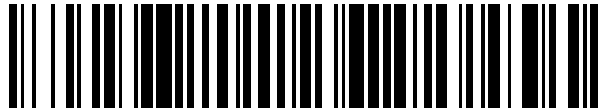


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 585**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 31/215** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61P 1/02** (2006.01)  
**A61K 36/888** (2006.01)  
**A61K 31/573** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61K 31/704** (2006.01)  
**A61K 36/484** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2007 E 07755339 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2012768**

54 Título: **Pastilla para chupar para adhesión oral, cóncava y desgastable**

30 Prioridad:

**13.04.2006 US 792121 P**

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

**23.02.2015**

73 Titular/es:

**ORAHEALTH CORPORATION (100.0%)  
13434 SE 27TH PLACE  
BELLEVUE WA 98005, US**

72 Inventor/es:

**HALEY, JEFFREY T.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 529 585 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**

Pastilla para chupar para adhesión oral, cóncava y desgastable

5 **ANTECEDENTES**

Se han desarrollado parches orales para administrar una medicación en la boca a lo largo del tiempo para el tratamiento de problemas de salud en la boca o garganta.

10 Como se usa en el presente documento, el término "parche" no incluye preparaciones que se mueven por la boca en lugar de adherirse a un sitio, tales como pastillas para la tos o pastillas para la garganta, y, por tanto, no retienen una concentración alta de medicación liberada en el punto deseado. Este tampoco incluye preparaciones que no se mantienen unidas como un único elemento cuando se mantienen en la boca, tales como preparaciones de polvo, líquido, pasta, gel líquido viscoso, o un comprimido o pastilla para chupar que se deshace en un polvo o pasta cuando se mastica o se encuentra en la saliva. A la inversa, este incluye una preparación adherente formada de un hidrocólide que se mantiene unido como un único elemento cuando se mantiene en la boca, tal como el parche oral soluble adherente dado a conocer por el mismo inventor en la solicitud de patente de EE. UU. con número de serie 10/287,843 presentada el 5 de noviembre de 2002 (documento WO 2004/043351) y la solicitud de patente de EE. UU. US 2004/156930.

20 Las diferencias más significativas entre el parche oral, como se usa en el presente documento, y otras formas de preparaciones medicinales es que un parche oral está diseñado para liberar medicación en la boca durante un periodo relativamente largo de tiempo, tal como 30 minutos o más, y ser adherente para quedarse en un sitio de modo que la medicación pueda alcanzar concentraciones altas junto al parche, y permanecer en la boca como un único elemento que no se propagará para estar en una pluralidad de localizaciones en la boca en un mismo momento.

**SUMARIO DE LA INVENCION**

30 Mediante ensayos, el inventor ha descubierto que situar directamente ácido glicirretínico ("GTA"), que se puede extraer a partir de regaliz (gliciriza), en un parche oral adhesivo para el tratamiento de úlceras de la boca comunes (también llamadas llagas por prótesis dental, llagas bucales y úlceras aftosas) es eficaz para aliviar el dolor y acelerar la cicatrización. Así la presente invención proporciona una pastilla para chupar para adhesión oral, cóncava y desgastable de acuerdo con las reivindicaciones. Se describen las realizaciones preferentes en las reivindicaciones dependientes.

35 Cuando la pastilla para chupar para adhesión oral se adhiere a los dientes, aparato de ortodoncia o una llaga bucal durante más de 15 minutos, el dolor de la llaga bucal se reduce significativamente y no hay entumecimiento en los tejidos circundantes. El alivio del dolor continúa mientras se come durante lo suficiente como para completar una comida con dolor reducido. El parche con p. ej. GTA también acelera la cicatrización.

40 La base de GTA se puede usar en el parche oral. No obstante, para niveles más altos de absorción en tejidos locales y, por tanto, mayor eficacia para el nivel de fármaco usado (para minimizar los riesgos de efectos secundarios) se prefiere usar una sal de extracto de regaliz de glicirretínico que sea soluble en agua a las temperaturas de la boca humana (extracto de glicirretínico soluble "SGE"). El SGE comprende un grupo de sales químicas de ácido glicirretínico que son solubles en agua a temperaturas de la boca humana, incluyendo sal de potasio de ácido glicirretínico y otras sales de metal alcalino de ácido glicirretínico.

