

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 128**

51 Int. Cl.:

A61P 11/10	(2006.01) A61K 31/198	(2006.01)
A61P 11/12	(2006.01) A61K 31/223	(2006.01)
A61P 11/14	(2006.01) A61K 31/235	(2006.01)
A61K 31/047	(2006.01) A61K 31/265	(2006.01)
A61K 31/085	(2006.01) A61K 31/357	(2006.01)
A61K 31/09	(2006.01) A61K 31/522	(2006.01)
A61K 31/122	(2006.01) A61K 9/16	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/185	(2006.01)	
A61K 31/197	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2011 PCT/GB2011/051610**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2012 WO12025761**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2011 E 11755105 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2608847**

54 Título: **Teobromina en combinación con un expectorante o un mucolítico para uso en terapia**

30 Prioridad:

27.08.2010 GB 201014391

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

12.06.2018

73 Titular/es:

**INFIRST HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
265 Strand, London
WC2R 1BH, GB**

72 Inventor/es:

**BANNISTER, ROBIN, MARK y
BREW, JOHN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 672 128 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).

Teobromina en combinación con un expectorante o un mucolítico para uso en terapia**Descripción****5 Campo de la invención**

La invención se refiere a una combinación de fármacos, su composición y su uso en terapia.

10 Antecedentes de la invención

La tos es un reflejo protector. La tos persistente puede ser angustiante. Los remedios sin receta están disponibles pero su efectividad es dudosa.

WO98/42322 desvela el uso de teobromina para el tratamiento de tos, para administrarse oralmente.

Usmeni et al., FASEB J. artículo expreso 10.1096, desvela que la teobromina inhibe la acción nerviosa sensorial y la tos. Se proporcionan datos que muestran los efectos después de dosis oral en tos inducida por ácido cítrico en el cerdo de guinea, y en un reto de tos por capsaicina en humanos, y después de bañar preparaciones de nervio vago de cerdo de guinea aislado.

Los agentes expectorantes y mucolíticos disuelven el moco grueso y alivian las dificultades respiratorias. Los expectorantes reducen la viscosidad de secreciones bronquiales aumentando así el flujo de moco que puede después eliminarse mediante la tos. Los agentes mucolíticos también disminuyen el moco, pero lo hacen rompiendo la estructura química de las moléculas del moco.

Los expectorantes y mucolíticos reducen la barrera protectora del moco, que como resultado, maximiza la penetración de agentes protusivos (como ácido cítrico, polvo, alérgenos, etc.) en el pulmón y aumentan el efecto protusivo.

30 Resumen de la invención

Dado que un mucolítico o un expectorante es potencialmente protusivo, fue sorprendente descubrir que un mucolítico/expectorante y teobromina tenían sinergia. En base a lo que se conoce sobre expectorantes/mucolíticos, se esperaba que un expectorante/mucolítico reducirían la eficacia de teobromina.

Por lo tanto, la invención se basa al menos en parte en datos que muestran efectos antitusivos sinérgicos para teobromina combinada con guaifenesina en un modelo de tos inducida por ácido cítrico. Cuando guaifenesina se combina con teobromina, los efectos son sorprendentemente potentes y mayores que la suma de fármacos individuales, revelando que la combinación tiene un efecto sustancialmente mejorado. Como consecuencia, puede darse una dosis considerablemente reducida de ambos fármacos para un efecto equivalente de cada fármaco individual, reduciendo así los efectos secundarios y la carga de fármacos.

Por lo tanto, la presente invención es un agente que consiste en teobromina y guaifenesina como agentes activos únicos para su uso como una preparación combinada en terapia para tos.

45 Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra el número total de toses en cerdos de guinea durante una exposición de 10 minutos y periodo de recuperación de 5 minutos a ácido cítrico (1M), seguido de pretratamiento con cualquier vehículo (p.o), teobromina (10 mg kg⁻¹, i.p), guaifenesina (30 mg/kg, p.o) o teobromina (10 mg/kg, p.o) combinado con guaifenesina (30 mg/kg, p.o). Cada columna representa la media y las barras verticales la media s.e. Los cambios en el número total de toses en presencia de teobromina, guaifenesina y teobromina en combinación con guaifenesina se compararon con los animales con dosis de vehículo usando ANOVA seguido de test Dunnetts para comparar las medias. **P<0,01, *P<0,05.

