

(11) Número de Publicação: **PT 1532986 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 47/36 (2007.10) **A61K 31/4174**

(2007.10)

A61P 11/02 (2007.10) **A61K 45/06** (2007.10)

A61K 31/728 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.10.16**

(30) Prioridade(s): **2003.11.13 DE 10353690**
2003.12.02 DE 10356248

(43) Data de publicação do pedido: **2005.05.25**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.12.16**
033/2010

(73) Titular(es):

MARIA CLEMENTINE MARTIN KLOSTERFRAU
VERTRIEBSGESELLSCHAFT MBH
GEREONSMÜHLENGASSE 1-11 50670 KÖLN DE

(72) Inventor(es):

RAINER GREVE, DR.

DE

HARALD GREVE, DR.

DE

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE RINITE**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE RINITE"**

A presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica adequada para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de rinite, em que a referida composição compreende, em combinação e com quantidades eficazes para cada caso:

a) pelo menos um simpaticomimético adequado para aplicação tópica e que possui uma acção vasoconstritora e/ou uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa, ou os seus sais ou derivados fisiologicamente aceitáveis e

b) pelo menos um glicosaminoglicano preferencialmente ácido ou os seus sais ou derivados fisiologicamente aceitáveis, em particular o ácido hialurónico ou os seus sais.

Devido à acção sinérgica combinada do glicosaminoglicano com o simpaticomimético, é possível evitar a secura e a irritação inflamatória das membranas da mucosa nasal provocadas pelo simpaticomimético durante a aplicação tópica da composição farmacêutica, obtendo-se uma detumescência das mucosas na cavidade nasal e uma inibição da secreção, as quais dão origem a um alívio eficiente da rinite.

DESCRIÇÃO**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE RINITE"**

A presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica com base num simpaticomimético que possui uma acção vasoconstritora e/ou uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa em combinação com ácido hialurónico, ou seus sais, e com pantotenol, ou seus ésteres, e/ou ácido pantoténico, ou seus sais fisiologicamente aceitáveis, em que a composição é adequada para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de rinite, bem como a sua utilização para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de todos os tipos de rinite, em particular para a rinite aguda e também para a rinite crónica.

Para o tratamento de rinite, há diversos simpaticomiméticos que possuem propriedades vasoconstritoras ou propriedades descongestionantes das mucosas disponíveis que provocam uma detumescência da membrana da mucosa nasal após aplicação tópica ou local no nariz. No entanto, aplicações repetidas destas substâncias provocam muitas vezes a secura da membrana da mucosa nasal em conjunto com irritação inflamatória. Estes efeitos secundários dão origem, muitas vezes, a um aumento do perigo de infecção, uma vez que as membranas das mucosas, quando se encontram num estado seco ou inflamado, deixam de conseguir efectuar totalmente as suas funções protectoras e de filtração, de um modo tal que os agentes patogénicos podem penetrar nas vias respiratórias livremente.

Para contrariar estes efeitos secundários conhecidos dos simpaticomiméticos, nos pedidos de patente de invenção n^{os} DE 195 41 919 A1 e DE 195 49 421 A1 e também no documento EP 0 773 022 A2, é proposto centrar-se novamente no próprio requerente e adicionar quantidades eficazes de pantotenol ou de ácido pantoténico às composições farmacêuticas para o tratamento de rinite com base em simpaticomiméticos que possuem uma acção vasoconstritora e/ou uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa. O pantotenol ou o ácido pantoténico em combinação com um simpaticomimético adequado para aplicação tópica contraria a secura e, por este motivo, uma irritação inflamatória das membranas da mucosa nasal.

No documento WO 2004/000272 A1, de acordo com a técnica descrita no artigo 54(3) do gabinete EPO, encontram-se descritas composições para aplicação nasal constituídas por um mucopolissacárido e um propileno-glicol. No exemplo 3 de comparação, nas páginas 7 a 8 de D1, encontra-se descrita uma composição para pulverização nasal que contém 0,1% em peso de cloridrato de xilomatazolina, 2,0% em peso de propileno-glicol e também 0,1% em peso de hialurato de sódio.

No resumo JAPIO do documento JP 07-017870 A encontra-se descrita uma composição com acção anti-inflamatória que possui um efeito humectante para a cavidade oral ou para a garganta, em que a composição aí descrita compreende uma substâncias activa com uma acção anti-inflamatória, bem como o ácido hialurónico.

