

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 846**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/717 (2006.01)

A61K 31/721 (2006.01)

A61K 31/722 (2006.01)

A61K 31/726 (2006.01)

A61K 31/74 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2002 E 08161185 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1997478**

54 Título: **Formulaciones líquidas para la prevención y el tratamiento de enfermedades y trastornos de la mucosa**

30 Prioridad:

15.02.2001 US 269049 P

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

14.01.2014

73 Titular/es:

**ACCESS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
SUITE 176, 2600 N. STEMMONS FREEWAY
DALLAS, TX 75207-2107, US**

72 Inventor/es:

**JACOB, JEREMY E.;
NOWOTNIK, DAVID P. y
BAUD, CHRISTIANE M.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 437 846 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

Formulaciones líquidas para la prevención y el tratamiento de enfermedades y trastornos de la mucosa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos de fabricación de formulaciones líquidas estables, viscosas, mucoadherentes y al uso de estas composiciones para recubrir las superficies mucocutáneas, tales como las de la cavidad oral, la cavidad nasal, los tractos gastrointestinal y respiratorio, la vagina y la vejiga urinaria, etc., para prevenir y/o tratar enfermedades y trastornos de la mucosa, incluidas aquellas que son ulcerosas, inflamatorias y/o erosivas. Las formas farmacéuticas líquidas son lo bastante móviles como para recubrir una amplia
10 área de la superficie mucosa, pero también son mucoadherentes y viscosas para proporcionar una retención prolongada sobre la superficie de la mucosa. En la formulación se incluyen uno o más compuestos farmacéuticamente activos para proporcionar beneficio adicional en el tratamiento tópico de enfermedades y trastornos de la mucosa o para liberar fármacos a la circulación sistémica a través de la mucosa.

Información básica

15 Las membranas mucosas proporcionan una capa protectora sobre la superficie de varias cavidades corporales, tales como la cavidad oral, la cavidad nasal, los tractos gastrointestinal y respiratorio, la vagina y la vejiga urinaria. Las células en el interior o en las glándulas adyacentes a estas membranas secretan moco, un fluido o gel compuesto principalmente por agua, lípidos, sales inorgánicas y glucoproteínas de mucina, que sirven para formar una barrera protectora para inhibir el paso de materiales dañinos al tejido subyacente. Existen varias enfermedades y trastornos de estas superficies mucosas que pueden tener como resultado dolor intenso, irritación, eritema y/o ulceración.
20 Ejemplos de estas enfermedades en la cavidad oral incluyen úlceras aftosas, penfigoide ampolloso, liquen plano oral y dermatitis de contacto de la membrana mucosa oral; ejemplos de enfermedades de la membrana mucosa nasal incluyen sinusitis y rinitis; un ejemplo para la vejiga urinaria es la cistitis intersticial. Ciertas enfermedades, tal como el síndrome de Behçet, pueden afectar a las membranas mucocutáneas de varias regiones del cuerpo. Se conocen muchas otras enfermedades mucocutáneas ulcerosas. Asimismo, existen trastornos ulcerosos dolorosos de las superficies mucosas, que se producen como un efecto secundario adverso de ciertas terapias, tales como quimioterapia y radioterapia. Ejemplos de tales efectos secundarios incluyen mucositis, esofagitis y proctitis por radiación.

La siguiente sección proporciona una breve descripción de estas afecciones

Úlceras aftosas

30 Las úlceras aftosas (también conocidas como estomatitis aftosa y úlceras bucales) son llagas abiertas benignas de la boca, que aparecen en forma de una llaga (úlceras) dolorosa de color blanco o amarillo rodeada de una zona de color rojo brillante. Las úlceras aftosas se pueden clasificar en tres grupos:

35 *Úlceras aftosas menores*, el tipo más habitual, que ocurre en grupos de 1 a 5 lesiones, de un diámetro inferior a 1 cm cada una, y que normalmente afectan a los labios, la mucosa bucal, los surcos mucobucales y mucolabiales, y la lengua.

Úlceras aftosas mayores, que tienen un diámetro superior a 2 cm, comienzan como nódulos solitarios y, posteriormente, destruyen el tejido más profundo, lo que da lugar a una cicatrización que afecta a las superficies de la mucosa oral móvil y de la mucosa posterior; y

40 *Úlceras herpetiformes*, que son lesiones superficiales, recurrentes, múltiples (de 10 a 100), en forma de punta de alfiler, de 1 a 2 mm de diámetro, que pueden afectar a cualquier parte de la mucosa. La causa de cualquiera de los tres tipos se desconoce, aunque se sospecha la existencia de mecanismos autoinmunitarios.

La causa es desconocida. Puede haber una predisposición hereditaria a su desarrollo. También puede haber un vínculo con el sistema inmunitario. Las úlceras se pueden desarrollar como respuesta a lesiones en la boca, como procedimientos dentales o una limpieza dental agresiva. Se pueden producir en el lugar de un mordisco, en el que se muerde la lengua o el carrillo. También pueden desencadenarse por estrés, deficiencias en la dieta (especialmente de hierro, ácido fólico o vitamina B12), periodos menstruales, cambios hormonales, alergias alimentarias y situaciones similares. Se pueden producir sin causa identificable. Normalmente, las úlceras bucales aparecen en tejido no queratinizado de la boca, incluida la superficie interna de los carrillos y los labios, la lengua, el paladar blando y la base de las encías. Normalmente comienzan con una sensación de hormigueo o ardor, seguido por un punto o bulto rojo que se ulcera. El dolor desciende espontáneamente en 7 a 10 días, con una curación completa en 1 a 3 semanas. En ocasiones, cuando es grave puede acompañarse de síntomas inespecíficos de enfermedad, tales como fiebre o malestar. La recurrencia es habitual y puede continuar durante años (fuentes: WebMD, Rakel: Conn's Current Therapy 2000, 52 ed).

55 En ocasiones, las úlceras aftosas se asocian con anemias macrocíticas o enteropatía sensible al gluten, y pueden ser más frecuentes y graves en asociación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (fuente: Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21 Ed.)

Síndrome de Behçet

60 La enfermedad de Behçet es una enfermedad crónica que afecta a múltiples sistemas y que se caracteriza por aftas orales y genitales, artritis, lesiones cutáneas y manifestaciones oculares, gastrointestinales y neurológicas. Fue descrito por primera vez por el dermatólogo turco Hulusi Behçet en 1937 como "úlceras aftosas orales recurrentes, úlceras genitales y 'uveítis-hipopiión'". El diagnóstico de la enfermedad de Behçet se basa en criterios clínicos establecidos por O'Duffy y Goldstein y el Grupo de Estudio Internacional. La aftosis compleja es la presencia de

forma constante de múltiples aftas orales u orales y genitales en ausencia de manifestaciones sistémicas. Estos pacientes han de distinguirse de los que presentan enfermedad de Behcet.

La prevalencia de la enfermedad de Behcet es mayor en el Oriente Medio y en Japón, donde es de aproximadamente 1 de cada 1000. La enfermedad es mucho menos frecuente en el norte de Europa, Estados Unidos y el Reino Unido. La medida de edad del inicio varía desde mitad a finales de la tercera década de vida a la cuarta década de vida, según varios estudios, con una proporción ligeramente mayor en varones que en mujeres. Es relativamente poco frecuente en niños y en ancianos. La enfermedad de Behcet es también poco frecuente entre negros africanos que, cuando están afectados, tienden a tener más características mucocutáneas. Aunque no se ha elucidado un patrón definitivo de herencia, se han notificado casos en familias. Probablemente, los pacientes con aftosis compleja son una subpoblación de pacientes con estomatitis aftosa, que se define como la recurrencia de 1 o más úlceras orales dolorosas a intervalos variables de días a meses. La prevalencia de la aftosis recurrente varía del 5 % al 66 %. El inicio se puede producir en la infancia o la adolescencia y algunos pacientes experimentan una disminución de la frecuencia con el avance de la edad. (Fuente: J. V. Gbate y J. L. Jorizzo, "Behcet's disease and complex aphthosis", Journal of the American Academy of Dermatology, 1999, 40 (1), 1-18).

15 Penfigoide ampolloso

El penfigoide ampolloso (PA) es una enfermedad autoinmunitaria subepidérmica en la que se forman ampollas. Las dianas antigénicas son componentes del hemidesmosoma; el antígeno 1 del penfigoide ampolloso de 230 kD y el antígeno 2 del penfigoide ampolloso de 180 kD. Normalmente afecta a pacientes en su séptima década de vida. Alrededor del 40 % de los pacientes experimentará afectación oral durante la evolución de su enfermedad.

El pilar fundamental del tratamiento del PA lo constituyen los corticosteroides sistémicos. Normalmente, el penfigoide ampolloso es exquisitamente sensible a estos fármacos, pero la aparición de efectos secundarios significativos, principalmente en la población de pacientes ancianos, limita su uso prolongado a dosis terapéuticas. Los agentes ahorradores de esteroides, como dapsona, metotrexato y azatioprina, se han usado con éxito. Además, se ha demostrado que la tetraciclina y la niacinamida son eficaces, y con frecuencia esta combinación se prueba primero para evitar la toxicidad producida por otros fármacos. (Fuente: J. L. Popovsky y C. Camisa, "NET and emerging therapies for diseases of the oral cavity", Dermatologic Clinics, 2000, 18(1), 113-125).

Cistitis química y por radiación

El término "cistitis" cubre un abanico de trastornos normalmente conocidos como enfermedad "de la vejiga dolorosa", en la que se sufren dolor en la vejiga urinaria y/o pélvico y síntomas de micción irritativa (deseo, frecuencia, nicturia, disuria). Existen diversas causas conocidas, entre las que se incluyen los efectos dañinos de la radioterapia en la parte inferior del abdomen, y de agentes citotóxicos y/o sus metabolitos a medida que pasan a través de la vejiga urinaria tras el aclaramiento renal.

La ciclofosfamida (Cytoxan), la oxazafosforina más usada, es un agente alquilante que se usó primero en el tratamiento de tumores malignos en Europa en 1957. La ciclofosfamida sigue desempeñando un papel en el tratamiento de los tumores sólidos y los linfomas, así como de los estados inflamatorios benignos, de los que los más frecuentes son la granulomatosis de Wegener o la artritis reumatoide. Desde la década de 1970 se han usado otras oxazafosforinas, ifosfamida, trofosfamida y sufosfamida, para el tratamiento de neoplasias malignas sólidas y de linfomas. La toxicidad limitante de la dosis con estos compuestos normalmente es la toxicidad del tracto urinario.

Tras el tratamiento con estos compuestos se desarrollan síntomas urinarios, incluidos frecuencia, deseo, disuria y nicturia, en hasta un 24 % de los pacientes tratados con Cytoxan oral.

La patología de la vejiga urinaria se ha atribuido a metabolitos tóxicos de estos compuestos. Las células microsomales hepáticas degradan la ciclofosfamida en hidrociclofosfamida; a continuación las células diana la convierten en aldófosfamida y, después, en mostaza de fosforamida, el metabolito antineoplásico activo, y acroleína, que no posee actividad antitumoral significativa. De igual forma, la ifosfamida se metaboliza en mostaza de ifosforamida y acroleína. Se cree que la excreción en orina de acroleína es la fuente principal de toxicidad urotelial. La mayoría de las células normales pueden degradar los metabolitos tóxicos y disminuyen su efecto. El glutatión es un tiol natural que puede conferir tal protección en la mayoría de las células, pero está presente en la orina en niveles bajos.

En varios modelos animales se ha demostrado la existencia de toxicidad de oxazafosforina mediante su administración sistémica y mediante instilación directa en la vejiga urinaria de sus productos metabólicos normales. La orina de animales a los que se ha administrado estos agentes, cuando se introduce en otras vejigas urinarias animales, reproducirá estos hallazgos, mientras que la instilación de ciclofosfamida no. La microscopia electrónica sugiere que el efecto tóxico inicial es la alteración de la membrana plasmática y la matriz citoplasmática.