55 Descripción de la invención

Puede elegirse cualquier forma adecuada de teobromina. Éstas incluyen sales. El agente adicional (expectorante o mucolítico que es guaifenesina) puede usarse en una cantidad que ya es conocida para su uso, aunque la combinación de acuerdo con la invención significa que una dosis reducida puede ser efectiva. Una combinación de acuerdo con la invención puede proporcionarse en una única formulación o en formulaciones separadas, para administración combinada, simultánea o secuencial. También se desvelan expectorantes como ambroxol, bicarbonato de amonio, carbonato de amonio, bromhexina, yoduro de calcio, carbocisteína, guaiacol, benzoato de guaiacol, carbonato de guaiacol, fosfato de guaiacol, guaifilina, ácido hidrídico, glicerol yodado, guaiacolsulfonato de potasio, yoduro de potasio, citrato de sodio, yoduro de sodio, storax terebene, terpina, trifolio, raíz de Altea, pentasulfuro de antimonio, Creosote, Ipecacuanha (jarabe de ipecac), levoverbenone, Senega y

Tiloxapol. Preferentemente, el expectorante es guaifenesina. También se desvelan mucolíticos tales como acetilcisteína, bromhexina, carbocisteína, doiodol, erdostina, letostina, lisozima, hidrocloreto de mecisteína, mesna, sobrerol, estepronina, tiopronina, tiloxapol, ambroxol, cloruro de amonio, Dornase alfa, Eprazinona, Erdosteína, Letosteína y Nelténexina. También se desvela un agente que comprende teobromina, un expectorante y un mucolítico. También se desvela un agente que consiste esencialmente en teobromina y un expectorante, o consiste esencialmente en teobromina y un mucolítico, o consiste esencialmente en teobromina, un expectorante y un mucolítico. También se desvela un agente que consiste en teobromina y un expectorante como agentes activos, o consiste en teobromina y un mucolítico como agentes activos, o consiste en teobromina, un expectorante y un mucolítico como agentes activos.

Puede elegirse cualquier forma adecuada de teobromina. Como la teobromina está presente en el cacao, puede añadirse teobromina en forma de cacao o chocolate (siempre y cuando la teobromina esté en una concentración suficientemente alta como para proporcionar un efecto terapéutico en la combinación). Si la teobromina se añade en forma de cacao y la combinación de medicamento tiene forma de líquido, entonces tiene el beneficio añadido de que el medicamento tiene un sabor agradable.

Los compuestos de la invención son preferentemente combinaciones que se administrarán oralmente, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u orales, polvos o gránulos que se pueden dispersar. Las composiciones farmacéuticas preferentes de la invención son comprimidos y cápsulas. Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones o suspensiones. Más preferentemente, la composición farmacéutica de la combinación es un comprimido o cápsulas presionadas con excipientes convencionales, ejemplos de los cuales se dan más abajo.

Las composiciones de la combinación que pretenden tener uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen los ingredientes activos combinados mezclados con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes para la granulación y desintegración, como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo gelatina de almidón, acacia, celulosa microcristalina o polivinilpirrolidona; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Estos comprimidos pueden no cubrirse o cubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción prolongada durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o distearato de glicerilo.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos combinados mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspensorios, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que ocurre de manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos, por ejemplo polioxietileno sorbitano monooleato. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceites grasos como ácido oleico o en un aceite mineral como parafina líquida o en otros surfactantes o detergentes. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, como los descritos anteriormente, y agentes aromatizantes, para proporcionar preparaciones orales apetitosas. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos que se pueden dispersar adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. También pueden estar presentes agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas combinadas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes de emulsión

adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma arábica, o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano o productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno sorbitano monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, glicol de propileno, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agentes saborizantes y colorantes.