O documento WO 02/051380 A1 diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende pelo menos uma substância activa, solúvel em água ou com uma solubilidade

em água reduzida, e ácido hialurónico e/ou os seus derivados, bem como, se necessário, um agente mediador de solução e/ou um material auxiliar de solução.

No documento GB 1 087 842 A encontra-se descrita uma composição tópica para aplicação nasal, a qual contém um composto orgânico anti-enzimático que possui um peso molecular compreendido entre 2000 e 50000, sob a forma de um produto particular de condensação que possui núcleos aromáticos.

No documento WO 03/049747 A1 encontra-se também descrita uma composição farmacêutica para aplicação oftalmológica ou rinológica, a qual contém pantotenol e/ou ácido pantoténico e também ácido hialurónico e/ou hialuronato.

A presente invenção possui como objecto disponibilizar uma composição farmacêutica que seja adequada para o tratamento tópico de rinite, a qual, em particular, pelo menos evite ou pelo menos diminua as desvantagens referidas antes da técnica anterior.

Constitui um outro objecto da presente invenção disponibilizar uma composição farmacêutica com base em simpaticomiméticos que possuam propriedades vasoconstritoras e/ou uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa que evite a secura e uma irritação inflamatória das membranas das mucosas nasais. Em particular, deverá ser aqui apresentada uma alternativa às composições apresentadas nos documentos DE 195 41 919 A1 e DE 195 49 421 A1, conhecidas da técnica anterior, pela própria requerente ou então, as composições descritas em tais documentos, deverão ser melhoradas ainda mais.

Surpreendentemente, a requerente concluiu agora que o problema referido antes pode ser solucionado pela formulação de uma composição farmacêutica à base de um simpaticomimético adequado para aplicação tópica e que possui uma acção vasoconstritora e/ou uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa, ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em combinação com o ácido hialurónico, ou seus sais, e com pantotenol, ou seus ésteres, e/ou com ácido pantoténico, ou seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Para resolver o problema descrito antes, a presente invenção - de acordo com um primeiro aspecto da presente invenção - apresenta uma composição farmacêutica para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de rinite de acordo com a reivindicação 1; além disso, os de acordo com este aspecto da invenção, são apresentados arranjos favoráveis que constituem o objecto das reivindicações relevantes a seguir indicadas (reivindicações 2 a 11).

De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, constitui ainda um objecto da presente invenção a utilização da composição farmacêutica de acordo com a invenção, conforme definida na reivindicação 12; além disso, de acordo com este aspecto da invenção são apresentados arranjos favoráveis para a utilização de tal composição de acordo com as reivindicações relevantes (reivindicações 13 a 15).

De acordo com o primeiro aspecto da invenção, constitui assim o objecto da presente invenção uma composição farmacêutica que é adequada para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de renite, em que a

composição farmacêutica compreende, em combinação e com quantidades eficazes para cada caso:

a) pelo menos entre 0,001% e 1% em peso de um simpaticomimético que possui uma acção vasoconstritora e/ou uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa, ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, adequado para aplicação tópica;

b) entre 0,01% e 5% em peso de ácido hialurónico ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e

c) entre 0,01% e 15% em peso de pantotenol ou dos seus ésteres e/ou de ácido pantoténico ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Surpreendentemente, o ácido hialurónico ou os seus sais fisiologicamente compatíveis ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, bem como o pantotenol, e/ou os seus ésteres, e o ácido pantoténico e/ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, contrariam secura de membranas das mucosas nasais provocadas pela aplicação do simpaticomimético, prevenindo deste modo irritações inflamatórias de membranas das mucosas nasais.

De acordo com a invenção, utiliza-se preferencialmente o ácido hialurónico sob a forma de sais fisiologicamente aceitáveis, de preferência sob a forma dos seus sais de sódio. O ácido hialurónico (hialuronano) é um glicosaminoglicano ácido (mucopolissacárido) de origem biológica, o qual foi isolado pela primeira vez a partir do corpo vítreo dos olhos de vacas e o qual também ocorre no fluido sinovial das articulações e na pele, onde forma mais de 50% da matriz da pele. O ácido hialurónico e os seus derivados, em particular os seus sais, podem ser distinguidos pela sua elevada afinidade de ligação com

água; o ácido hialurónico é um composto com um elevado peso molecular que forma soluções aquosas com elevada viscosidade, para as quais, dependendo da sua origem, são indicadas, por métodos de processamento e determinação, massas molares compreendidas entre 50000 e diversos milhões. Para mais pormenores, veja-se, por exemplo, a obra Römpp Chemielexikon, 10^a edição, volume 3, página 1820, palavra-chave: "Ácido hialurónico", Georg Thieme Verlag Estugarda/Nova Iorque, 1997.