El daño que estos compuestos producen en la vejiga urinaria es acumulativo y, en general, está relacionado con la dosis. La "cistitis por ciclofosfamida" se produce con frecuencia y pronto tras la terapia intravenosa (IV), especialmente en regímenes de dosis intensivas. Normalmente, la cistitis tarda semanas en desarrollarse tras el tratamiento oral, pero se ha observado incluso después de solo una dosis. Se ha encontrado fibrosis en hasta un 25 % de los niños tratados con dosis elevadas de ciclofosfamida. En estos pacientes son más frecuentes la hematuria grave y la telangiectasia. La cistitis por oxazafosforina está potenciada por radiación pélvica anterior.

La citoscopia puede revelar un tumor o cambios compatibles con cistitis por ciclofosfamida. Se observa inflamación difusa aguda. Entre los cambios crónicos se incluyen mucosa de la vejiga urinaria pálida con telangiectasia. Pueden existir zonas de edema con zonas hemorrágicas en parche que se tiñen con azul de metileno, un indicador de lesión de la mucosa. Las biopsias revelan hiperemia, hemorragia, edema, adelgazamiento de la mucosa y ulceración del urotelio. Puede haber necrosis de la mucosa, músculo y arteriolas pequeñas y telangiectasia. La atipia puede ser predominante y a menudo se producen abundantes mitosis. Estos hallazgos son similares a los observados tras

radioterapia (fuente: DeVita: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5ª ed., Copyright © 1997 Lippincott-Raven Publishers).

Eritema multiforme

5 El eritema multiforme a menudo afecta a la cavidad oral y con frecuencia es recurrente. Los hallazgos cutáneos clásicos son lesiones en escarpela distribuidas simétricamente por el tronco y las extremidades. Los estudios muestran que hasta un 70 % de los pacientes desarrolla lesiones orales, que son extremadamente dolorosas y a menudo debilitantes. En más del 60 % de los pacientes, los ataques siguieron a un episodio de infección por el virus del herpes simple (VHS). Para suprimir los brotes recurrentes de VHS y prevenir el eritema multiforme recurrente se puede usar aciclovir o uno de los agentes antivirales más nuevos. Las recomendaciones actuales para la supresión diaria de VHS son aciclovir (400 mg dos veces al día), famciclovir (250 mg dos veces al día) o alaciclovir (500 mg al día). Se deben usar unas dosis supresoras para pacientes que experimenten más de seis episodios al año de VHS o de eritema multiforme inducido por VHS.

15 Para tratar el eritema multiforme también se puede usar azatioprina (Imuran). Debe usarse en pacientes con afectación grave de la mucosa o en aquéllos en los que las lesiones siguen produciéndose a pesar de la supresión del VHS. En un estudio, 11 pacientes con enfermedad grave no respondieron a aciclovir, dapsona o a antipalúdicos, pero todos se curaron con azatioprina, de 100 a 150 mg al día. La respuesta dependió de la dosis y la afección recurrió cuando se suspendió la terapia. También se ha demostrado que la talidomida era eficaz para el eritema multiforme recurrente. (Fuente: J.L. Popovsky and C. Camisa, "New and emerging therapies for diseases of the oral cavity", Dermatologic Clinics, 2000,18 (1), 113-125.)

20 Esofagitis

La esofagitis es un efecto secundario de la radioterapia de tórax, en la que el esófago recibe una dosis de radiación significativa e inevitable.

25 Los efectos secundarios agudos que se producen durante el curso de la radioterapia son específicos de órgano y están relacionados con el esquema de fraccionamiento, la dosis total y el uso secuencial o concomitante de quimioterapia o de compuestos radiosensibilizadores. Normalmente se manifiestan durante la segunda o la tercera semana de tratamiento. Un problema significativo de la terapia combinada es el incremento de la toxicidad, que potencialmente puede superar a los beneficios de ambas modalidades.

30 La mayoría de los pacientes no desarrollan síntomas relacionados con la irradiación pulmonar hasta el final del tratamiento. Algunos pacientes refieren una tos seca no productiva secundaria al efecto de radiación sobre la tráquea o los bronquios. Esta reacción puede durar varias semanas tras la finalización del tratamiento. La radiación puede también inducir esofagitis aguda durante el curso de la terapia, que normalmente se produce durante la segunda y hasta la cuarta semanas de tratamiento, además de poco después de la finalización. La quimioterapia y los radiosensibilizadores parecen acelerar el inicio y la gravedad de los síntomas. Agentes tales como 5-fluorouracilo, doxorubicina, cisplatino y mitomicina potencian el efecto de la radiación con respecto al esófago. En general, la esofagitis aguda se resuelve poco después de la finalización de la radioterapia, y en pocos pacientes progresa a esofagitis crónica. La esofagitis se presenta con dificultades para tragar leves o graves que requieren modificación de la dieta y analgésicos no narcóticos o narcóticos, en función de la gravedad. (Fuente: DeVita: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5ª ed).

Cistitis intersticial

40 Sólo recientemente se ha reconocido que la cistitis intersticial (CI) es un problema de salud importante. Abarca una porción importante del complejo de la enfermedad de "vejiga urinaria dolorosa", que incluye un gran grupo de pacientes urológicos con dolor pélvico y/o de la vejiga urinaria, síntomas de micción irritativa (deseo, frecuencia, nicturia, disuria) y cultivos de orina negativos. Las enfermedades de la vejiga urinaria dolorosa con una causa bien conocida incluyen cistitis por radiación, cistitis por ciclofosfamida, cistitis causada por microorganismos que no se detectan mediante metodología de cultivo de rutina y enfermedades sistémicas que afectan a la vejiga urinaria.

45 Un problema a la hora de definir la CI es que los síntomas son, en realidad, una exageración de las sensaciones normales. Los patrones de frecuencia urinaria se pueden relacionar con la ingesta de fluidos y con la edad, y la mayoría de las personas consideran la señal o el deseo de micción una sensación desagradable o dolorosa. Sin hallazgos patognomónicos en la exploración patológica, la CI es, verdaderamente, un diagnóstico de exclusión. Puede tener múltiples causas y representa una reacción frecuente final de la vejiga urinaria a diferentes tipos de agresiones. Por tanto, las cuestiones de definición son cruciales. Para entender el modo actual por el que se define la CI y cómo ha llegado a ser, es útil una mirada retrospectiva en el tiempo.

55 En 1987 había 43.500 (quizá hasta 90.000) casos de CI diagnosticados en Estados Unidos, aproximadamente dos veces la prevalencia en Finlandia observada por Oravisto 12 años antes. Es todavía más interesante el hecho de que mujeres con un diagnóstico realizado por urólogos elegidos de una muestra como que realmente tienen CI sólo representaron un 20 % de los casos que se presentaron con síntomas (vejiga urinaria dolorosa crónica, orina estéril) que sugirieron esta enfermedad. Sobre la base de estos datos, de 250.000 a casi 500.000 pacientes en Estados Unidos podrían haber tenido CI en 1987, según las suposiciones usadas.

La mediana de la edad de inicio es de 40 años.

60 Hasta el 50 % de los pacientes experimentan remisiones espontáneas, probablemente no relacionadas con el tratamiento, con una duración que varía de 1 a 80 meses (media de 8 meses).

Los pacientes con CI tienen una probabilidad de 10 a 12 veces mayor que los controles de relatar problemas de vejiga urinaria en la infancia.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico varió de 24 meses para los pacientes con un diagnóstico más reciente hasta 51 meses para los miembros de la Asociación de Cistitis Intersticial.

Tomando la cifra de prevalencia de 44.000, los costes de la asistencia médica crecientes relacionados con la CI en Estados Unidos fueron de 116,6 millones de \$ en 1987 y la producción económica perdida relacionada con la CI fue de 311,7 millones de \$.

El lavado intravesical con una de diversas preparaciones sigue siendo el tratamiento convencional frente al que se deben medir otros tratamientos. Un pilar fundamental del tratamiento de la CI es la instilación intravesical de DMSO. El DMSO es un producto de la industria de la pulpa de madera y un derivado de la lignina. Posee excepcionales propiedades de disolvente y se puede mezclar con libertad con agua, lípidos y agentes orgánicos. Entre las propiedades farmacológicas se incluyen penetración de la membrana, mayor absorción del fármaco, propiedades antiinflamatorias, propiedades analgésicas, disolución de colágeno, relajación muscular y liberación de histamina por los mastocitos. Los efectos in vitro sobre la función de la vejiga urinaria contrastan con sus efectos positivos in vivo. (Fuente: Walsh: Campbell's Urology, 7ª ed., Copyright © 1998 W. B. Saunders Company).

Mucositis

La mucositis oral es un problema significativo en pacientes en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Las estimaciones de la mucositis oral en el tratamiento del cáncer varían del 40 % de aquéllos tratados con quimioterapia convencional al 76 % de los pacientes con trasplante de médula ósea. Prácticamente todos los pacientes que reciben radioterapia en la cabeza y el cuello desarrollan complicaciones orales. La mucositis no sólo es dolorosa, sino también puede limitar la ingesta de nutrición adecuada y disminuir la disposición de los pacientes a continuar el tratamiento. La mucositis más grave con ulceración extensa puede requerir hospitalizaciones costosas con nutrición parenteral y narcóticos. La mucositis disminuye la calidad de vida y puede tener como resultado complicaciones clínicas graves. Una mucosa oral sana sirve para limpiar los microorganismos y proporciona una barrera química que limita la penetración de muchos compuestos en el epitelio. Una superficie mucosa que está dañada incrementa el riesgo de una infección secundaria y puede incluso resultar que sea un nido de infección sistémica. La mucositis puede tener como resultado la necesidad de reducir la dosis en los posteriores ciclos de quimioterapia o retrasar la radioterapia, que, en último caso, puede afectar a la respuesta del paciente al tratamiento.

Normalmente, las células de la boca sufren una renovación rápida en un ciclo de 7 a 14 días. Tanto la quimioterapia como la radioterapia interfieren en la mitosis celular y reducen la capacidad de la mucosa oral para regenerarse. Entre los fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer que producen estomatotoxicidad directa se incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y otros agentes sintéticos, tales como hidroxurea y procarbazona clorhidrato. Entre las secuelas típicas de estos agentes citotóxicos se incluyen hiperplasia epitelial, degeneración de colágeno y glandular, y displasia epitelial. La mucositis es un efecto secundario inevitable de la radiación. La gravedad de la mucositis depende del tipo de radiación ionizante, el volumen de tejido irradiado, la dosis al día y la dosis acumulativa. A medida que la mucositis se agrava se desarrollan pseudomembranas y ulceraciones. El mal estado de nutrición interfiere además en la regeneración de la mucosa a través de la disminución de la migración y la renovación celular.

Normalmente, la estomatotoxicidad directa se ve en 5 a 7 días después de la administración de quimioterapia o radioterapia. En el paciente no mielosuprimido, las lesiones orales se curan en un plazo de 2 a 3 semanas. La mucosa NOT es la más afectada. Los sitios más frecuentes incluyen la mucosa labial, bucal y del paladar blando, así como el suelo de la boca y la superficie ventral de la lengua. En términos clínicos, la mucositis se presenta con múltiples síntomas complejos. Comienza con enrojecimiento asintomático y eritema y progresa a través de parches blancos descamativos elevados solitarios que son ligeramente dolorosos a la presión por contacto. Tras esto, se desarrollarán lesiones grandes pseudomembranosas dolorosas agudas con disfagia asociada y disminución de la ingesta oral. Histopatológicamente se observa edema de las interdigitaciones epiteliales ("rete pegs"), junto con cambios vasculares que demuestran un engrosamiento de la túnica íntima con una reducción concomitante del tamaño del lumen y destrucción de las fibras elásticas y musculares de las paredes de los vasos. La pérdida de las células epiteliales hacia la membrana basal expone el estroma del tejido conjuntivo subyacente con su inervación asociada, que, a medida que las lesiones de la mucosa aumentan de tamaño, contribuyen al dolor creciente. Las infecciones orales, que pueden deberse a bacterias, virus u organismos fúngicos, pueden además exacerbar la mucositis así como conducir a infecciones sistémicas. Si el paciente desarrolla mucositis grave y trombocitopenia, se puede producir hemorragia oral que es muy difícil de tratar.