45 En un aspecto, la invención es un procedimiento para tratar llagas bucales proporcionando parches que, cuando se exponen a la saliva en una boca humana, liberan p. ej. GTA durante más de 30 minutos, y enseñar a las personas a mantener los parches en sus bocas sobre o cerca de la llaga bucal durante al menos 2 o más horas al día. El parche puede incluir un ingrediente aglutinante para mantener y liberar la medicación.

50 Los ingredientes aglutinantes pueden ser una combinación de gomas que se disuelven en la saliva, tales como goma de acacia (goma arábiga), carragenina, goma xantana, goma de konjac, agar, o goma de algarroba y fibras de alimentos que no se disuelven. Si los aglutinantes son goma xantana, goma de konjac, y fibra de celulosa, las formulaciones en peso seco eficaces tienen entre el 1 % y el 10 % de SGE, tal como sal de potasio de GTA, entre el 20 % y el 55 % de gelatina de calidad alimentaria, y entre el 20 % y el 75 % de otros aglutinantes. Otra fórmula eficaz tiene el 2-4 % de SGE con aproximadamente el 5-7 % de benzocaína y el 50-93 % de gelatina, con goma arábiga añadida en un lado pretendiendo ser más adherente.

60 **BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO**

La Figura 1a muestra una vista lateral de un parche oral que se disuelve por completo (se desgasta).

La Figura 1b muestra una vista en planta del mismo parche oral.

65 La Figura 2 muestra un recubrimiento de parche oral en capas que cubre una llaga bucal.

La Figura 3 muestra un parche oral abovedado con una concavidad hecha prensando polvos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 La Figura 1 muestra un parche oral adhesivo que se disuelve por completo (más precisamente, se desgasta a medida que las moléculas se vuelven hidratadas). En la boca, tiene una impresión y textura como de gominolas duras. Está hecho con hidrocoloides que se disuelven lentamente de modo que típicamente persiste en la boca durante al menos de una a seis horas. El parche se puede formar en la forma de un comprimido o una pastilla o una oblea o cualquier otra forma deseada. Una forma preferente para adherirse a un diente o aparato que han provocado una herida que se ha vuelto o es probable que se vuelva una úlcera es una bóveda cóncava, es decir, convexa en un lado y cóncava en el otro lado. Se muestra un ejemplo en sección transversal en la Figura 3. La concavidad puede ser una concavidad leve. Un tamaño preferente para dicha una bóveda cóncava hecha prensando polvos es nueve milímetros de diámetro, con de 0,5 a 1,5 milímetros para la profundidad de la concavidad. Para adherirse a un corchete de aparato de ortodoncia, dicha una concavidad permite un mayor contacto con el corchete y alambres para una mejor adhesión. Para adherirse a un diente, la concavidad permite que el parche se adhiera a una superficie del diente convexa en la periferia del parche con múltiples zonas de contacto en lugar de con esencialmente una única zona de contacto cerca del centro de una superficie del parche plana o convexa.

20 Una descripción detallada de un parche depositado y de cómo hacerlo se dan a conocer por el mismo inventor en la solicitud de patente de EE. UU. con número de serie 10/287,843 presentada el 5 de noviembre de 2002 y publicada por la Oficina de Patentes de EE. UU. Una descripción detallada de un parche de polvos prensados hecho con hidrocoloides mucoadhesivos prensados en dos capas, una bastante adhesiva, titulada "Xylitol troches and methods of use", se da a conocer por el mismo inventor en la solicitud de patente de EE. UU. con número de serie 60/879846 presentada el 11 de enero de 2007.

25 Para provocar que el parche se disuelva (desgaste) muy lentamente en la saliva, se incorpora un aglutinante que se disuelve lentamente en la saliva. Los aglutinantes que se han probado y se ha encontrado que funcionan bien incluyen gelatina, carragenina (preferentemente kappa), goma xantana, goma de konjac, agar, goma arábiga y pectina. Otras gomas similares a las enumeradas, tales como goma de algarroba, que tiene propiedades similares a la goma de konjac, y goma guar también deberían funcionar.