De forma surpreendente, concluiu-se que a utilização de ácido hialurónico, ou dos seus sais, em combinação com um simpaticomimético adequado para aplicação tópica e com uma acção vasoconstritora e/ou uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, bem como com pantotenol e/ou seus ésteres, e/ou ácido pantoténico e seus sais, é bastante mais adequada para o tratamento de rinite do que utilizando mono-composições conhecidas, as quais contêm apenas o simpaticomimético, e concluiu-se também que, por meio de um efeito sinérgico da acção combinada do ácido hialurónico e/ou dos seus sais e também de pantotenol e/ou do ácido pantoténico com o simpaticomimético, se evita a secura e a irritação inflamatória das membranas das mucosas nasais durante a aplicação tópica ou local derivado acordo com a invenção da composição farmacêutica. Inesperadamente, em estudos realizados pela requerente, foi observado, como resultado da acção combinada sinérgica do simpaticomimético com o ácido hialurónico e também com pantotenol e/ou ácido pantoténico, um processo de recuperação bastante acelerado de rinite, em particular de rinite aguda, utilizando a

aplicação tópica da composição farmacêutica de acordo com a invenção.

A quantidade de ácido hialurónico, ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, na composição farmacêutica de acordo com a invenção pode variar num intervalo amplo. De um modo geral, o ácido hialurónico, ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, está presente numa quantidade compreendida entre 0,01% e 5% em peso, em particular entre 0,05% e 1% em peso e de preferência entre 0,05% e 0,25% em peso, com base na composição farmacêutica. No caso de se utilizar uma quantidade menor do que o limite inferior de 0,01% em peso, geralmente atinge-se uma acção muito reduzida, ao passo que no caso de se utilizar uma quantidade maior do que o limite superior de 5% em peso, geralmente observa-se um espessamento excessivo da composição farmacêutica de acordo com a invenção. No entanto, se adequado, poderá ser necessário utilizar quantidades diferentes das indicadas no caso dos estados terapêuticos assim o exigirem.

Como simpaticomiméticos que possuem uma acção vasoconstritora e/ou uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa é possível utilizar, de acordo com a invenção, todos os simpaticomiméticos conhecidos da técnica anterior para tais propósitos, em particular α -simpaticomiméticos que possuam uma estrutura 2-imidazolina ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Sabe-se que os derivados de imidazolina activos sob o ponto de vista simpaticomimético provocam a contracção dos vasos, em particular na membrana mucosa, pelo que são aplicados localmente para a detumescência da membrana mucosa na cavidade nasal. A inibição da secreção e a

detumescência das membranas mucosas provocam um alívio da rinite. Tais α -simpaticomiméticos com base em derivados de imidazolina, tais como, por exemplo, oximetazolina, xilometazolina, tramazolina, tetrizolina e nafazolina, estimulam directamente os receptores α -adrenérgicos do sistema nervoso simpático, mas não possuem acção ou possuem uma acção reduzida sobre os receptores β -adrenérgicos. De um modo geral, a administração intranasal de tais α -simpaticomiméticos provoca a constrição de arteríolas dilatadas, dando origem à normalização da circulação aumentada na membrana mucosa, à redução da formação de edema e ao melhoramento da ventilação nasal. Devido à ventilação dos seios nasais e da trompa de Eustáquio, diminui o perigo de complicações, v.g., como resultado do bloqueio das secreções. Após a administração nasal de α -simpaticomiméticos, ocorre normalmente a vasoconstrição local durante intervalos de tempo curtos, por exemplo, no intervalo entre 5 e 10 minutos, persistindo normalmente durante diversas horas.

Como consequência do "efeito de repercussão", após uma aplicação repetida de simpaticomiméticos é possível ocorrer uma rinite associada à secura e à irritação inflamatória da membrana da mucosa nasal, o que faz com que as diversas possibilidades de aplicação terapêutica dos simpaticomiméticos seja bastante restringida. No entanto, concluiu-se agora de forma surpreendente que a aplicação local de ácido hialurónico, ou dos seus sais, bem como de pantotenol e/ou de ácido pantoténico, em combinação com os simpaticomiméticos à membrana da mucosa nasal proporciona uma recuperação notável, mesmo após períodos curtos de

tratamento, e evita a irritação inflamatória e a secura da membrana da mucosa nasal.