Un sistema de clasificación de la mucositis proporciona al médico la capacidad de evaluar la gravedad de la mucositis en términos tanto del dolor como de la capacidad del paciente para mantener una nutrición adecuada, de modo que se pueda construir un plan de tratamiento adecuado. Puede haber diferentes sistemas de graduación; la mayoría basados en dos o más parámetros clínicos, incluidos eritema, dolor y problemas con la alimentación. Un ejemplo de un sistema de graduación habitual es el propuesto por el National Cancer Institute, que usa una escala numérica del 0 al 4. el grado 0 significa ausencia de mucositis; el grado 1, el paciente presenta úlceras indoloras, eritema o inflamación leve; el grado 2, el paciente presenta eritema, edema o úlceras dolorosas, pero puede comer; el grado 3, el paciente presenta eritema, edema o úlceras dolorosas y no puede comer; y el grado 4, el paciente requiere soporte parenteral o enteral.

Es necesario un enfoque estandarizado para la prevención y el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia y radiación; por desgracia, la eficacia y la seguridad de la mayoría de las pautas no se ha establecido. Las medidas profilácticas normalmente empleadas para la prevención de la mucositis incluyen gluconato de clorhexidina (Peridex), enjuagues salinos, enjuagues con bicarbonato sódico, aciclovir, anfotericina y hielo. Las pautas normalmente usadas para el tratamiento de la mucositis y su dolor asociado incluyen un anestésico local, tal como lidocaína o Dyclone, Malos o Mylanta, difenhidramina (Benadryl), nistatina o sucralfato. Estos agentes se usan solos o en combinaciones diferentes de los medicamentos anteriores en forma de un colutorio. Otros agentes usados con menor frecuencia se incluyen caopectato, alopurinol, vitamina E, beta-caroteno, líquido Kamillosan,

aspirina, antiprostaglandinas, prostaglandinas, MGI 209 (comercializado como Oratect Gel), nitrato de plata y antibióticos. Para aliviar el dolor se usan narcóticos orales y, en ocasiones, parenterales. Actualmente se está estudiando un procedimiento nuevo que usa capsaicina, para ayudar a aliviar el dolor. (Fuente: DeVita: Cancer. Principles and Practice of Oncology, 5th ed., Copyright © 1997 Lippincott-Raven Publishers).

5 Liquen plano oral

El liquen plano (LP) es un trastorno cutáneo idiopático frecuente, que afecta a aproximadamente al 2 % de la población de adultos de EE.UU. Aunque su comportamiento sobre la piel es predecible y tratable usando corticosteroides tópicos, el liquen plano oral (LPO) tiene un curso clínico más variable y responde menos al tratamiento con corticosteroides tópicos. Existen múltiples presentaciones clínicas del LPO, y los trastornos en algunas de estas formas clínicas pueden parecerse a muchos otros tipos de lesiones orales. Además, algunos autores creen que ciertos tipos clínicos de LPO pueden tener una naturaleza premaligna. Se ha demostrado que varios fármacos, tópicos y sistémicos, inducen lesiones liquenoides a través de mecanismos antigénicos.

Incluso existen buenas pruebas de las que se deduce que la amalgama y la placa dental pueden actuar como antígenos para inducir LPO en algunos pacientes. La forma en placas del LPO se ve con más frecuencia en fumadores. Parece que afecta con más frecuencia a mujeres que a los varones. No todas las personas que desarrollan lesiones cutáneas desarrollan LPO al mismo tiempo y viceversa. Los pacientes que desarrollan lesiones cutáneas únicamente por lo general están libres de su LP en aproximadamente 18 meses; no obstante, los pacientes con LPO pueden presentar las lesiones durante hasta 20 años. Por tanto, las estrategias de tratamiento para el paciente con LPO son marcadamente diferentes de las que se usan para su homólogo en la superficie de la piel.

La presentación oral más frecuente de LP es la forma reticular. Estas lesiones aparecen en forma de estriaciones elevadas, blancas y lineales que a menudo se entrelazan en lo que se denomina estrías de Wickman. Estas estriaciones son casi patognomónicas del trastorno. Debe observarse que estas lesiones lineales también acompañan a la forma erosiva del LPO y se producen en la periferia del área erosionada. Esta es una significativa pista diagnóstica en la evaluación del tipo erosivo. Normalmente, la forma reticular se observa en la mucosa bucal, a menudo de forma bilateral. Varios autores han observado que, en muchos casos, estas lesiones son adyacentes a las restauraciones con amalgama de oro o de plata. Las lesiones son asintomáticas.

La forma ampollosa del LPO es poco frecuente, quizá porque la cavidad oral es una región muy activa. Probablemente, las funciones de masticación, deglución y habla no permitan que la ampolla permanezca intacta mucho tiempo. El tamaño de estas lesiones es variable, de unos pocos milímetros a varios centímetros. El tipo en placa del LPO aparece en forma de una leucoplaquia no descrita que necesita una biopsia si no se pueden establecer otros diagnósticos para la lesión. Estas lesiones aparecen en forma de múltiples placas blancas difusas y elevadas sobre la mucosa bucal y la lengua. Silverman y col. han determinado que los pacientes con esta forma de LP tienden a ser fumadores. Esto puede colocarlos en riesgo de transformación a displasia o a cambios carcinomatosos.

La forma atrófica del LPO puede verse de forma concomitante con las formas erosiva o reticular. Con frecuencia este es el tipo de LPO observado en la encía de pacientes, normalmente denominada gingivitis descamativa. Estas lesiones son sintomáticas. El paciente puede quejarse de ardor y dolor al lavarse los dientes. Dado que se ha implicado a la placa dental como un posible antígeno, el paciente deberá acudir a un dentista para mantenimiento profesional tras el tratamiento inicial de las lesiones con corticosteroides.

El LP erosivo es la forma más dolorosa de LPO. Como se ha indicado anteriormente, estas erosiones se observan con frecuencia con la forma reticular adyacente al área. Las formas atrófica y de placa se pueden observar con menor frecuencia. El LP erosivo puede parecerse al cáncer oral, al eritema multiforme, al lupus eritematoso y a la candidiasis. Muchos fármacos pueden producir lesiones que pueden parecer clínicamente LP erosivo. (Fuente: D.A. Miles and M.M. Howard, "Disorders affecting the oral cavity: Diagnosis and management of oral lichen planus", Dermatologic Clinics, 1996, 14_(2), 281-290).

Pénfigo

El pénfigo es una rara enfermedad ampollosa autoinmunitaria. De las diversas formas de pénfigo, el pénfigo vulgar y el pénfigo paraneoplásico afectan a la mucosa oral con regularidad. Las dianas antigénicas en el pénfigo son componentes del desmosoma. La unión de autoanticuerpos a estas proteínas antigénicas, desmogleínas y desmoplaquinas, conduce a la disolución de la adhesión intercelular con la resultante formación de ampollas. La actividad de la enfermedad se correlaciona con títulos de anticuerpos frente al pénfigo, que pueden detectarse en el suero de pacientes con la enfermedad mediante pruebas de inmunofluorescencia indirecta.

A menudo, el pénfigo era una enfermedad mortal antes del uso de corticosteroides sistémicos. Tiene un curso crónico y el control de la enfermedad se dificulta con los brotes posteriores. La base del tratamiento es la inmunosupresión para disminuir la síntesis de anticuerpos. Se pueden producir recaídas cuando se reducen gradualmente los fármacos inmunosupresores. El pénfigo paraneoplásico sigue siendo una enfermedad muy difícil de tratar y continúa teniendo índices de mortalidad muy elevados.

Históricamente, el tratamiento del pénfigo se inició con dosis muy elevadas de prednisona. Se ha probado que esta dosis inicial elevada tiene tantos efectos adversos que en un estudio precoz el 8 % de los pacientes murió por complicaciones del tratamiento (principalmente infecciones), en lugar de por pénfigo. Los autores recomiendan que se trate el pénfigo inicialmente con prednisona, de 60 a 80 mg al día, y, en general, con no más de 100 mg al día. En los estudios se ha demostrado que esta dosis es, normalmente, tan eficaz como las dosis superiores. Si no hay respuesta pero el paciente permanece estable, los autores recomiendan añadir un segundo agente inmunosupresor en lugar de incrementar la dosis de esteroides. Aunque no existen buenos estudios controlados que avalen esta

práctica, también se está siguiendo en el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos para disminuir la morbilidad de los corticosteroides. En pacientes en los que la enfermedad se debe controlar con rapidez, pueden ser necesarias dosis más elevadas de prednisona para estabilizar al paciente.

5 Se ha conseguido un tratamiento satisfactorio con prednisona en combinación con azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, dapsona y tiomalato sódico de oro.

10 Fleischli y col. informan sobre el tratamiento satisfactorio del pénfigo vulgar con pulsos de ciclofosfamida intravenosa. Seis de nueve pacientes respondieron a la terapia, y dos alcanzaron la remisión de las lesiones cutáneas. Un paciente pudo suspender la prednisona por completo. Dos pacientes murieron de complicaciones cardíacas a pesar de la mejora de la enfermedad cutánea. Un paciente desarrolló sepsis que se trató con éxito con antibióticos intravenosos. Los investigadores concluyeron que los pulsos de ciclofosfamida pueden ser un tratamiento auxiliar útil para la enfermedad recalcitrante. Es menos probable que se produzcan efectos secundarios a largo plazo tales como neoplasias malignas secundarias por este tratamiento que por la ciclofosfamida administrada por vía oral a causa de las menores dosis acumuladas. La ciclofosfamida administrada por vía intravenosa debe reservarse para pacientes con enfermedad recalcitrante grave por las complicaciones graves que se pueden producir durante la terapia. (Fuente: J.L. Popovsky and C. Camisa, "New and emerging therapies for diseases of the oral cavity", Dermatologic Clinics, 2000,18-(1), 113-125.)

Proctitis por radiación

20 Se producen complicaciones agudas de la radiación pélvica con distintos cursos clínicos y manifestaciones patológicas. La complicación sería más frecuente de la radiación pélvica es el daño que se produce en el intestino delgado, que incluye trombocitopenia, leucopenia, disuria y efectos sobre el intestino delgado (diarrea, calambres abdominales e incremento de la frecuencia intestinal) y el intestino grueso (proctitis aguda, tenesmo, secreción sanguinolenta y/o mucosa). Normalmente, la sigmoidoscopia realizada durante el tratamiento revela una mucosa rectal inflamada, edematosa y friable compatible con proctitis aguda por radiación. Estos síntomas normalmente son transitorios y se resuelven en unas pocas semanas tras la finalización de radioterapia. Parecen ser una función del ritmo de la dosis y del tamaño de la fracción en lugar de la dosis total. Principalmente, el mecanismo es la depleción de las células en división activa en lo que, de otro modo, es un sistema de renovación celular estable. En el intestino delgado, la pérdida de las células de la mucosa tiene como resultado malabsorción de varias sustancias, incluidas grasas, hidratos de carbono, proteínas y sales biliares. El tratamiento de las complicaciones relacionadas con el intestino normalmente implica el uso de difenoxilato y/o narcóticos. Normalmente, la mucosa intestinal se recupera en 1 a 3 meses después de la finalización de la radiación. (Fuente: DeVita: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5ª ed., Copyright © 1997 Lippincott-Raven Publishers.)