Las suspensiones y emulsiones pueden contener un transportador, por ejemplo una goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico.

En una realización preferente, teobromina en combinación con un expectorante y/o un mucolítico que es guaifenesina se administrará por medio de ruta oral. Las composiciones combinadas de acuerdo con la invención pueden producirse usando técnicas convencionales de formulación. En particular, el secado mediante pulverización puede usarse para producir micropartículas que comprenden el agente activo disperso o suspendido en un material que proporcionar las propiedades de liberación controlada.

El proceso de molienda, por ejemplo molienda con chorro, también puede usarse para formular la composición terapéutica. La fabricación de partículas finas mediante molienda puede conseguirse usando técnicas convencionales. El término "molienda" aquí se usa para referirse a cualquier proceso mecánico que aplique fuerza suficiente a las partículas de material activo para romper o triturar las partículas en partículas finas. Varios dispositivos y condiciones de moliendas son adecuados para su uso en la producción de las composiciones de la invención. La selección de condiciones apropiadas de molienda, por ejemplo, intensidad de molienda y duración, para proporcionar el grado de fuerza requerido, formarán parte de la habilidad del experto en la técnica. La molienda con bola es un método preferente. Alternativamente, puede usarse un homogeneizador de alta presión, donde un fluido que contiene las partículas es forzado a través de una válvula a alta presión, produciendo condiciones de alta rotura y turbulencia. Las fuerzas de rotura en las partículas, los impactos entre las partículas y las superficies de la máquina u otras partículas, y la cavitación debido a la aceleración del fluido puede todo contribuir a la fractura de las partículas. Los homogeneizadores adecuados incluyen el homogeneizador de alta presión EmulsiFlex, el homogeneizador de alta presión Niro Soavi y el Microfluidizador Microfluidics. El proceso de molienda puede usarse para proporcionar las micropartículas con diámetros aerodinámicos de masa media como se ha especificado anteriormente. Si es higroscópico, el agente activo puede molerse con un material hidrofóbico, como se ha establecido anteriormente.

Si es necesario, las micropartículas producidas mediante el proceso de molienda pueden después formularse con un excipiente adicional. Esto puede conseguirse mediante un proceso de secado con pulverización, por ejemplo, secado con co-pulverización. En esta realización, las partículas se suspenden en un disolvente y se secan con co-pulverización con una solución o suspensión del excipiente adicional. Los excipientes adicionales preferentes incluyen polisacáridos. También pueden usarse excipientes adicionales farmacéuticamente efectivos.

Las composiciones de la composición que pretenden ser para uso inhalado, tópico, intranasal, sublingual, intravenoso, rectal y vaginal pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

También se desvela cualquier fármaco farmacéuticamente efectivo adecuado que se use para el tratamiento de una enfermedad respiratoria. Por ejemplo, agonistas β_2 , por ejemplo, salbutamol, salmeterol y formoterol, pueden formularse para coadministración. También pueden coadministrarse compuestos anti-muscarínicos adicionales. Por ejemplo, ipratropio (por ejemplo, bromuro de ipratropio) o tiotropio.

También pueden coadministrarse agentes terapéuticos adicionales, incluyendo esteroides. Ejemplos de esteroides adecuados incluyen beclometasona, dipropionato y fluticasona. Otros agentes terapéuticos adecuados para coadministración incluyen mucolíticos, inhibidores de matriz metaloproteínasa, leucotrienos, antibióticos, agentes anti-infectivos, antineoplásicos, péptidos, antitusivos, nicotina, inhibidores de PDE4, inhibidores de elastasa y cromoglicato de sodio.

La terapia de acuerdo con la invención puede realizarse de una manera generalmente conocida, dependiendo de varios factores, como el sexo, edad y condición del paciente, y la existencia u otra manera de una o más terapias simultáneas. La población de pacientes también puede ser importante, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con enfermedades hepáticas.