De acordo com a invenção, como exemplos preferidos de α -simpaticomiméticos, que possuem uma estrutura de 2-imidazolina, ou dos seus sais, para aplicação tópica refere-se oximetazolina, xilometazolina, tramazolina, tetrizolina e nafazolina e seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular o cloridrato.

De acordo com a invenção, são particularmente preferíveis a oximetazolina e a xilometazolina e os seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular o cloridrato.

Como simpaticomiméticos adequados que podem ser utilizados de acordo com a invenção refere-se ainda efedrina e derivados de efedrina, tais como pseudoefedrina, norefedrina, norpseudoefedrina, n-metilefedrina e N-metilpseudoefedrina. De acordo com a invenção, são particularmente preferidas a (-)-efedrina e/ou o (1R,2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanol. A efedrina e os derivados de efedrina são alcóides da classe *Ephedra*. Tais compostos são simpaticomiméticos com actuação indirecta que possuem uma acção vasoconstritora. A (-)-efedrina que ocorre naturalmente e/ou (1R,2S)-2-Metilamino-1-fenil-1-propanol é particularmente activa. O composto enantiomérico (1S,2R)-efedrina apenas apresenta aproximadamente um terço da acção farmacológica da forma natural. Os dois diastereómeros da efedrina e o seu enantiómero sintético são designados por pseudoefedrinas. Para mais pormenores sobre efedrinas e derivados de efedrina é possível referir a obra Römpp Chemielexikon, 10^a edição, Volume 2, páginas 1181 a 1182, palavra-chave: "Efedrina", Georg Thieme Verlag

Estugarda/Nova Iorque, 1997 e a literatura aí citada, bem como a obra ROCHE-Lexikon Medizin, 3ª edição, página 478, palavra-chave: "Efedrina", Verlag Urban & Schwarzenberg, cujo conteúdo das obras supramencionadas se consideram aqui incorporados na sua totalidade por referência.

A quantidade de simpaticomimético na composição farmacêutica de acordo com a invenção pode estar compreendida em intervalos amplos. De um modo geral, o simpaticomimético está presente numa quantidade compreendida entre 0,001% e 1% em peso, em particular entre 0,01% e 0,1% em peso e mais preferencialmente entre 0,01% e 0,05% em peso, com base na composição farmacêutica. No caso de se utilizar uma quantidade menor do que o limite inferior de 0,001% em peso, geralmente atinge-se uma acção muito reduzida, ao passo que no caso de se utilizar uma quantidade maior do que o limite superior de 1% em peso, geralmente não se observa um aumento no efeito terapêutico. No entanto, se adequado, poderá ser necessário utilizar quantidades diferentes das indicadas no caso dos estados terapêuticos assim o exigirem.

Tal como anteriormente implementado, a composição farmacêutica compreende a adição de um componente suplementar - em combinação com o simpaticomimético e com o ácido hialurónico - o pantotenol ou seus derivados fisiologicamente aceitáveis, isto é, ésteres, e/ou o ácido pantoténico ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis. Em particular, é preferido o D(+)-pantotenol (dexpantenol) ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, nomeadamente os seus ésteres.

Não era esperado que o pantotenol, e/ou os seus ésteres, e/ou o ácido pantoténico, e/ou os seus sais

fisiologicamente aceitáveis, originassem, por meio de uma combinação sinérgica com o simpaticomimético e com o ácido hialurónico, ou com os seus sais, a uma composição farmacêutica particularmente melhorada para o tratamento de rinite, uma vez que uma composição deste tipo, para além de uma acção vasoconstritora ou de uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa, contraria de forma bastante eficiente ou mesmo evita qualquer secura e irritação inflamatória associada das membranas das mucosas nasais.

A quantidade de pantotenol e/ou dos seus ésteres, e/ou do ácido pantoténico, e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, na composição farmacêutica de acordo com a invenção pode variar em intervalos amplos. De um modo geral, a composição farmacêutica de acordo com a invenção compreende pantotenol e/ou dos seus ésteres, e/ou do ácido pantoténico, e/ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, numa quantidade total compreendida entre 0,01% e 15% em peso, em particular entre 0,1% e 10% em peso e mais preferencialmente entre 0,2% e 5% em peso, com base na composição farmacêutica. No entanto, se adequado, poderá ser necessário utilizar quantidades diferentes das indicadas no caso dos estados terapêuticos assim o exigirem.