Colitis ulcerosa

35 Las enfermedades intestinales inflamatorias (EII), incluidas colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal. Son diagnosticadas por un grupo de características clínicas, endoscópicas e histológicas, pero ningún hallazgo por sí solo es absolutamente diagnóstico de una enfermedad o de otra. Además, algunos pacientes presentan un cuadro clínico que cae entre las dos enfermedades y se dice que presentan colitis indeterminada.

40 La respuesta inflamatoria en la colitis ulcerosa está considerablemente confinada a la mucosa y la submucosa, pero en la enfermedad de Crohn la inflamación se extiende a través de la pared intestinal de la mucosa a la serosa. La colitis ulcerosa está confinada al colon y la colectomía es un procedimiento curativo. En contraste con ello, la enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque normalmente los más afectados son el intestino delgado distal y el colon. La resección del segmento inflamado no es curativa en la enfermedad de Crohn y es probable que la inflamación recurra.

45 En la colitis ulcerosa, la inflamación comienza en el recto, se extiende proximalmente una cierta distancia y, después, se detiene bruscamente, con una clara demarcación entre la mucosa afectada y no afectada. En la enfermedad leve, existen erosiones superficiales, mientras que en la enfermedad más grave las úlceras pueden ser grandes pero superficiales, y sólo penetran en la muscularis mucosa cuando la enfermedad es muy grave. Puede haber pólipos o pseudopólipos inflamatorios. La mayoría de los hallazgos patológicos en la colitis ulcerosa están limitados a la mucosa y la submucosa; la muscularis propia se ve afectada únicamente en la enfermedad fulminante. La colitis ulcerosa activa está marcada por neutrófilos en la mucosa y la submucosa y grupos de neutrófilos en las luces de las criptas (abscesos en las criptas). Se produce depleción de moco, edema mucoso y congestión vascular con hemorragia focal. Además de los signos de actividad aguda, también hay signos de cronicidad, con agregados linfoides, células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos en la lámina propia.

55 El síntoma dominante en la colitis ulcerosa es la diarrea, que normalmente está asociada con sangre en las heces. Los movimientos intestinales son frecuentes pero de pequeño volumen, como resultado de irritabilidad del recto inflamado. El tenesmo y la incontinencia fecal pueden limitar la capacidad del paciente para funcionar en sociedad. Entre otros síntomas se incluyen fiebre y dolor, que puede ser en el cuadrante inferior o en el recto. Las características sistémicas, fiebre, malestar y pérdida de peso, son más frecuentes si afecta a todo o a la mayor parte del colon, y pueden tener un efecto mayor que la diarrea sobre la capacidad del paciente para funcionar. Algunos pacientes, especialmente ancianos, se quejan de estreñimiento en lugar de diarrea, porque el espasmo rectal impide el paso de las heces. El ataque inicial de la colitis ulcerosa puede ser fulminante, con diarrea sanguinolenta, aunque con más frecuencia la enfermedad comienza de forma indolente, con diarrea sin sangre que progresa a diarrea sanguinolenta. La colitis ulcerosa se puede presentar inicialmente con cualquier medida de afectación anatómica, desde enfermedad confinada al recto hasta pancolitis. Con mayor frecuencia, la colitis ulcerosa sigue un curso intermitente crónico con periodos prolongados de quiescencia intercalados con ataques agudos que duran de semanas a meses; no obstante, un porcentaje significativo de pacientes sufren un curso continuo crónico. (Fuente: Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21ª Ed.)

En las enfermedades y trastornos enumerados anteriormente, no hay opciones terapéuticas adecuadas o los tratamientos, aunque demuestren tener éxito, pueden conducir al desarrollo de efectos secundarios adversos significativos.

5 El documento WO 00/50078 se refiere al uso de bioadhesivos y adyuvantes para la liberación de antígenos en la mucosa. En un ejemplo específico, el documento divulga una composición que comprende un antígeno y un 0,5 % en peso/peso de un polímero carbopol.

El documento WO 99/63986 A describe formulaciones para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Este documento divulga, entre otros, formulaciones líquidas que comprenden el 0,65 % o el 1 % de carbopol 974P en agua suplementado adicionalmente con resinaferitoxina o capsaicina, respectivamente.

10 El documento GB 1593097 A se refiere a composiciones farmacéuticas en gel que se pueden usar en, por ejemplo, en el tratamiento de las úlceras aftosas o la enfermedad de Behcet. Específicamente, este documento divulga composiciones que comprenden el 2,5 % de Carbopol 934 o el 2,0 % en peso/peso de Carbopol 940..

15 El documento EP 0765664 A se refiere a suspensiones acuosas tixotrópicas estables de mesaiazina para uso tópico, por ejemplo para uso en el tratamiento de la colitis. En un ejemplo específico, Rote Liste Service (Editor): "Rote Liste 2000", 2000, Editio Cantor Verlag, Aulendorf divulga una composición líquida que comprende un anestésico y povidona, un polímero de polivinilo mucoadherente.

20 Es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes para usar para el tratamiento de los trastornos mucocutáneos orales. La formulación se usa sin uno o más agentes farmacéuticos activos. Estas formulaciones son especialmente beneficiosas en enfermedades y afecciones en las que una amplia área de la superficie de la mucosa requiere tratamiento, pero las formulaciones también se pueden usar en el tratamiento de áreas pequeñas de la superficie de la mucosa.

25 Con el fin de tratar los trastornos mucocutáneos con eficacia, se prefiere que la lesión esté en contacto con el líquido, la formulación mucoadherente, durante el periodo de tiempo requerido para obtener beneficios. Para otorgar tal beneficio, esta invención describe formulaciones líquidas mucoadherentes viscosas que no contienen uno o más ingredientes farmacéuticamente activos. El líquido se puede aplicar fácilmente en la región afectada de la mucosa mediante procedimientos conocidos en la técnica, mientras que la elevada viscosidad y la mucoadhesión harán que el líquido permanezca en contacto con la lesión durante periodos prolongados. Las formulaciones de la presente invención se pueden aplicar para tratar las lesiones mucocutáneas en varios compartimentos del cuerpo, incluidos, entre otros, la cavidad oral, la cavidad nasal, el esófago, el recto, la vejiga urinaria y la vagina.

30 Adicionalmente, las formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes de la presente invención se pueden usar para liberar uno o más compuestos farmacéuticamente activos a la superficie de la mucosa para el tratamiento de enfermedades y trastornos de la mucosa o para liberar el o los compuestos farmacéuticamente activos a la circulación sistémica mediante transferencia a través de la mucosa.

Resumen de la invención

35 La presente invención implica una composición para usar en el tratamiento de los trastornos mucocutáneos orales como se define en las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento también se divulgan composiciones que comprenden una cantidad de un agente mucoadherente eficaz para recubrir un área mucocutánea que se esté tratando y también un fármaco terapéutica o profilácticamente activo para un trastorno mucocutáneo. En una realización importante, el mucoadherente está a una concentración inductora de la viscosidad. En otra realización, se describe la composición de liberación de fármaco en la mucosa útil en el tratamiento o prevención de un trastorno mucocutáneo. Esta composición comprende una cantidad de un mucoadherente para formar un recubrimiento eficaz del área mucocutánea que se esté tratando, un agente inductor de la viscosidad y un fármaco terapéutico o profiláctico para los trastornos mucocutáneos. El mucoadherente puede ser un polímero lineal o reticulado, Este polímero será, por ejemplo, un polímero acrílico lineal o reticulado, carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, sulfato de dextrano, sulfato de dermatán, un polímero vinílico hidrosoluble, o quitosano. En la composición descrita en el

40

45 presente documento, un mucoadherente está, generalmente, en una concentración entre el 0,1 % p/p y aproximadamente el 3,0 % p/p. En una forma de realización preferida, el mucoadherente es un carbopol, lo más preferentemente Carbopol 971P. Hay muchos agentes inductores de viscosidad que pueden usarse e incluyen agar, bentonita, glicerina, povidona, caolín y tragacanto. Preferentemente, la composición de la presente invención está a un pH entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 8,5. La composición exhibe propiedades pseudoplásticas tal y como se define en otra parte de la presente memoria descriptiva.

50

55 Entre los trastornos mucocutáneos tratables mediante sus procedimientos y composiciones divulgadas en el presente documento se encuentran: mucositis, enfermedad de Bechet, úlcera aftosa, penfigoide ampolloso, cistitis química, cistitis por radiación, eritema multiforme, esofagitis, cistitis intersticial, liquen plano oral, pénfigo, proctitis por radiación o colitis ulcerosa.

60 Un importante aspecto descrito en el presente documento implica un procedimiento para la prevención o el tratamiento de trastornos mucocutáneos. Este procedimiento implica identificar a un paciente que presenta, o que posiblemente está desarrollando, un trastorno mucocutáneo. Después, en este procedimiento está la administración a un paciente de una formulación que comprende un agente mucoadherente en una cantidad eficaz para prevenir o tratar el trastorno mucocutáneo. Por supuesto, esta formulación puede incluir, y a menudo lo hace, un agente inductor de la viscosidad y/o una concentración potenciadora de la viscosidad del mucoadherente. Los trastornos mucocutáneos tratables mediante este procedimiento se han descrito anteriormente. Esta formulación a menudo es más útil cuando posee un comportamiento pseudoplástico que proporciona una reducida viscosidad durante la aplicación, lo que permite al líquido cubrir la mucosa con más facilidad, y mayor viscosidad del líquido cuando se

65 coloca sobre un área mucocutánea. En términos de la duración del tratamiento, este variará de acuerdo con la

5 gravedad y el tipo de trastorno. Cabe esperar que el alivio de los trastornos mucocutáneos deba ser visible para cualquiera que esté tratando al paciente y que el procedimiento de tratamiento deba continuar hasta que la recuperación esté clara. Esto puede llevar desde horas a días o semanas, según la situación. Agentes mucoadherentes para este procedimiento se han descrito anteriormente. También para agentes inductores de la viscosidad.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 y 1a muestran un modelo *in vitro* desarrollado para demostrar la liberación potenciada de ingredientes farmacéuticos activos en la superficie de membranas mucosas.

La Fig. 2 muestra el dispositivo descrito en la Fig. 1 unido a los nudos LC 2 - 3 usando férulas de 10/31" y tubos para HPLC de diámetro grande..

Las Fig. 3 y 4 muestran los resultados de la liberación de amlexanox de tres formulaciones diferentes cuando se analizan usando el dispositivo mostrado en las figuras 1 y 2.

La Fig. 5 muestra el comportamiento reológico de la formulación.

La Fig. 6 muestra el beneficio de un líquido pseudoplástico.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento se divulgan formulaciones para la prevención y tratamiento de trastornos de las membranas mucosas orales en seres humanos y animales. Las formulaciones líquidas u otras formulaciones son idealmente adecuadas para tratar enfermedades y trastornos que afectan a una amplia área de la superficie mucosa oral, pero también proporcionan la oportunidad de tratar lesiones pequeñas y localizadas especialmente en la cavidad oral. Las membranas mucosas que se pueden tratar con las composiciones descritas en la presente patente incluyen, entre otras, las de la cavidad oral, la cavidad nasal, los tractos gastrointestinal y respiratorio, la vagina y la vejiga urinaria. Las enfermedades inflamatorias, erosivas y/o ulcerosas que pueden tratarse mediante aplicación tópica de las composiciones descritas en la presente patente incluyen, entre otras, úlceras aftosas, síndrome de Behçet, penfigoide ampolloso, cistitis química o inducida por radiación, eritema multiforme, esofagitis, cistitis intersticial, mucositis, liquen plano oral, pénfigo y proctitis por radiación. En afecciones tales como úlceras aftosas, cistitis química o inducida por radiación, mucositis y proctitis por radiación, cuando se puede predecir el inicio de la afección inflamatoria, erosiva y/o ulcerosa (por ejemplo mediante sensaciones prodrómicas en el caso de las úlceras aftosas, y mediante el inicio de quimioterapia y/o radioterapia en el tratamiento del cáncer), las composiciones divulgadas en la presente invención podrían aplicarse antes de la formación de las lesiones, o al comienzo de la terapia, para prevenir o retrasar el inicio de las lesiones inflamatorias, erosivas y/o ulcerosas. Aunque un agente mucoprotector puede ser un mucoadherente solo, se prefiere una solución mucoadherente viscosa en particular cuando hay un agente farmacéutico presente para su transmisión selectiva a una diana mucosa.

