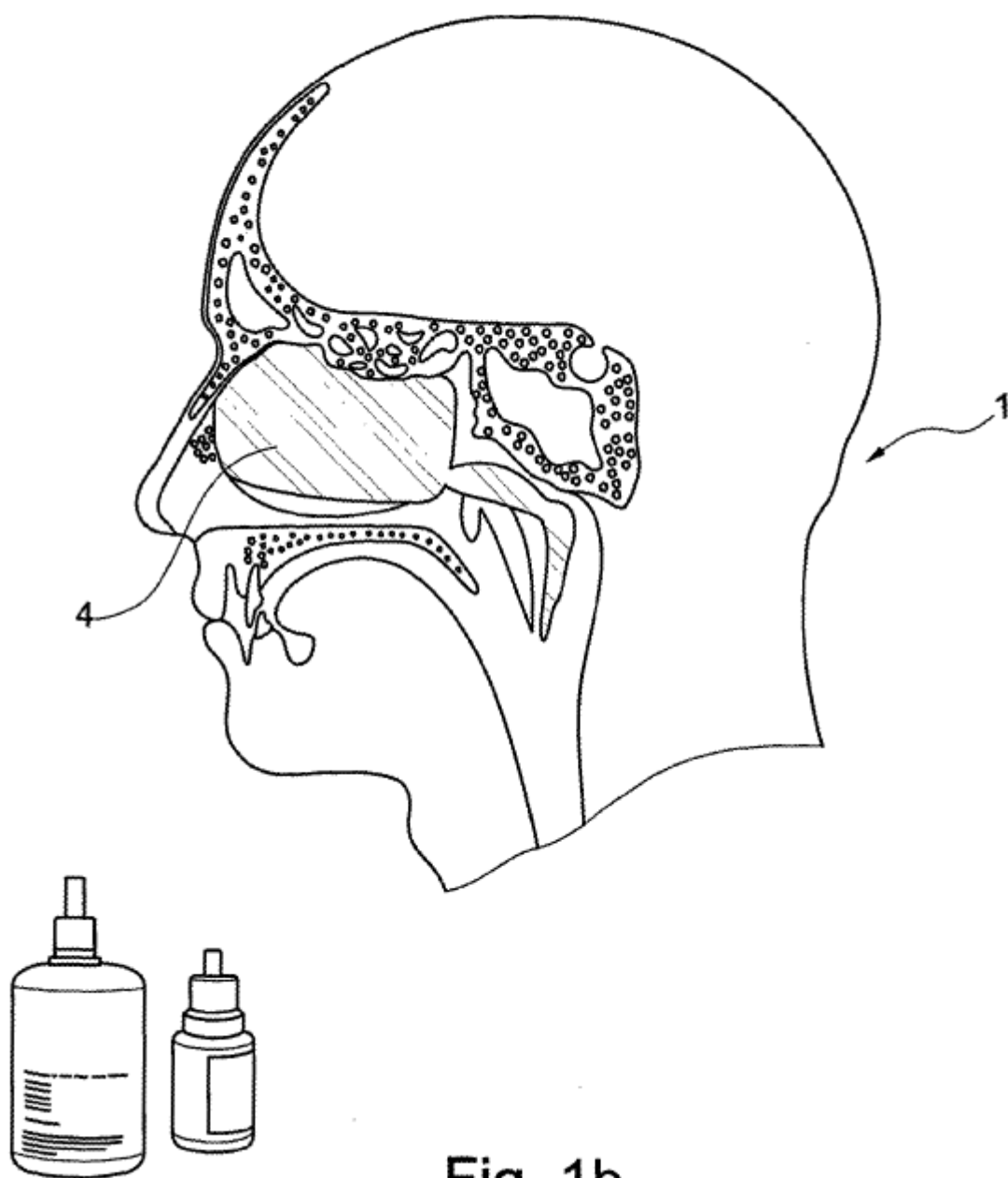


Fig. 1b

Diseño del estudio

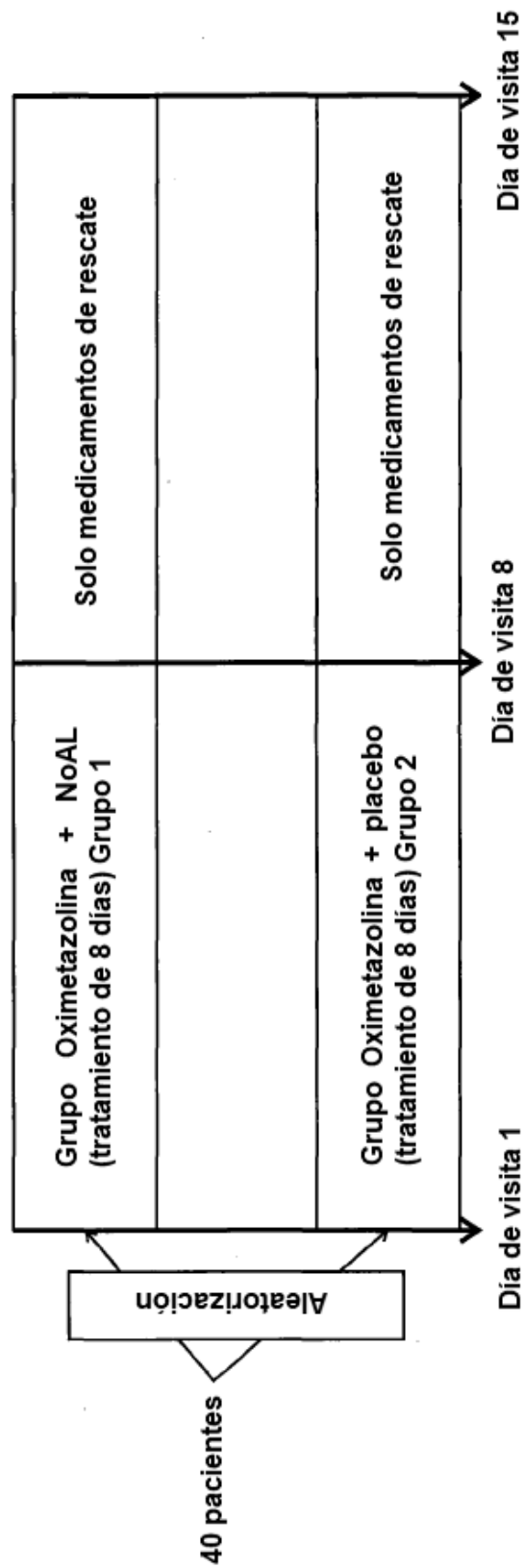


Fig. 2

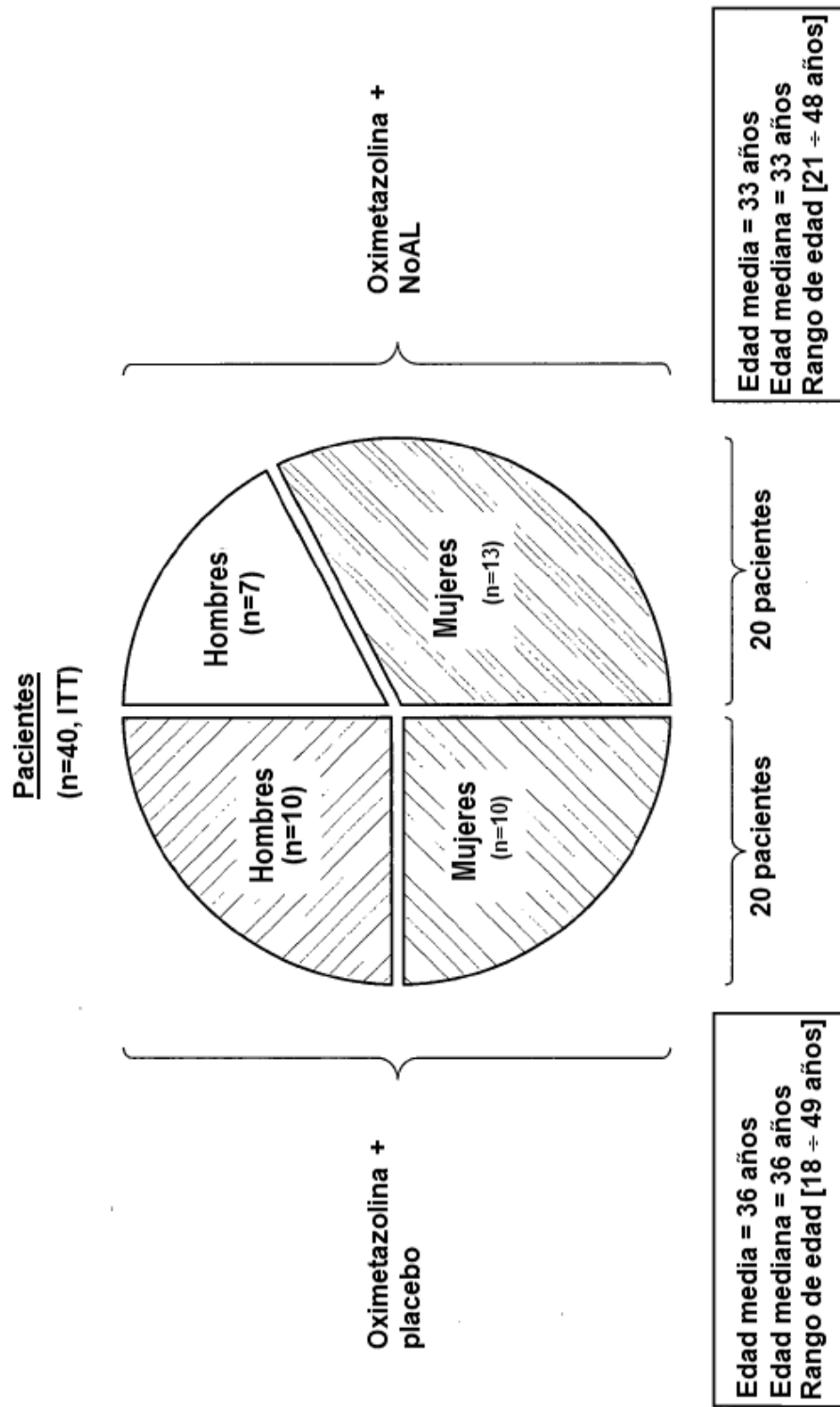


Fig. 3

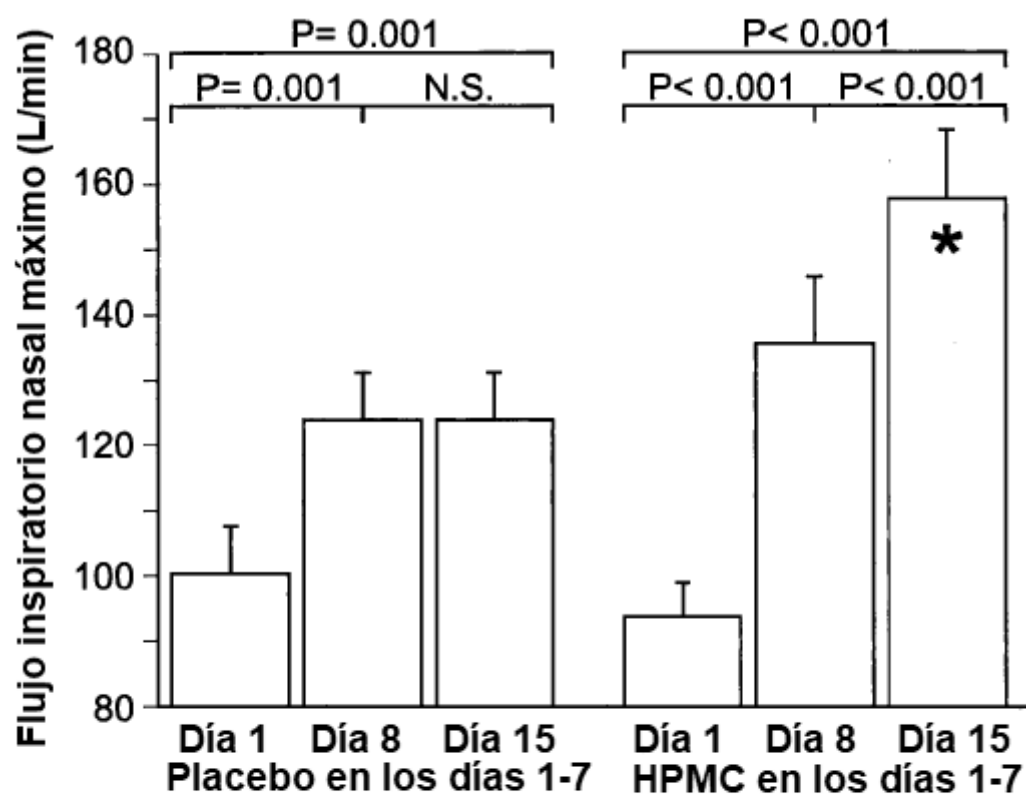


Fig. 4

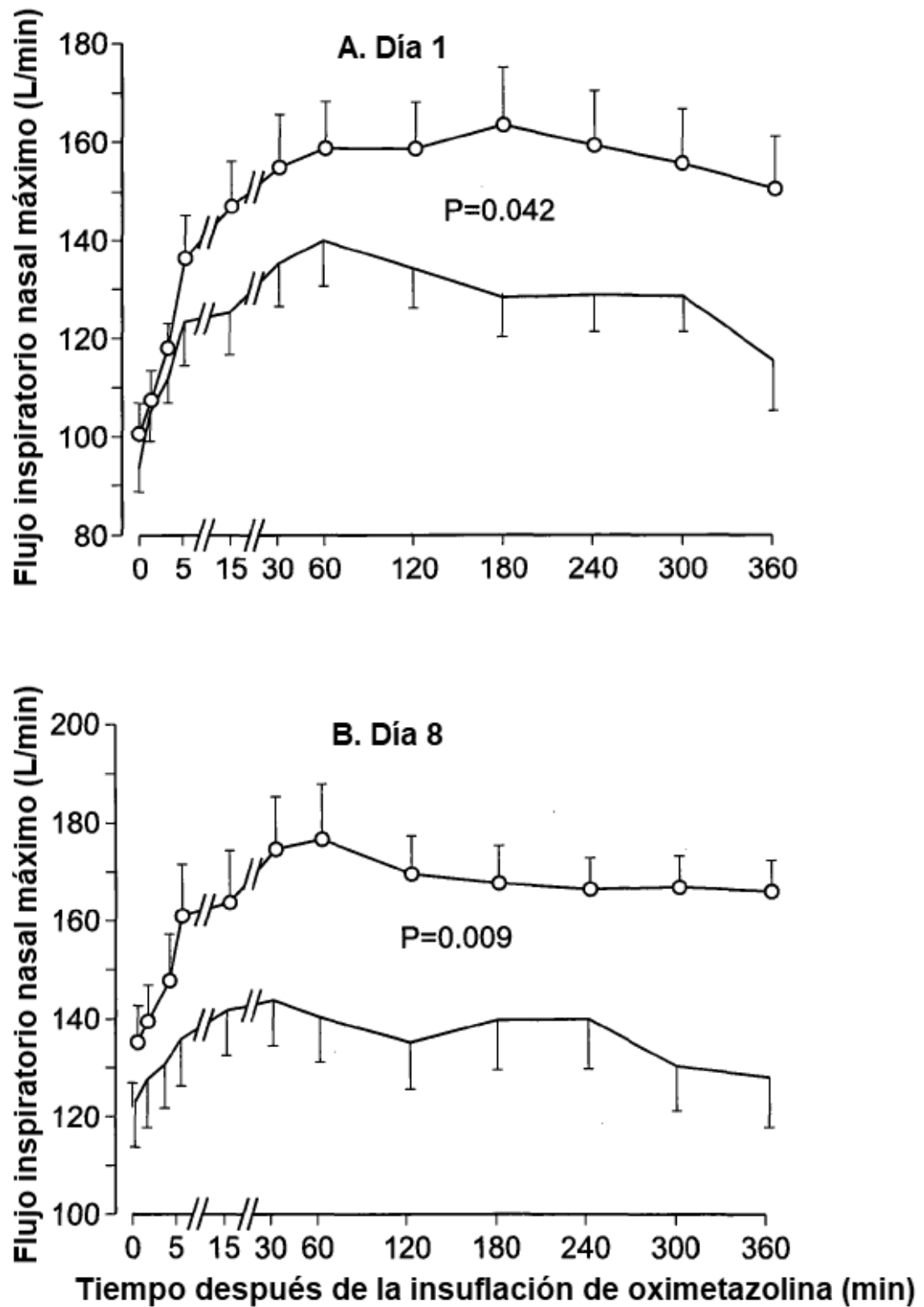


Fig. 5

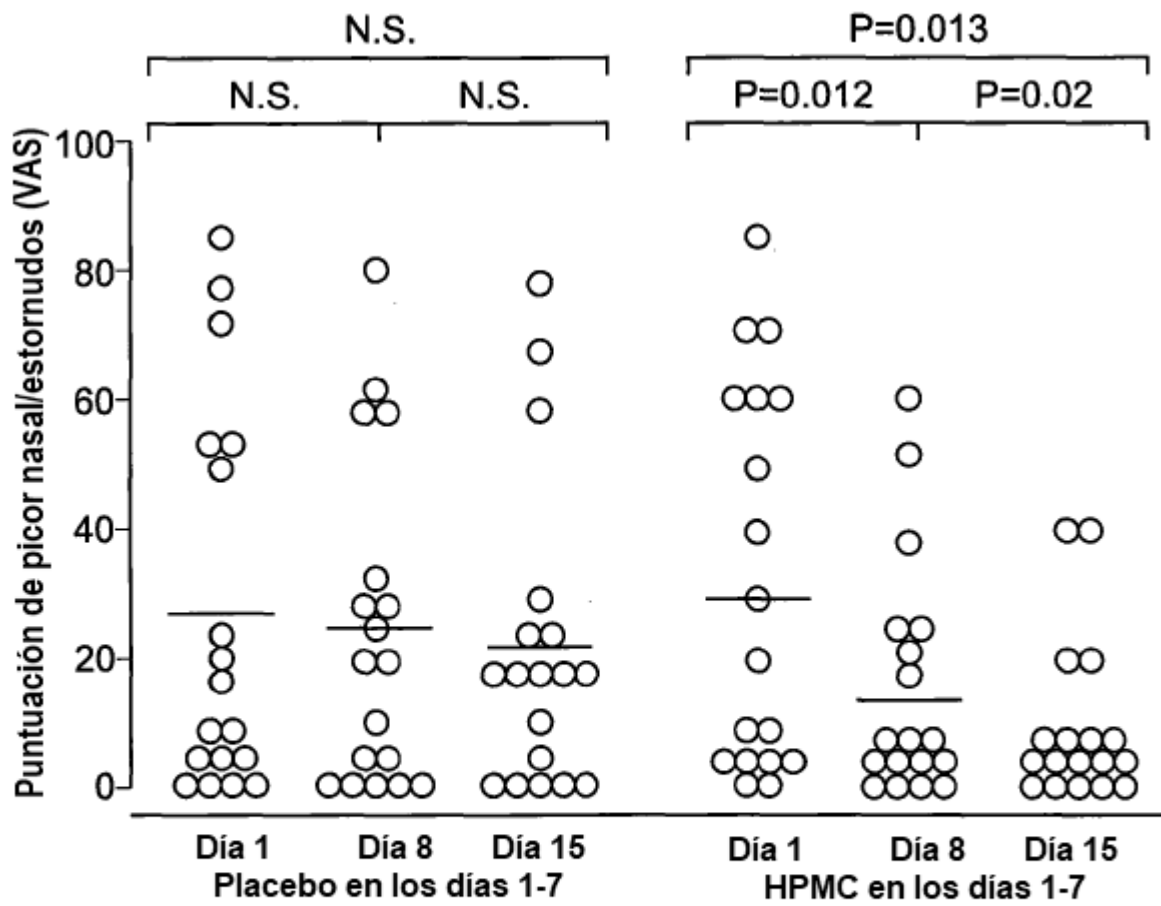