As proporções entre os componentes individuais a) a c) na composição farmacêutica de acordo com a invenção podem variar em intervalos amplos. Em particular, a composição farmacêutica de acordo com a invenção contém os componentes a) e b) numa proporção quantitativa em peso a):b) compreendida entre 100:1 e 1:5000 e/ou os componentes a) e c) numa proporção quantitativa em peso a):c) compreendida entre 100:1 e 1:15000 e/ou os componentes b) e c) numa

proporção quantitativa em peso b):c) compreendida entre 500:1 e 1:1500.

De acordo com a invenção, uma composição farmacêutica preferida para o tratamento tópico profilático e/ou curativo de rinite contém - em combinação e em cada caso com base na composição farmacêutica:

a) entre 0,01% e 0,1% em peso e de preferência entre 0,01% e 0,05% em peso pelo menos de um simpaticomimético adequado para aplicação tópica e que possui uma acção vasoconstritora ou uma acção descongestionante nas mucosas, ou seus sais fisiologicamente aceitáveis;

b) entre 0,05% e 1% em peso e de preferência entre 0,05% e 0,25% em peso de ácido hialurónico ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e

c) entre 0,1% e 10% em peso e de preferência entre 0,2% e 5% em peso de pantotenol ou dos seus ésteres e/ou de ácido pantoténico ou seus sais fisiologicamente aceitáveis.

De acordo com a invenção, De acordo com a invenção, uma composição farmacêutica particularmente preferida para o tratamento tópico profilático e/ou curativo de rinite contém - em combinação e em cada caso com base na composição farmacêutica:

a) entre 0,001% e 1% em peso, em particular entre 0,01% e 0,1% em peso e de preferência entre 0,01% e 0,05% em peso de oximetazolina e/ou xilometazolina, de preferência sob a forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular sob a forma de cloridrato,

b) entre 0,01% e 5% em peso, em particular entre 0,05% e 1% em peso e de preferência entre 0,05% e 0,25% em peso de ácido hialurónico, de preferência sob a forma dos seus

sais fisiologicamente aceitáveis, em particular sob a forma de um sal de sódio, e

c) entre 0,01% e 15% em peso, em particular entre 0,1% e 10% em peso e de preferência entre 0,2% e 5% em peso de pantotenol ou dos seus ésteres e/ou de ácido pantoténico ou seus sais fisiologicamente aceitáveis.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode apresentar uma consistência entre líquida a viscosa e uma consistência semi-sólida. Por exemplo, a composição farmacêutica de acordo com a invenção pode estar presente, por exemplo, sob a forma de um unguento, um creme ou um gel para a introdução no nariz ou sob a forma de uma solução ou de uma dispersão para aplicação por gotas ou pulverização no nariz.

Como veículos adequados para administração de formas líquidas refere-se, em particular, sistemas aquosos com a adição, ou na ausência, de glicerol, sorbitol ou outros polióis. Como veículos adequados para preparações farmacêuticas semi-sólidas ou viscosas, tais como unguentos, cremes ou geles, refere-se, por exemplo, hidrocarbonetos de parafina, vaselina, produtos de cera de algodão e outras substâncias básica de aumento da viscosidade farmacêuticamente utilizáveis, e no caso de geles hidrofílicos, por exemplo, água, glicerol ou sorbitol, as quais são transformadas em gel utilizando substâncias adequadas que se expandem, tais como, por exemplo, ácido poliacrílico, derivados de celulose, amido ou goma adragante.

Para além das substâncias activas e veículos e emulsionantes, facultativamente presentes, a composição farmacêutica de acordo com a invenção também pode

compreender outros excipientes e/ou aditivos farmacêuticos, que sejam farmacêuticamente compatíveis e aceitáveis em relação aos compostos activos, tais como, por exemplo, cargas, extensores, agentes de ligação, agentes humectantes, agentes estabilizadores, corantes, tampões e substâncias aromáticas. Além disso, podem estar presentes na composição farmacêutica de acordo com a invenção compostos químicos activos sob o ponto de vista microbiológico, tais como, por exemplo, conservantes e anti-sépticos, para melhorar a estabilidade microbiana, em concentrações farmacêuticas convencionais. Além do mais, a composição farmacêutica de acordo com a invenção também pode conter uma ou várias substâncias farmacologicamente activas diferentes.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser preparada de um modo conhecido *per si*. Tal pode ser efectuado, por exemplo, por mistura ou dissolução dos compostos activos, em concentrações farmacologicamente eficazes, dos excipientes e/ou dos aditivos e, facultativamente, de outras substâncias farmacologicamente activas no meio veicular pretendido.