Como se describirá más adelante en la sección de los ejemplos, una de las soluciones viscosas mucoadherentes descritas en el presente documento, una formulación constituida completamente por excipientes farmacéuticamente aceptados, demostraron un resultado sorprendente en un estudio clínico. Este estudio examinó el grado de mucositis en pacientes tratados con radioterapia para cáncer de cabeza y cuello. La media y la mediana de las puntuaciones de mucositis para pacientes que se enjuagan seis veces al día con una de las soluciones mucoadherentes viscosas de la presente invención durante la radioterapia (6-7 semanas), con o sin quimioterapia concomitante, fueron mucho menores que las puntuaciones para pacientes que no usaron este colutorio.

En la actualidad no existe una explicación completa de por qué las soluciones mucoadherentes viscosas de la presente invención sin un ingrediente farmacéutico activo conocido deberían proporcionar tal beneficio a los pacientes. Las siguientes se consideran posibilidades viables, pero esta invención no debe considerarse como limitantes de una cualquiera de estas posibilidades.

Una solución viscosa mucoadherente proporciona una capa sobre la superficie de la mucosa durante un periodo prolongado de tiempo y esto puede tener un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto hidratante o de barrera, de modo que limita el daño causado por la enfermedad en la superficie de la mucosa o las lesiones de la radiación ionizante y/o los agentes quimioterapéuticos. Por tanto, se ha considerado que podría esperarse que cualquier solución acuosa que esté formulada con excipientes no tóxicos y no irritantes y que proporcione una solución que sea tanto viscosa como mucoadherente proporcione un beneficio a los pacientes que sufren una enfermedad o trastorno de la mucosa.

Se sabe que los polímeros y oligómeros de carbohidratos polianiónicos pueden tener un efecto beneficioso en el tratamiento de trastornos mucosos. Por ejemplo, se sabe que el polisulfato de pentosano y el ácido hialurónico proporcionan beneficios a los pacientes con cistitis intersticial (Morales A, et al, Treatment of refractory interstitial cystitis, Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1996; 7 (4): 215-20). Es bastante posible que otros compuestos polianiónicos y policatiónicos, que sean carbohidratos, de origen natural o sintéticos, también pueden proporcionar beneficios en la prevención y el tratamiento de trastornos de la mucosa. Polímeros polianiónicos lineales y parcialmente reticulados están incluidos en la formulación usada en el producto que demuestra tener beneficios en el estudio clínico de mucositis descrito en los ejemplos.

Otros componentes de la formulación usados en el estudio clínico, alcohol bencílico, ácido cítrico, glicerina, polisorbato 60 y sacarina, solos o combinados entre sí y/ los demás excipientes de la formulación pueden tener un efecto beneficioso. Otros conservantes, humectantes, agentes emulsionantes, antioxidantes, agentes antimicrobianos, agentes solubilizantes y otros excipientes conocidos en la técnica en la formulación de productos farmacéuticos líquidos, solos o en combinación, también puede proporcionar, o potenciar, las propiedades

beneficiosas sobre las superficies mucosas cuando estén formulados para proporcionar una solución viscosa mucoadherente.

Las formulaciones viscosas mucoadherentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades y trastornos de la mucosa pueden formularse además con uno o más compuestos que se sabe que son farmacéuticamente activos. La adición de otros compuestos farmacéuticamente activos podría proporcionar más beneficios a los pacientes en la prevención y el tratamiento de trastornos de la mucosa. Ejemplos de compuestos farmacéuticamente activos que podrían incorporarse en las soluciones viscosas mucoadherentes se proporcionan más adelante en esta sección.

Las soluciones acuosas de compuestos farmacéuticamente activos son bien conocidos en la técnica como formulaciones de liberación de fármaco convenientes. Dichas formulaciones son más útiles para liberación oral, cuando la solución se traga, y el fármaco se presenta en el estómago y el tracto gastrointestinal en una forma que es propensa a la absorción rápida. Las soluciones acuosas también se usan para liberar fármacos en el tejido mucoso. En general, las soluciones acuosas usadas para liberar agentes farmacéuticos tienden a ser no viscosas y no mucoadherentes. Para la liberación oral, esta propiedad es indeseable, ya que minimiza la cantidad de fármaco que se conserva en la cavidad oral y el esófago al tiempo que se maximiza lo liberado en el estómago y el tracto gastrointestinal. Un fármaco preferido para el tratamiento de los trastornos mucocutáneos es el amlexanox.

Para el tratamiento tópico de las membranas mucosas, las soluciones acuosas de compuestos farmacéuticamente activos ofrecen la ventaja sobre otras formas farmacéuticas de que un amplia área de la mucosa pueda cubrirse fácilmente con la solución, que es beneficiosa si el área a tratar no es una única región pequeña. Asimismo, la mucosa a la que no se pueda acceder con facilidad se puede tratar usando soluciones acuosas de compuestos farmacéuticamente activos y sencillos procedimientos de aplicación. No obstante, las formulaciones que no son mucoadherentes y no viscosos son menos que ideales para la liberación de fármacos a las superficies mucosas. Dichas soluciones se eliminarán rápidamente del área que se va a tratar, por ejemplo porque el líquido fluye desde el lugar de la aplicación bajo la influencia de la gravedad y/o porque las secreciones naturales de las membranas mucosas portan la solución desde el sitio de aplicación.

La presente invención implica un hallazgo de que no la viscosidad elevada ni la mucoadhesión por sí solas confieren propiedades ideales. Un líquido viscoso pero no mucoadherente no se mantendrá en su lugar sobre la superficie mucosa. En vez de ello, una solución no mucoadherente se perderá fácilmente del punto de aplicación, por ejemplo por influencia de la gravedad y/o mediante movimientos naturales de la membrana y las estructuras de alrededor, y/o por el flujo de las secreciones naturales. En una formulación líquida acuosa que sea mucoadherente pero que tenga una viscosidad baja, sólo una capa fina del líquido que sea adyacente a la mucosa se podrá mantener en su lugar, pero la gran parte del líquido podría rápidamente fluir desde el punto de la aplicación por influencia de la gravedad y/o eliminarse fácilmente por acción de las secreciones naturales de las membranas mucosas. En una formulación líquida viscosa mucoadherente, el líquido se adherirá a la mucosa, mientras que la elevada viscosidad del líquido reducirá el ritmo de eliminación de la mayor parte del líquido del punto de aplicación. En algunos casos, un mucoadherente de baja viscosidad puede proporcionar un tratamiento eficaz. Un agente mucoadherente puede, por sí mismo, ser un inductor de viscosidad y, por tanto, servir a dos propósitos. Con el término "inductor de viscosidad" se quiere decir potenciación de la capa mucoadherente acuosa que se adhiere a las áreas de la mucosa.

Las formulaciones mucoadherentes son bien conocidas en la técnica. No obstante, las formulaciones conocidas destinadas a la liberación prolongada de fármacos en (o cerca de) el sitio de aplicación de una formulación mucoadherente son sólidos o semisólidos. Ejemplos de lo anterior incluyen comprimidos, polvos, pastillas y películas. Ejemplos de semisólidos mucoadherentes incluyen geles, pastas, pomadas y cremas. Se conocen pocos, si alguno, ejemplos en los que se use un líquido viscoso mucoadherente como sistema de liberación de fármacos.

Para la mayoría de los líquidos, la viscosidad permanece constante en una amplia gama de velocidades de cizalladura. Este fenómeno se conoce como viscosidad Newtoniana y los líquidos que exhiben esta propiedad se denominan líquidos Newtonianos. Los líquidos en los que la viscosidad varía con la velocidad de cizalladura se denominan no Newtonianos. Hay varios perfiles no Newtonianos conocidos. Uno de estos perfiles se denomina pseudoplástico y los líquidos que entran dentro de esta categoría demuestran una disminución de la viscosidad a medida que aumenta la velocidad de cizalladura. Las formulaciones de la presente invención son pseudoplásticas y muestran una disminución de la viscosidad a velocidades de cizalladura bajas. La pseudoplasticidad beneficia a la aplicación de las formulaciones de la presente invención en virtud del hecho de que la aplicación de cizalladura (por ejemplo, agitando el líquido en la boca) reduce la viscosidad de modo que permite que el líquido fluya y recubra la superficie de la mucosa con más facilidad. Una vez que se interrumpen las fuerzas de cizalladura, la viscosidad del líquido aumenta, según se requiera (en combinación con la mucoadhesión) para una prolongada unión a la superficie de la mucosa.

Las formulaciones divulgadas en el presente documento son líquidos viscosos, de flujo libre (es decir, no son geles) que son pseudoplásticos. La capacidad para fluir con libertad es deseable con el fin de recubrir fácilmente bien una región seleccionada o bien una zona amplia de la membrana mucosa afectada, y de recubrir las membranas mucosas no accesibles con facilidad a la simple aplicación. Las soluciones de la presente invención tendrán viscosidades de cizalladura cero en el intervalo de 0,1-2 Pa.s.

Las formulaciones líquidas estables, viscosas y mucoadherentes de la presente invención se pueden aplicar a las membranas mucosas orales para la liberación de compuestos farmacéuticamente activos en las membranas mucosas para la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades de estas membranas, o para la liberación de compuestos farmacéuticamente activos en la circulación sistémica mediante el paso a través de la membrana mucosa. El líquido se puede aplicar a, por ejemplo, las siguientes superficies mucosas: la cavidad oral, la cavidad nasal, los tractos gastrointestinal y respiratorio, la vagina y/o la vejiga urinaria. Las formulaciones contempladas también pueden aplicarse a otras membranas mucosas para la prevención y el tratamiento de trastornos y enfermedades. Se pueden usar muchos procedimientos conocidos en la técnica para la liberación de líquidos a los compartimentos corporales.

Para usar en el tratamiento de trastornos y enfermedades de la cavidad oral, las formulaciones líquidas estables, viscosas y mucoadherentes preferidas divulgadas en el presente documento se pueden tomar por boca y distribuir por toda la cavidad oral mediante acción de agitación o mediante la adopción por el paciente de un lento movimiento circular con la cabeza. El exceso de solución puede tragarse o expulsarse.

5 Para el tratamiento de trastornos y enfermedades del esófago, las formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes estables descritas en el presente documento se pueden tragar con un contacto mínimo de la cavidad oral o administrarse mediante sonda o mediante pulverización del líquido en la garganta.

10 Para el tratamiento de trastornos y enfermedades de la cavidad nasal, las formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes estables contempladas en el presente documento se pueden liberar como gotas o mediante pulverización del líquido en la nariz.

Para el tratamiento de trastornos y enfermedades de la vejiga urinaria, las formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes estables descritas en el presente documento se pueden liberar mediante administración intravesical.

15 Para el tratamiento de trastornos y enfermedades del recto y del tracto gastrointestinal inferior, las formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes estables descritas en el presente documento se pueden administrar mediante catéter o enema.

Otros procedimientos para aplicar las formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes estables divulgadas en el presente documento a los tejidos mucosos son conocidos por los expertos en la técnica.