La cantidad de teobromina en la combinación en una dosis de una unidad puede ser desde 1 mg a 3000 mg. Preferentemente, la dosis de unidad es de desde 50 mg a 1500 mg. Más preferentemente, la dosis de unidad es de desde 400 mg a 1000 mg para administrar en dosis de una a cuatro veces al día.

En una realización preferente, teobromina se administra en dosis en una cantidad de 1-1000 mg/kg, preferentemente 5-50 mg/kg.

En una realización, preferente, el expectorante y/o mucolítico que es guaifenesina se administrará en dosis en una cantidad de 1-1000 mg/kg, preferentemente de 1-100 mg/kg.

El siguiente estudio ilustra la invención.

Estudio

Dosis de pruebas

Grupo 1 – control vehículo

Grupo 2 – teobromina (10 mg/kg, p.o)

Grupo 3 – guaifenesina (30 mg/kg, p.o)

Grupo 4 – teobromina (10 mg/kg, p.o) + guaifenesina (30 mg/kg, p.o).

Métodos

Animales

Se usaron cerdos de guinea machos Dunkin (400-510 g, suministrados por Harlan UK Ltd) a lo largo del estudio.

Protocolo

Se asignaron aleatoriamente veinticuatro cerdos de guinea a los tres grupos de tratamiento (véase Tabla 1) de acuerdo con el código de enmascaramiento. El código de enmascaramiento no se reveló al investigador hasta que se contaron las toses de todos los animales.

A los cerdos de guinea se les administró la dosis por medio de sonda nasogástrica (volumen de dosis 2 mL/kg) con teobromina administrada 0,5 horas antes de la exposición a ácido cítrico. La guaifenesina y el vehículo se administraron 60 min antes de la exposición a ácido cítrico.

Los cerdos de guinea individuales se colocaron en una cámara de exposición con un flujo de aire de 2 L/min en t-10 min antes de la exposición a ácido cítrico para permitir la aclimatación. En t = 0 min, se indujeron respuestas a tos mediante la exposición a aerosol de ácido cítrico (1 m) generado por un nebulizador ultrasónico a una velocidad de nebulización de 0,6 mL/min durante 10 min.

Las toses se contaron a lo largo de los 10 min de exposición a ácido cítrico y durante 5 min adicionales después de la exposición.

Tabla 1: Grupos de tratamiento para estudio 376 (n=6 cerdos de guinea por grupo).

Grupo vehículo	Grupo de tratamiento 1	Grupo de tratamiento 2	Grupo de tratamiento 3
	Teobromina (10 mg/kg, p.o), 0,5h pretratamiento	Guaifenesina (30 mg/kg, p.o), 1h pretratamiento	Teobromina (10 mg/kg, p.o) + guaifenesina (16 mg/kg, p.o), 0,5h y 1h pretratamiento respectivamente

Resultados

El número medio de respuestas de tos inducidas por ácido cítrico registradas en los cerdos de guinea tratados con vehículo fue 30 ± 4 toses. El pretratamiento con teobromina (10 mg/kg, p.o) provocó una reducción significativa ($P < 0,05$) en el número de toses inducidas por ácido cítrico (15 ± 3). En cambio, guaifenesina (30 mg/kg, p.o) no tuvo un efecto significativo en el número total de toses (28 ± 3) provocadas por exposición a ácido cítrico. En combinación con guaifenesina (30 mg/kg, p.o), el efecto inhibitor de teobromina en actividad tusiva inducida por ácido cítrico mostró una tendencia a potenciarse con respecto al número total de toses observadas (13 ± 3 c.f 15 ± 3). Esta sinergia se muestra en la Figura 1.