Para a demonstração da acção, em particular da acção sinérgica, da composição farmacêutica de acordo com a invenção, em cada caso, tratou-se uma narina com um simpaticomimético por si só e na outra narina com uma composição farmacêutica de acordo com a invenção. Nestes ensaios, no caso da narina tratada para uma rinoscopia em progressão com a composição farmacêutica de acordo com a invenção verificou-se uma melhoria significativa quando comparada com a narina tratada com o simpaticomimético por si só. Além do mais, verificou-se que o ácido hialurónico,

e/ou os seus sais, aliviaram a irritação provocada pelos simpaticomiméticos e a secura das mucosas, prevenindo completamente uma irritação infecciosa, sendo esta acção aumentada por meio da utilização de pantotenol e/ou do ácido pantoténico.

A presente invenção diz ainda respeito à utilização da composição farmacêutica para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de rinite e/ou a produção de um fármaco para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de renite.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção é adequada para o tratamento de todos os tipos de rinite, nomeadamente a rinite aguda e também a rinite crónica. Como exemplos de rinites é possível referir rinite aguda, rinite alérgica, rinite atrófica, rinite hiperplásica ou hiper-atrófica, rinite mutilante, rinite nervosa ou vaso-motora, rinite pseudomembranosa e rinite seca. A composição farmacêutica de acordo com a invenção é particularmente adequada para o tratamento de rinite aguda. Além disso, a rinite crónica também pode ser convenientemente tratada por meio da utilização da composição farmacêutica de acordo com a invenção, em particular devido ao facto de evitar a secura e a irritação inflamatória das membranas das mucosas nasais.

Para este fim, a composição farmacêutica de acordo com a invenção é normalmente administrada por via intranasal, em particular diversas vezes ao longo do dia. A composição farmacêutica de acordo com a invenção provoca uma detumescência e/ou vasoconstrição das membranas das mucosas nasais afectadas, dando origem a uma normalização da aumento na circulação nas membranas das mucosas nasais e a

uma diminuição da formação de edema, conjuntamente com uma melhoria na ventilação nasal, em particular uma melhoria na ventilação dos seios nasais e da trompa de Eustáquio, prevenindo dessa forma um bloqueio de secreções. Em simultâneo, também se previne a secura e a irritação inflamatória das membranas das mucosas nasais.

Outras variantes, modificações, alterações e também vantagens da presente invenção são facilmente identificadas e efectuadas por um especialista na matéria após a leitura da memória descritiva, sem no entanto sair do âmbito da presente invenção.

Os exemplos de execução são apenas apresentados para ilustrar a presente invenção, não a restringindo, no entanto, de qualquer modo.

Exemplos de execução

Exemplo 1 (não está de acordo com a invenção)

Para a preparação de 100 g de uma solução aquosa límpida, introduz-se 50 g de água purificada num copo de vidro com a capacidade de 250 mL. Depois introduz-se, sob agitação, 0,25 g de ácido hialurónico, sob a forma do seu sal de sódio, como uma solução aquosa. Adiciona-se então 0,02 g de cloreto de benzalcónio, como conservante, à solução e dissolve-se sob agitação. Depois adiciona-se 0,05 g de oximetazolina sob a forma do cloridrato. Perfaz-se a massa final de 100,0 g com uma quantidade suplementar de água e agita-se até se obter uma solução homogénea. Introduz-se a solução homogénea, facultativamente após filtração através de um filtro neutro de celulose, em frascos com um gargalo estreito, com a capacidade de 10 mL

ou 20 mL, de vidro castanho, os quais são alternadamente equipados com uma pipeta para gotas ou uma bomba de doseamento. Para a administração da solução de acordo com a invenção, administra-se uma ou várias gotas e/ou uma ou mais doses da bomba de doseamento a cada narina, várias vezes ao longo do dia.

Exemplo 2 (de acordo com a invenção)

Repete-se o exemplo 1, com a excepção de se substituir 5 g de água por 5 g de dexpanthenol.

Exemplo 3 (não está de acordo com a invenção)

Repete-se o exemplo 1, com a excepção de se substituir completamente a quantidade de ácido hialurónico por água. Obtém uma solução que não está de acordo com a invenção, a qual exhibe apenas como substância activa o cloridrato de oximetazolina.