20 Los compuestos farmacéuticamente activos que se pueden formular con las formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes contempladas en el presente documento, bien para el tratamiento tópico de una mucosa o para la transferencia al ingrediente farmacéuticamente activo a la circulación sistémica pueden incluir, solos o en combinación, uno o más de las siguientes clases de fármacos: compuestos antialérgicos, agentes analgésicos antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, esteroides anabólicos, analgésicos, antihistamínicos, anestésicos locales, bactericidas y desinfectantes, vasoconstrictores, hemostáticos, agentes quimioterapéuticos, antibióticos, queratolíticos, agentes cauterizantes y fármacos antivirales. Otras clases de agentes farmacéuticamente activos también se pueden formular con las formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes descritas en el presente documento.

30 Ejemplos de agentes analgésicos antiinflamatorios incluyen paracetamol, salicilato de metilo, salicilato de monoglicol, ácido acetilsalicílico, ácido mefenámico, ácido flufenámico, indometacina, diclofenaco, alclofenaco, diclofenaco sódico, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, pranoprofeno, fenoprofeon, sulindac, fenclofenaco, clidanaco, flurbiprofeno, fentiazac, bufexarnac, piroxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, clofezona, pentazocina, mepirizol, tiaramida clorhidrato, etc.

35 Ejemplos de agentes antiinflamatorios esteroideos incluyen hidrocortisona, prednisolona, dexametasona, triamcinolona acetónido, fluocinolona acetónido, acetato de hidrocortisona, acetato de prednisolona, metilprednisolona, acetato de dexametasona, betametasona, valerato de betametasona, flumetasona, fluorometolona, dipropionato de beclometasona, etc.

Ejemplos de esteroides anabólicos incluyen testosterona y oxandrolona.

40 Ejemplos de antihistamínicos incluyen difenhidramina clorhidrato, salicilato de difenhidramina, difenhidramina, clorfeniramina clorhidrato, maleato de clorfeniramina, isotipendilo clorhidrato, tripeleenammina clorhidrato, prometazina clorhidrato, metdilazina clorhidrato, etc.

Ejemplos de anestésicos locales incluyen dibucaína clorhidrato, dibucaína, lidocaína clorhidrato, lidocaína, benzocaína, éster de 2-(dietilamino)etílico de ácido p-butilaminobenzoico clorhidrato, procaína clorhidrato, tetracaína, tetracaína clorhidrato, cloroprocaína clorhidrato, oxiprocaína clorhidrato, mepivacaína, cocaína clorhidrato, piperocaína clorhidrato, diclonina, diclonina clorhidrato, etc.

45 Ejemplos de bactericidas y desinfectantes incluyen timerosal, fenol, timol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorhexidina, povidona yodada, cloruro de cetilpiridinio, eugenol, bromuro de trimetiamonio, etc

Ejemplos de vasoconstrictores incluyen nitrato de naftazolina, tetrahidrazolina clorhidrato, oximetazolina clorhidrato, fenilefrina clorhidrato, tranazolina clorhidrato etc.

50 Ejemplos de hemostáticos incluyen trombina, fitonadiona, sulfato de protamina, ácido aminocaproico, ácido tranexámico, carbazocromo, sulfonato de carbaxocromo sódico, rutina, hesperidina etc.

Ejemplos de fármacos quimioterapéuticos incluyen sulfamina, sulfatiazol, sulfadiazina, homosulfamina, sulfisoxazol, sulfisomidina, sulfametizol, nitrofurazona, taxanos, compuestos de platino, inhibidores de la topoisomerasa I y antraciclina.

55 Ejemplos de antibióticos incluyen penicilina, meticilina, oxacilina, cefalotina, cefalordina, eritromicina, lincomicina, tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, cloramfenicol, kanamicina, estreptomina, gentamicina, bacitracina, cicloserina, y clindamicina,

Ejemplos de queratolíticos incluyen ácido salicílico, resina de podofilo, podolifox y cantaridina. Ejemplos de agentes cauterizantes incluyen los ácidos cloroacéticos y el nitrato de plata.

Ejemplos de fármacos antivirales incluyen inhibidores de la proteasa, inhibidores de la timidina quinasa, inhibidores de la síntesis de azúcar o de glicoproteínas, inhibidores de la síntesis de proteínas estructurales, inhibidores de la unión y la adsorción y análogos nucleosídicos tales como aciclovir, penciclovir, valaciclovir y ganciclovir.

5 Ejemplos de compuestos antialérgicos incluyen alopatacina, astemizol, cromolin, fenpiprano, repirinast, tranilast, traxanox, etc.

La cantidad de compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) a usar depende de la fuerza del tratamiento deseado, aunque, preferentemente, el componente farmacéutico comprende del 0,001 al 30 % en peso de la formulación y, más preferentemente, entre el 0,005 y el 20 % en peso.

10 Además de los requisitos preferidos de mucoadhesión y viscosidad tal y como se ha descrito en lo que antecede, es importante para usar la formulación para la prevención y el tratamiento de enfermedades y trastornos de la mucosa y para el uso de la formulación como vehículo de liberación de fármaco que la solución líquida sea estable, de modo que se pueda almacenar a temperaturas ambientes durante muchos meses o años, incluso cuando se someta a breves periodos de temperaturas elevadas o reducidas, sin que se produzca degradación física o química de la formulación. Normalmente, es deseable formular el producto sin usar ningún disolvente orgánico, cuya presencia podría irritar las lesiones de la mucosa que se estén tratando. Además, es deseable formular la solución mucoadherente viscosa usando únicamente excipientes aceptados como seguros por todas las principales autoridades farmacéuticas reguladoras.

La siguiente lista proporciona ejemplos de componentes de las formulaciones mucoadherentes, viscosas y estables descritas en el presente documento:

20 Un polímero policatiónico o polianiónico lineal o reticulado del que se pueda ya saber, o no, que proporciona mucoadhesión. Tales polímeros incluyen (entre otros) ácido poliacrílico, un homopolímero reticulado basado en ácido acrílico, un copolímero reticulado basado en ácido acrílico, carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, sulfato de dextrano, sulfato de dermatán y ácido hialurónico. Otros polímeros mucoadherentes son bien conocidos para los expertos en la técnica. Las formulaciones mucoadherentes viscosas contempladas en el presente documento pueden contener un único componente mucoadherente, o mezclas de los mismos. Los polímeros mucoadherentes preferidos son homopolímeros y copolímeros reticulados con base de ácido acrílico, especialmente los polímeros Carbopol y Noveon suministrados por B. F. Goodrich; el más preferido es Carbopol 971P.

25 La potenciación de la viscosidad es proporcionada por uno o más de los polímeros mucoadherentes mencionados en lo que antecede, solos o en combinación con agar, bentonita, glicerina, povidona, caolín y/o tragacanto. El más preferido es Carbopol 971P en combinación con glicerina.

30 El pH de la solución se ajusta al pH deseado final con cualquiera de los ácidos o bases farmacéuticamente aceptados. Los más preferidos son hidróxido sódico o potásico, ácido fosfórico o ácido cítrico. Se prefiere un pH final de 6,5 a 8,5.

35 Para prevenir el crecimiento microbiano en la formulación durante el almacenamiento, es deseable incluir un conservante. Entre los conservantes conocidos en la técnica se incluyen alcohol bencílico, sales benzoato, fenoxietanol, metilparabén y propilparabén. El alcohol bencílico es el conservante más preferido.

Es deseable un humectante para proporcionar a las aplicaciones orales una sensación agradable en la boca. Entre los humectantes conocidos en la técnica se incluyen colesterol, ácidos grasos, glicerina, ácido láurico, estearato magnésico, pentaeritritol y propilenglicol. Se prefiere la glicerina.

40 Podría ser necesario un agente emulsionante para, por ejemplo, garantizar la completa disolución de todos los excipientes, especialmente los componentes hidrófobos tales como alcohol bencílico. En la técnica se conocen muchos emulsionantes. El emulsionante preferido es polisorbato 60.

45 Para las aplicaciones orales puede ser deseable añadir un agente aromatizante y/o edulcorante farmacéuticamente aceptable. Compuestos tales como sacarina, glicerina, jarabe simple y sorbitol son útiles entre los edulcorantes. Se prefiere sacarina.

50 Puede ser deseable incluir otros ingredientes; por ejemplo un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, un agente tampón, un antioxidante, un agente antimicrobiano y/o un agente colorante. La formulación exacta de los ingredientes anteriores, y el procedimiento de fabricación, serán evidentes para los expertos en la técnica. Una serie de textos proporcionan ayuda en el diseño y fabricación de formulaciones farmacéuticas, incluidos Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company Co., Easton, PA, y Pharmaceutical dosage forms and drug delivery, Ansel y col., 1995, William y Wilkins, Malvern, PA.

55 Se ha desarrollado un modelo *in vitro* para demostrar la liberación potenciada de ingredientes farmacéuticos activos en la superficie de las membranas mucosas. En el ejemplo siguiente se usó amlexanox como compuesto de prueba. En referencia a la Fig. 1 y la Fig. 1a hay dos bloques de policarbonato transparente idénticos 7 que son 1,2 cm x 4,7 cm x 11,5 cm que tienen una ranura plana en el fondo de 0,2 cm x 1,0 cm x 10,1cm. Cada extremo opuesto de la ranura plana en el fondo tiene un puerto de 10/32" 1-4 para conectar los tubos para el flujo de saliva artificial y/o añadir las soluciones de la muestra. Se separan los dos bloques de policarbonato transparente idénticos es una membrana de diálisis Spectra/Por 4 6 que tiene una capa de lámina de junta Gore-Tex® GR 6 en ambos lados para prevenir las fugas. Las dos mitades idénticas de policarbonato 7 están unidas para formar una celda de flujo estanca con seis pernos y seis tornillos mariposa 8.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de composición mucoadherente, acuosa y viscosa

- 5 Se formuló una solución acuosa, mucoadherente y viscosa mediante la adición a agua de Carbopol® 971P NF usando un aparato de mezcla adecuado (mezclador Master Servodyne® con pala alta de elevación con rotación a 200-300 rpm), dando una solución transparente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico con agitación, dando un gel transparente. Con agitación, se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico, ácido cítrico, sacarina sódica, ácido fosfórico y glicerina dando una solución transparente. Con agitación se añadió una solución de alcohol bencílico y polisorbato 60 dando una solución transparente. El pH se ajustó a 7,0-7,8 con una solución acuosa de ácido fosfórico. El producto resultante se mezcló además durante 30 minutos.

La formulación del producto se expone más adelante en la Tabla 1:

Tabla 1

Ingredientes	Porcentaje en peso
Agua purificada	90,68
Hidróxido potásico al 10 %	aprox. 4,6
Alcohol bencílico	1,50
Polisorbato 60	0,05
Carbopol® 971P	0,35
Acido fosfórico 0,5 %	aprox., 5,7
Acido cítrico	0,05
Sacarina sódica	0,40
Glicerina	5,00
Sabor a naranja natural	0,05

10

Ejemplo 2. Preparación de composición acuosa, viscosa mucoadherente que contiene amlexanox

El procedimiento expuesto en el ejemplo 1 se siguió para proporcionar una composición acuosa mucoadherente viscosa de la fórmula siguiente mostrada en la tabla 2.

Tabla 2

Ingredientes	Porcentaje en peso
Agua purificada	91,21
Hidróxido potásico	0,60
Alcohol bencílico	1,54
Polisorbato 60	0,05
Carbopol® 971P	0,35
Acido fosfórico	0,13
Acido cítrico	0,05
Sacarina sódica	0,40
Amlexanox	0,50
Glicerina	5,24

15

Ejemplo 3. Ensayo de cromatografía líquida de alto rendimiento para el amlexanox

Se usaron los siguientes parámetros de HPLC al realizar un ensayo de amlexanox: Phenomenex, Prodigy, 5 Φm ODS (2), 150 mm x 4,6 mm

Fase móvil: 25 % de THF/75 % de tampón fosfato 10 mM, pH 8,0

20 Caudal: 1.0 ml/min

Volumen de inyección: 10 Φl

Detector: UV a 244 nm

Ejemplo 4. Demostración de la liberación de fármaco de formulaciones líquidas en un modelo *in vitro* de una superficie mucosa.