Reivindicaciones

- 5 1. Un agente que consiste en teobromina y guaifenesina como agentes activos para uso como una preparación combinada en terapia para tos.
- 10 2. Un agente para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la teobromina es para administración en una dosis de desde 1 a 3000 mg.
- 10 3. Un agente para uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la teobromina es para administración en una dosis de desde 50 a 1500 mg.
- 15 4. Un agente para uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde la teobromina es para administración en una dosis de desde 400 a 1000 mg.
- 15 5. Un agente para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para administración oral.
- 20 6. Un agente para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para administración oral como un comprimido, cápsula, trocisco, pastilla, polvo que puede dispersarse, gránulo, suspensión, jarabe o emulsión.
- 25 7. Una composición farmacéutico para administración oral que comprende un agente como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, uno o más excipientes y opcionalmente uno o más agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y/o agentes conservadores, para uso en terapia para tos.
- 25 8. Una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 7, para administración oral como un comprimido, cápsula, trocisco, pastilla, polvo que puede dispersarse, gránulo, suspensión, jarabe o emulsión.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

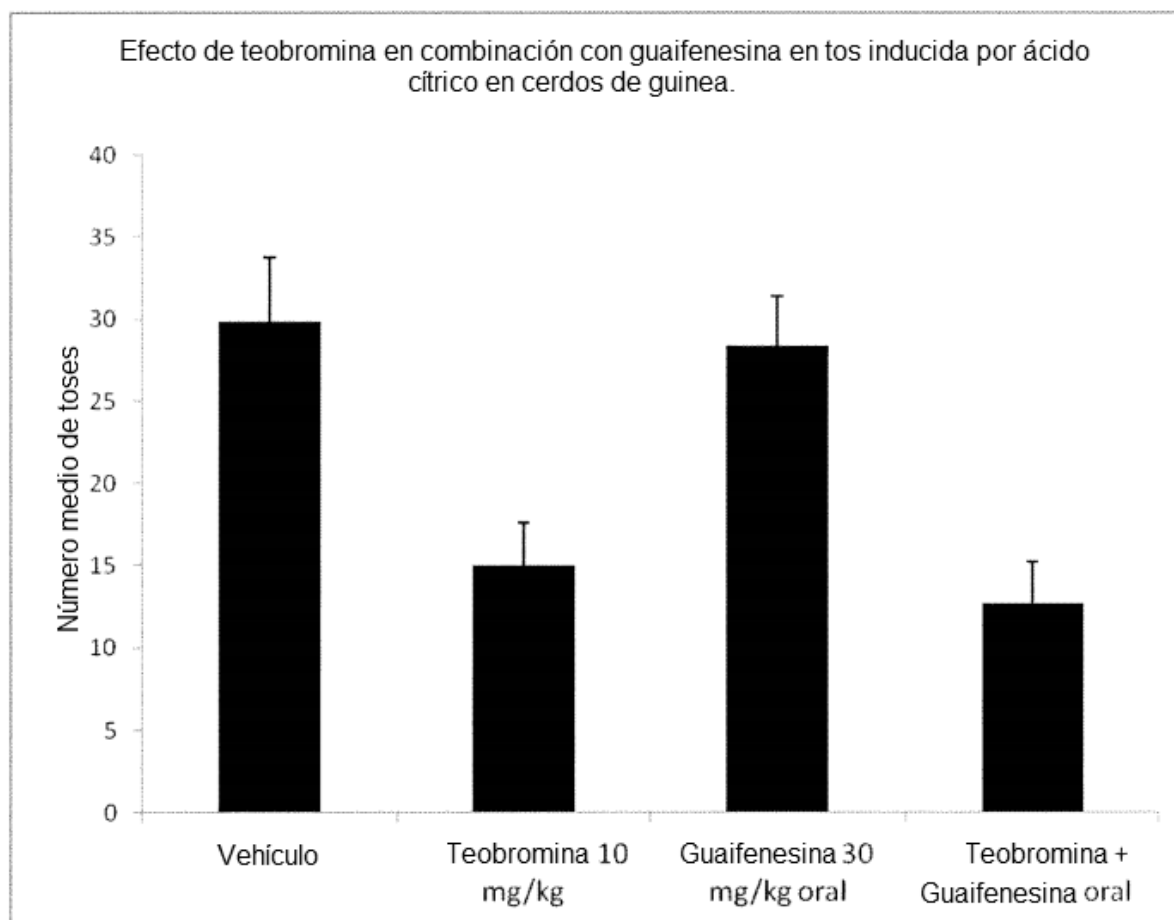


Figura 1