Exemplo 4

Tratou-se dez pacientes que padecem de rinite aguda quer com a solução que não está de acordo com a invenção em conformidade com o exemplo 3 quer com a solução que não está de acordo com a invenção em conformidade com o exemplo 1 ou com a solução que não está de acordo com a invenção em conformidade com o exemplo 2, em que cinco pacientes foram tratados com as soluções de acordo com os exemplos 1 e 3 e os restantes cinco pacientes foram tratados com as soluções de acordo com os exemplos 2 e 3. Assim, tratou-se em cada caso uma narina com uma solução que não está de acordo com a invenção que contém cloridrato de oximetazolina, em conformidade com o exemplo 3, e a outra narina com a

preparação que não está de acordo com a invenção em conformidade com o exemplo 1 ou com a preparação que está de acordo com a invenção em conformidade com o exemplo 2 e examinou-se os pacientes em intervalos regulares por meio de rinoscopia.

Para todas as soluções, verificou-se a ocorrência de um efeito vasoconstritor, provocada pela oximetazolina. Foi notável e surpreendente verificar que a acção irritante provocada pela oximetazolina não teve lugar no caso da aplicação das soluções de acordo com os exemplos 1 e 2, tendo-se verificado uma aceitação superior por parte dos pacientes, ao passo que na solução em conformidade com o exemplo 3 teve lugar a ocorrência de secura e de irritações inflamatórias. O efeito descongestionante sobre a membrana mucosa demonstrou ser bastante mais significativo do que o esperado após o tratamento com as soluções de acordo com os exemplos 1 e 2. Este efeito manteve-se durante mais tempo após os tratamentos com as soluções de acordo com os exemplos 1 e 2 e simultaneamente obteve-se um efeito bastante superior. Neste caso, demonstrou-se que tanto para o caso da administração intranasal da composição binária do composto activo de acordo com o exemplo 1 como da composição ternária do composto activo de acordo com o exemplo 2 se obteve um efeito bastante superior em oposição ao obtido pela mono-preparação, tendo-se verificado que no caso das composições de acordo com os exemplos 1 e 2 não teve lugar a secura das membranas das mucosas nasais, ao passo que na monoterapia com oximetazolina por si só teve lugar a secura das membranas das mucosas nasais, bem como irritações inflamatórias.

Os exames por rinoscopia demonstraram que a aplicação de uma composição ternária de acordo com a invenção, tal como no exemplo 2, quando comparada com a mistura binária de acordo com o exemplo 1, proporciona um êxito superior, uma vez que a rinite e a inflamação desapareceram mais rapidamente.

Com base nos resultados descritos antes, a aplicação da mono-substância foi normalmente interrompida ao fim de alguns dias para se continuar o tratamento com resultados bastante melhores utilizando as combinações dos exemplos 1 e/ou 2.

Os resultados dos ensaios demonstraram, por um lado, um notório sinergismo dos efeitos da oximetazolina α -simpatomimética e, por outro lado, do ácido hialurónico, os quais podem ser ainda aumentados por meio da adição de pantotenol; as composições farmacêuticas de acordo com a invenção proporcionam uma melhoria notável no tratamento de rinite aguda, a qual ultrapassa claramente o efeito dos compostos activos individuais, demonstrando assim o efeito sinérgico.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pelo requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o IEP não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- DE 19541919 A1 [0003] [0010]
- DE 19549421 A1 [0003] [0010]
- EP 0773022 A2 [0003]
- WO 2004000272 A1 [0004]
- JP 7011870 A [0005]
- WO 02051380 A1 [0006]
- GB 1087842 A [0007]
- WO 03049747 A1 [0008]

Literatura citada na descrição, para além das patentes de invenção

- Hyaluronsäure. Römpf Chemielexikon. Georg Thieme Verlag, 1997, vol. 3, 1820 [0016]
- Ephedrin. Römpf Chemielexikon. Georg Thieme Verlag, 1997, vol. 2, 1181, 1182 [0024]
- Ephedrin. ROCHE-Lexikon Medzin. Verlag Urban & Schwarzenberg, 478 [0024]