5 En referencia a la Fig. 2, el dispositivo descrito en la Fig. 1 se une a bombas CL 2-3 usando férulas de 10/32" y tubos de HPLC de diámetro grande. Una mitad del bloque de policarbonato 7 tiene un reservorio 1 que proporciona un flujo continuo de saliva artificial a través de la membrana de diálisis Spectra/Por4 6 y eluye en un vaso de 19 ml 8. La mitad opuesta del bloque de policarbonato 7 está conectada a una bomba LC 3 que tiene un reservorio 4 de saliva artificial que recircula de forma constante a través de la membrana de diálisis 6.

10 En experimentos separados, la composición del ejemplo 8 se comparó con dos formulaciones acuosas de amlexanox que eran mucoadherentes pero no viscosas y viscosas pero no mucoadherentes, para demostrar que ambas propiedades son necesarias para una liberación óptima del fármaco desde una formulación líquida de flujo libre.

15 2.9-3,1 ml de la formulación acuosa de amlexanox se aplica a la membrana de diálisis del sistema *in Vitro* y el flujo de saliva artificial se inicia a una velocidad de 1,0 ml/min. Se extrajeron muestras en ml de los reservorios 4 y 6 y se analizaron las muestras para determinar el contenido en amlexanox usando el ensayo HPLC descrito en el Ejemplo 3.

20 Los resultados de este estudio se muestran en las Figuras 3 y 4. Como se puede ver en la Figura 3 se elimina mediante lavado mucho menos amlexanox en la simulación del flujo de saliva en el caso de la solución viscosa mucoadherente en comparación con las otras dos formulaciones. Como resultado se libera mucho más amlexanox (los datos indican una diferencia por diez) en la membrana y se transporta al vaso receptor en el caso de la solución viscosa mucoadherente en comparación con las otras dos formulaciones (mostradas en la figura 4).

Ejemplo 5- Estudio de estabilidad

25 La composición del ejemplo 2 se sometió a un estudio de estabilidad. La solución transparente se envasó en frascos de vidrio transparente, que se sellaron con tapas de rosca blancas equipadas con revestimiento de teflón. Los frascos se dividieron en dos grupos. Un grupo se almacenó en una cámara de estabilidad fijada a 25°C / humedad relativa del 60 %, mientras que el segundo grupo se almacenó a 40°C / humedad relativa del 75 %. Los frascos se examinaron a los 0, 1, 2, 3 y 6 meses para el aspecto físico (claridad de la solución), integridad del envase, contenidos de amlexanox y de alcohol bencílico, pH y viscosidad. En todo momento en ambas condiciones no se observaron cambios físicos ni químicos.

30 **Ejemplo 6. Estudio de reología**

35 Se usó un viscosímetro de Brookfield para determinar el comportamiento reológico del colutorio a 37 ± 1 °C. Se generó un reograma incrementando de forma progresiva las RPM, de 0,3 a 60 RPM (curva superior) registrando el % de par tras cada lectura estabilizada. A la curva superior le siguió de inmediato una curva inferior, de 60 RPM a 0,3 RPM. Se calcula la viscosidad a cada RPM y, a continuación, se determina la tensión mediante multiplicación de la viscosidad por las RPM. El perfil reológico se generó mediante la representación gráfica de la tensión (p. ej. F/A) en el eje x y las RPM (p, ej., la velocidad de cizalladura) en el eje y, y este resultado se presenta en la figura 5.

El colutorio es claramente pseudoplástico, aunque no presente ninguna histéresis. Este sistema de dilución por corte tiene una viscosidad aparente que supera los 10 Pa.s a la velocidad de cizalladura menor, pero desciende a aproximadamente 0,322 Pa.s a 60 RPM, la velocidad de cizalladura más elevada empleada.

40 **Ejemplo 7. Estudio clínico**

45 Se realizó un estudio clínico en pacientes de 18 años de edad o mayores con un diagnóstico documentado histológicamente de cáncer de cabeza y cuello y un KPS de al menos el 60 %, que recibieron una dosis de radiación de al menos 60 Gy en 6-7 semanas con campos de radiación que incluyen al menos un 40 % de la mucosa oral. Los pacientes que estaban recibiendo quimioterapia concomitante también se incluyeron en el estudio. Los pacientes se enjuagaron usando la solución del ejemplo 1 6 veces al día (5 ml cada vez) durante todo el tratamiento de radiación (6-7 semanas), comenzando el primer día de radioterapia. Una medición objetiva del grado de mucositis (la "Escala de Sonis", descrita en Cancer, 1999, 85(10) 2103-13) se realizó tres veces a la semana durante el estudio. En la tabla 3 se muestra la media y la mediana de las puntuaciones de los pacientes los días 14, 28 y 39. Estos datos se obtuvieron de 12 sujetos. Se proporcionan datos históricos (puntuaciones de mucositis en la escala de Sonis para una población similar de pacientes, 17 pacientes en total, sometidos a un tratamiento similar para el cáncer de cabeza y cuello) para comparación.

Tabla 3

Mediana			
	Día 14	Día 28	Día 39
Sin tratamiento	0,88	1,50	1,70
Enjuague (ejemplo 1)	0,87	0,44	0,39

Media			
	Día 14	Día 28	Día 39
Sin tratamiento	1,01	1,50	1,62
Enjuague (ejemplo 1)	0,44	0,81	0,85

Estos resultados claramente muestran los efectos mucoprotectores.

5 Una conclusión en este documento es que el vehículo del colutorio estimula la cicatrización de las llagas en la cavidad oral debido al depósito de un polímero bioadhesivo (es decir, Carbopol 971P) y la acción protectora resultante. La secuencia de las etapas asociadas con este procedimiento y algunas características importantes del producto se representan en la figura 6.

10 Cuando el vehículo seudoplástico de dilución por corte circula mecánicamente dentro de la cavidad oral durante el proceso de enjuagado, la viscosidad disminuye. Esto permite la distribución eficaz del líquido y debido a que es de naturaleza acuosa con una elevada energía superficial, se mezcla fácilmente con el fluido endógeno en la superficie del tejido. En la medida en la que una interacción polímero-sustrato es importante para la cicatrización, la baja viscosidad permite la difusión del polímero bioadhesivo a la superficie del tejido. Cuando la agitación mecánica cesa, existe un rápido incremento de la viscosidad, lo que esencialmente crea un gel protector. Este gel proporciona protección física del contacto directo con irritantes. Asimismo, el Carbopol 971P tiene una microviscosidad esencialmente igual a su macroviscosidad y ello impide la difusión o el movimiento de moléculas pequeñas o microorganismos a través del gel hacia la superficie del tejido.

15 Para que el sistema vehicular del colutorio sea lo más eficaz, el siguiente sistema necesita poseer las características siguientes:

Comportamiento seudoplástico no tixotrópico

Viscosidad inicial adecuada del colutorio en condiciones de agitación en la boca

20 Viscosidad diluida adecuada en condiciones de agitación en la boca

Viscosidad diluida adecuada sin agitación en la boca

Asimismo, la estructura de gel resultante puede ser importante o el presente producto es, de hecho, eficaz en la estimulación de la cicatrización, posee un favorable, y quizás único, conjunto de estas características.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición líquida pseudoplástica no tixotrópica para usar en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mucocutáneo oral y tiene una viscosidad de cizalladura cero de $100 \cdot 10^{-3}$ Pa.s (100 centipoises) a $20.000 \cdot 10^{-3}$ Pa.s (20.000 centipoises) a 37 ± 1 °C, comprendiendo la composición del 0,1 al 3,0 % en peso/peso de un polímero de alto peso molecular de ácido acrílico reticulado con éteres de alilo de pentaeritritol (Carbopol 971 P®) en una solución acuosa y uno o más fármacos terapéutica o profilácticamente activos.
2. La composición líquida pseudoplástica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende uno o más agentes inductores de viscosidad.
- 10 3. La composición líquida pseudoplástica para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente o los agentes inductores de viscosidad se selecciona/onan del grupo que consiste en agar, bentonita, glicerina, povidona, caolín y tragacanto.
- 15 4. La composición líquida pseudoplástica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el trastorno mucocutáneo es mucositis, enfermedad de Behcet, úlcera aftosa, penfigoide ampolloso, cistitis química, cistitis por radiación, eritema multiforme, esofagitis, cistitis intersticial, liquen plano oral, pénfigo, proctitis por radiación o colitis ulcerosa.
- 20 5. La composición líquida pseudoplástica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el fármaco terapéutica o profilácticamente activo para un trastorno mucocutáneo se selecciona del grupo que consiste en compuestos antialérgicos, agentes analgésicos antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, esteroides anabólicos, analgésicos, antihistamínicos, anestésicos locales, bactericidas y desinfectantes, vasoconstrictores, hemostáticos, agentes quimioterapéuticos, antibióticos, queratolíticos, agentes cauterizantes y fármacos antivirales.
6. La composición líquida pseudoplástica para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en la que el trastorno mucocutáneo es un trastorno mucocutáneo oral.