30 Además de provocar que el parche se desgaste muy lentamente en la boca, el aglutinante también regula cualesquiera sabores fuertes prolongando durante un largo periodo de tiempo la liberación de este sabor. Por consiguiente, no se requieren edulcorantes y otros productos que enmascaren sabores fuertes, aunque algunos usuarios prefieren una pequeña cantidad de edulcorante y algunos también prefieren la adición de otros sabores.

35 Un procedimiento de fabricación de los parches de la Figura 1 es usar un equipo de fabricación de pastillas de goma, lanzar en chorro una mezcla hidratada calentada por encima de la temperatura de fusión del gel mediante inyectores sobre una lámina de plástico o molde, permitir que los parches se enfríen y gelifiquen, y secar los parches. Los parches se secan preferentemente hasta que el nivel de actividad del agua es más bajo de 0,8 de modo que los parches no desarrollan moho u otros organismos. Los parches se envasan con cierre hermético para impedir la absorción de humedad del aire. Los parches resultantes son de al menos 5 mm en cada uno de al menos dos dimensiones, preferentemente de 8-18 mm.

45 La mezcla se puede depositar como un conjunto de pastillas calientes viscosas sobre una lámina de plástico o papel revestido a temperatura alta. Se permite que las pastillas se enfríen y entonces las láminas de plástico o papel revestido con las pastillas sobre las ellas se secan en una cámara de secado. El producto se vende todavía adherido al plástico o papel y el usuario arranca el plástico o papel.

50 La Figura 2 muestra un parche oral bicapa que comprende una capa permeable 1 y una capa externa lisa no permeable 2. El parche oral está cubriendo la llaga bucal 3 en una mandíbula humana 4. La capa externa 2 es preferentemente lisa para minimizar el desprendimiento del parche. La medicación se mantiene en la capa permeable 1 bien usando una medicación líquida de viscosidad alta que se exuda lentamente fuera de la capa o uniendo la medicación a la capa con aglutinantes que se disuelven lentamente, tales como cualesquiera de las gomas descritas anteriormente, incluyendo gelatina. Un tamaño preferente para el parche es 18 milímetros, y una o ambas capas del parche pueden incluir un pigmento rojo para darle un color semejante al interior de la boca.

De forma alternativa, se puede usar cualquiera de los demás parches orales conocidos en la técnica, tales como parches hechos calentando una mezcla de termogeles, extruyendo una lámina plana y troquelando con molde.

60 Para un parche oral hecho mediante un procedimiento de prensado de comprimidos, el tamaño preferente es aproximadamente de 100 a 150 miligramos para un peso total de comprimido.

65 El ácido glicirretínico (GTA) es un mero componente del ácido glicirrónico, que es la parte negativa de la sal de glicirricina, que es un ingrediente principal en el simple extracto acuoso de regaliz. Cuando está disuelto en agua, el ácido glicirrónico se vuelve biodisponible a partir de glicirricina. Ayudado por la enzima glucuronidasa, que está en todos los fluidos corporales incluyendo la saliva, este componente se hidroliza para liberar el ácido glicirretínico, que

5 provoca efectos secundarios indeseables cuando se toma en cantidades demasiado grandes. No obstante, en cantidades moderadas, el efecto antiinflamatorio del ácido glicirretínico es deseable para reducir el dolor y acelerar la cicatrización de las úlceras debido a que las cantidades requeridas están muy por debajo del umbral de efectos secundarios, especialmente cuando una forma soluble en agua de GTA (SGE) se usa de modo que el GTA se percola bien fuera del parche y atraviesa fácilmente el epitelio.

10 La formulación del parche preferente se hace combinando el extracto de GTA con colágeno y con ingredientes aglutinantes. El colágeno, que es la molécula orgánica que constituye la piel y el epitelio de la boca (una forma de piel), suele adherirse muy bien a sí mismo, haciéndose glutinoso, y, por tanto, se adhiere muy bien al epitelio de la boca. Una forma eficaz y rentable de colágeno es la gelatina de calidad alimentaria que está hecha a partir de pieles de animales. Puesto que las moléculas de colágeno se sueltan del parche mientras este se disuelve lentamente (se desgasta), estas suelen adherirse al epitelio de la boca adyacente, formando una película. Esta película reduce significativamente la sensibilidad de la úlcera, tanto al roce como a sustancias químicas.