Lisboa, 11/02/2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de rinite, em que a composição farmacêutica compreende, em combinação e para cada caso com base na composição farmacêutica:

a) pelo menos entre 0,001% e 1% em peso de um simpaticomimético que possui uma acção vasoconstritora e/ou uma acção descongestionante sobre a membrana mucosa, ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, adequado para aplicação tópica;

b) entre 0,01% e 5% em peso de ácido hialurónico ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis e

c) entre 0,01% e 15% em peso de pantotenol ou dos seus ésteres e/ou de ácido pantoténico ou dos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo facto de** o simpaticomimético ser um α -simpaticomimético que possui uma estrutura 2-imidazolina, de preferência seleccionado entre o conjunto constituído por oximetazolina, xilometazolina, tramazolina, tetrizolina e nafazolina e seus sais fisiologicamente aceitáveis e mais preferencialmente oximetazolina e/ou xilometazolina ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada pelo facto de** o simpaticomimético ser o cloridrato de oximetazolina ou o cloridrato de xilometazolina.

4. Composição farmacêutica de acordo com pelo menos uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo facto de** o simpaticomimético ser seleccionado entre o conjunto constituído por efedrina e derivados de efedrina, tais como pseudoefedrina, norefedrina, nor-pseudoefedrina, n-metilefedrina e N-metilpseudoefedrina.

5. Composição farmacêutica de acordo com pelo menos uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo facto de** o simpaticomimético estar presente numa quantidade compreendida entre 0,01% e 0,1% em peso e de preferência entre 0,01% e 0,05% em peso, com base na composição farmacêutica.

6. Composição farmacêutica de acordo com pelo menos uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo facto de** o ácido hialurónico ser utilizado sob a forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, de preferência como o sal de sódio do ácido hialurónico.

7. Composição farmacêutica de acordo com pelo menos uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo facto de** o ácido hialurónico, ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, estar presente numa quantidade compreendida entre 0,05% e 1% em peso e de preferência entre 0,05% e 0,25% em peso, com base na composição farmacêutica.

8. Composição farmacêutica de acordo com pelo menos uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo facto de** a composição farmacêutica conter pantotenol ou os seus ésteres e/ou ácido pantoténico ou os seus sais

fisiologicamente aceitáveis, numa quantidade total compreendida entre 0,1% e 10% em peso e de preferência entre 0,2% e 5% em peso, com base na composição farmacêutica.

9. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, que compreende, em combinação e em cada caso com base na composição farmacêutica:

a) entre 0,001% e 1% em peso, em particular entre 0,01% e 0,1% em peso e de preferência entre 0,01% e 0,05% em peso de oximetazolina e/ou xilometazolina, de preferência sob a forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular sob a forma de cloridrato,

b) entre 0,01% e 5% em peso, em particular entre 0,05% e 1% em peso e de preferência entre 0,05% e 0,25% em peso de ácido hialurónico, de preferência sob a forma dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, em particular sob a forma de um sal de sódio, e

c) entre 0,01% e 15% em peso, em particular entre 0,1% e 10% em peso e de preferência entre 0,2% e 5% em peso de pantotenol ou dos seus ésteres e/ou de ácido pantoténico ou seus sais fisiologicamente aceitáveis.

10. Composição farmacêutica de acordo com pelo menos uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo facto de** compreender ainda veículos, aditivos e/ou excipientes farmacêuticos convencionais.

11. Composição farmacêutica de acordo com pelo menos uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo facto de** a composição ser formulada sob a forma de uma solução,

dispersão ou pasta, em particular sob a forma de spray, unguento, creme ou gel.

12. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 11 para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de rinite e/ou para a produção de um medicamento para o tratamento tópico profiláctico e/ou curativo de rinite.

13. Utilização de acordo com a reivindicação 12, para o tratamento de todos os tipos de rinite, em particular de rinite aguda, rinite alérgica, rinite atrófica, rinite hiperplásica ou hiper-atrófica, rinite mutilante, rinite nervosa ou vaso-motora, rinite pseudomembranosa e rinite seca.

14. Utilização de acordo com a reivindicação 12 ou 13, **caracterizada pelo facto de** se administrar por via intranasal a composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 10.

15. Utilização de acordo com uma das reivindicações 12 a 14, para a detumescência e/ou vasoconstrição das membranas das mucosas nasais e/ou para a normalização do aumento de circulação nas membranas mucosas e/ou para a redução da formação de edema e/ou para a melhoria na ventilação nasal, em particular para a ventilação dos seios nasais e das trompas de Eustáquio, e/ou para a prevenção de um bloqueio de secreção e/ou para a prevenção da secura e irritação inflamatória das membranas das mucosas nasais.

Lisboa, 11/02/2010