FIG. 1

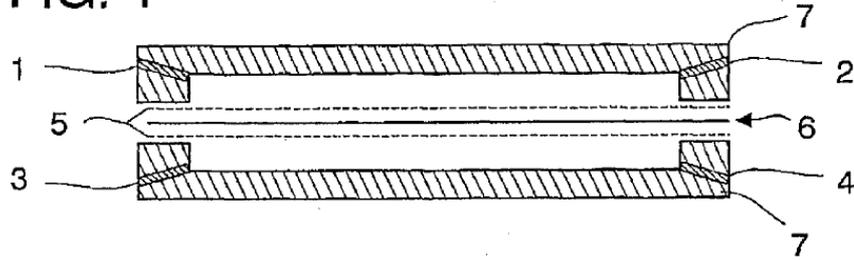


FIG. 1A

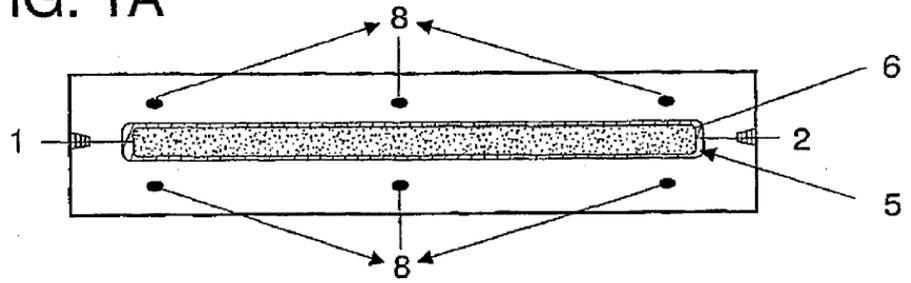


FIG. 2

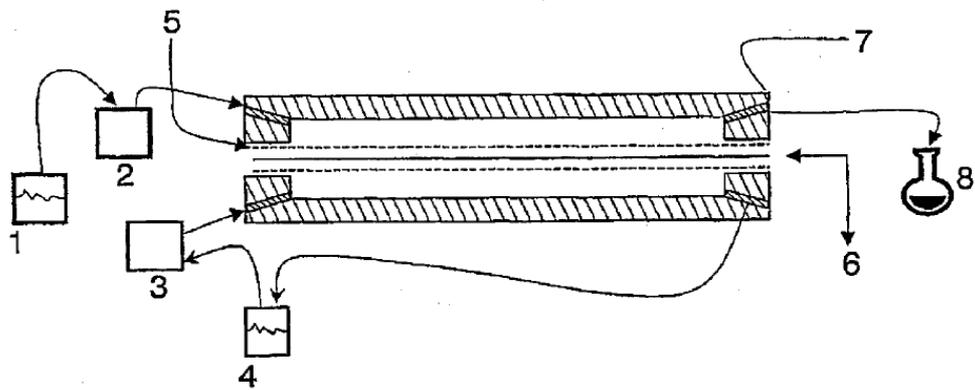
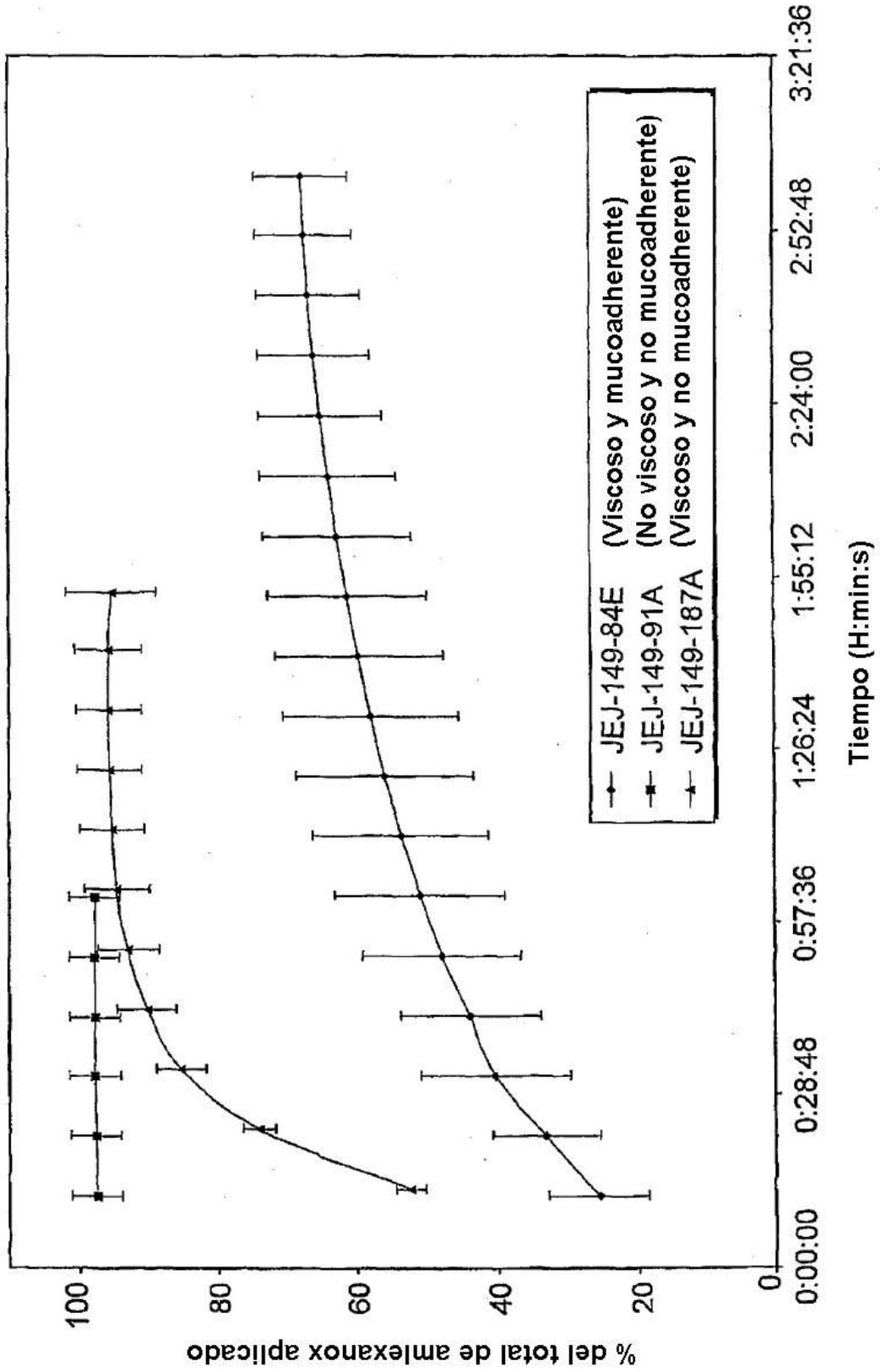
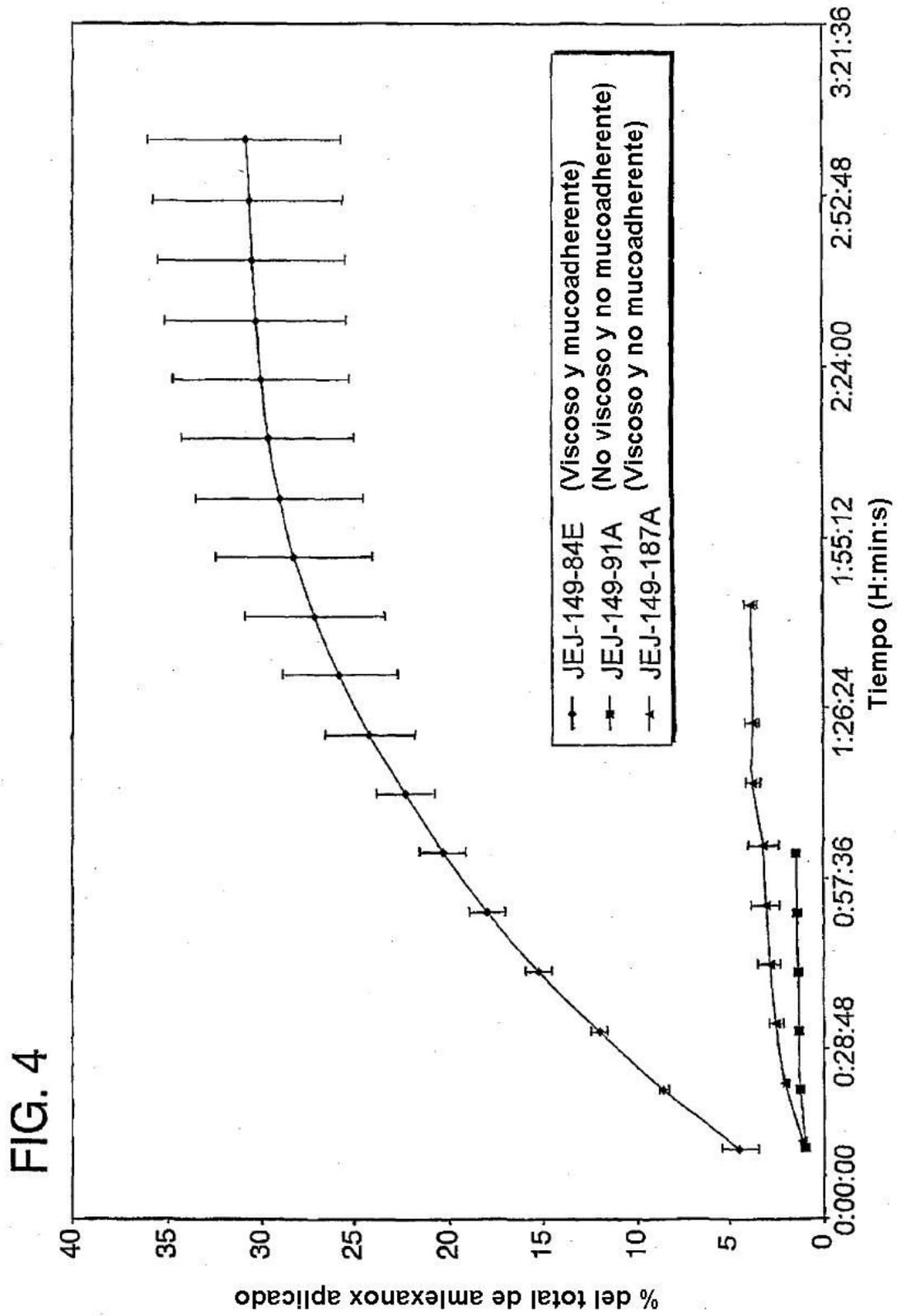


FIG. 3





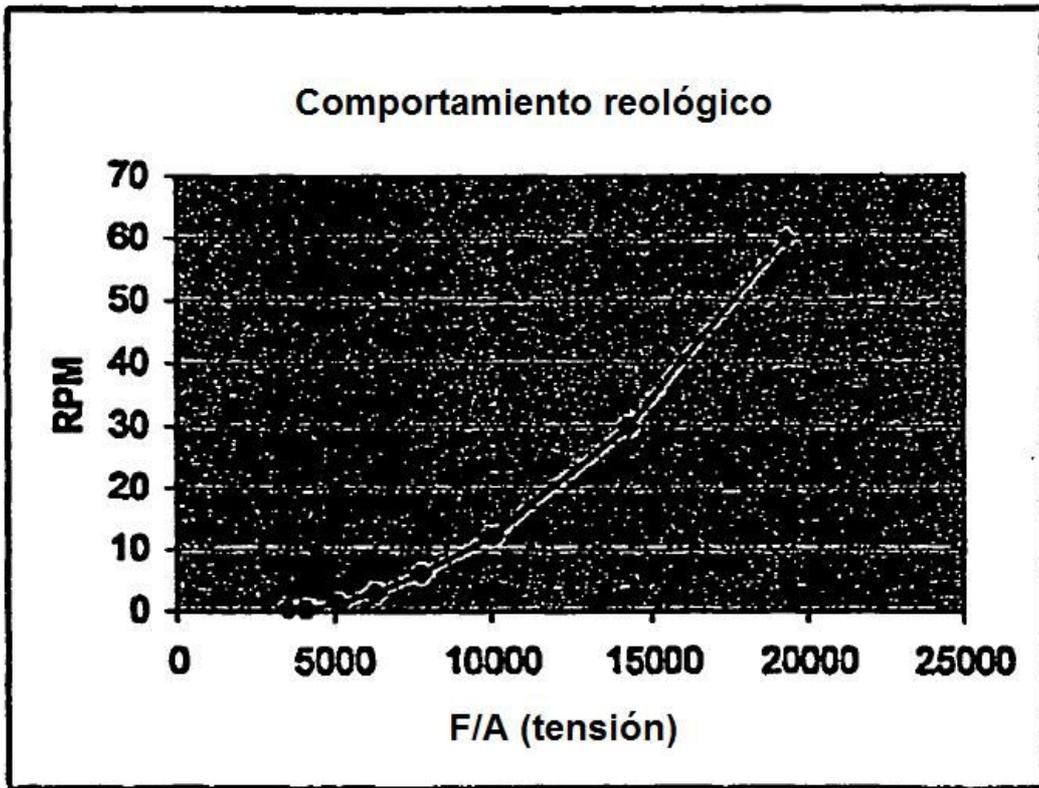


FIG. 5

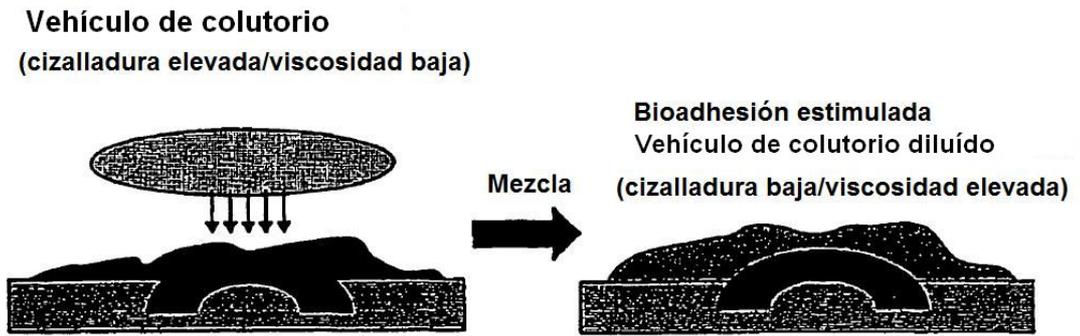


FIG. 6