Fig. 6

Tabla 1. Las evaluaciones de la escala analógica visual (VAS) de los pacientes en los días 1, 8 y 15 de congestión nasal, rinorrea, picor/estornudos y síntomas nasales totales.

Sintoma	Línea de base media (VAS) ($\pm$ SEM)	VAS & reducción (%) a los 8 días	VAS & reducción (%) a los 15 días
<u>Congestión</u>			
Placebo	56.6 $\pm$ 4.9	43.6 $\pm$ 5.7 23% ($P = 0.04$)	47.2 $\pm$ 5.8 17% ($N.S.$)
HPMC	65.0 $\pm$ 4.1	42.6 $\pm$ 6.4 35% ($P = 0.004$)	36.2 $\pm$ 6.7 44% ($P < 0.001$)
Sig. de diferencia entre grupos		$N.S.$	$N.S.$
<u>Rinorrea</u>			
Placebo	51.9 $\pm$ 7.7	43.6 $\pm$ 5.7 39% ($P = 0.003$)	47.7 $\pm$ 5.8 23% ($P = 0.04$)
HPMC	59.7 $\pm$ 6.2	37.9 $\pm$ 6.9 36% ($P = 0.012$)	32.5 $\pm$ 7.3 46% ($P = 0.013$)
Sig. de diferencia entre grupos		$N.S.$	$N.S.$
<u>Picor/estornudos</u>			
Placebo	27.7 $\pm$ 7.1	24.3 $\pm$ 5.9 12% ($N.S.$)	21.2 $\pm$ 5.6 23% ($N.S.$)
HPMC	32.8 $\pm$ 7.0	14.3 $\pm$ 4.5 56% ($P = 0.012$)	8.5 $\pm$ 3.0 74% ($P = 0.013$)
Sig. de diferencia entre grupos		$N.S.$	$N.S.$
<u>Síntomas totales</u>			
Placebo	68.4 $\pm$ 5.1	39.6 $\pm$ 5.8 42% ($P < 0.001$)	41.7 $\pm$ 5.7 39% ($P < 0.001$)
HPMC	70.2 $\pm$ 5.2	43.7 $\pm$ 6.0 38% ($P = 0.002$)	34.2 $\pm$ 6.5 51% ($P < 0.001$)
Sig. de diferencia entre grupos		$N.S.$	$N.S.$