15 La prueba muestra que, si los aglutinantes son goma xantana, goma de konjac y fibra de celulosa, las formulaciones en peso seco eficaces tienen entre un 1 % y un 10 % de GTA, entre un 20 % y un 99 % de gelatina de calidad alimentaria, entre un 0 % y un 75 % de otros aglutinantes.

20 A continuación se presentan las conclusiones de la prueba en 49 participantes de los parches orales solubles adherentes con aproximadamente un 7-9 % de GTA:

25 Alivio del dolor: Usar un parche durante 10-15 minutos antes de una comida reduce el dolor de la llaga bucal, y, si se usa hasta el inicio de una comida, el alivio del dolor persiste durante una comida típica. No hay efecto de entumecimiento en tejidos circundantes.

30 Cogerla a tiempo: Si el usuario coge a tiempo la llaga bucal, se requiere un tratamiento más corto. Con frecuencia, la llaga comienza en una pequeña herida. Algunos usuarios comunican que si a una herida le aplican un parche durante 1-4 horas antes de que haya cualquier sensación de llaga bucal, entonces ellos no obtienen una llaga bucal a partir de la herida. Otras veces, la llaga comienza con la impresión de que la capa mucosa se vuelve demasiado fina en un punto antes de que se vuelva dolorosa. Algunos usuarios comunican que si aplican un parche en ese punto, no se desarrolla llaga bucal. Los usuarios comunican que si empiezan a aplicar el parche cuando la llaga bucal es muy pequeña y apenas dolorosa, los parches combaten el dolor hasta el punto de que no hay dolor significativo y se acelera la cicatrización.

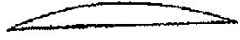
35 Tratamiento de la lengua: Para el tratamiento de la lengua, la mayoría de los usuarios pegan un parche (que libera extracto en ambos lados) al diente más cercano. Esto funciona particularmente bien por la noche.

40 Aparato: Los usuarios con aparato aplican el parche al aparato opuesto a la llaga bucal de modo que la mayoría del tiempo el parche esté tocando la llaga bucal y esté pegado a los dientes y aparato. A medida que se reblandece, el parche se fija en el aparato. Se disuelve desapareciendo por completo del aparato en 3-9 horas. Todo este tiempo suministra GTA a la llaga.

45 Mientras que anteriormente se han descrito realizaciones particulares de la invención, el alcance de la invención no debería estar limitado por las descripciones anteriores, sino más bien limitado únicamente por las siguientes reivindicaciones.

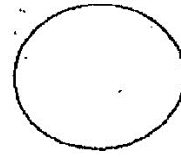
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una pastilla para chupar para adhesión oral, cóncava y desgastable para adherirse a los dientes o aparato de ortodoncia, que comprende:
- 10 a. una pastilla para chupar para adhesión oral de material que se desgasta en la boca humana, que tiene una superficie convexa de al menos 5 milímetros en al menos dos dimensiones y una superficie cóncava opuesta a la superficie convexa;
- 10 b. la superficie cóncava, que comprende un adhesivo que se adhiere a los dientes o aparato de ortodoncia
- 15 2. La pastilla para chupar de la reivindicación 1, que es redondeada y que tiene un diámetro de aproximadamente 9 milímetros.
- 15 3. La pastilla para chupar de la reivindicación 1, en la que la pastilla para chupar libera ácido glicirretínico.
- 15 4. La pastilla para chupar de la reivindicación 1, en la que la pastilla para chupar libera benzocaína.
- 20 5. La pastilla para chupar de la reivindicación 1, en la que la pastilla para chupar libera colágeno.
- 20 6. La pastilla para chupar de la reivindicación 1, en la que la superficie cóncava tiene una profundidad de al menos 0,5 milímetros.
- 25 7. La pastilla para chupar de la reivindicación 1, en la que el adhesivo comprende goma arábica.
- 25 8. La pastilla para chupar de la reivindicación 1, en la que el adhesivo comprende colágeno.
- 30 9. La pastilla para chupar de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el uso en el tratamiento de úlcera de la boca, que comprende:
- 30 situar la superficie cóncava de la pastilla para chupar contra un diente o aparato de ortodoncia con un paciente que lo necesita;
- 35 y dejar que la pastilla para chupar se adhiera al diente o al aparato de ortodoncia, para permanecer en su sitio, y desgastarse, liberando de este modo el ingrediente seleccionado del grupo que comprende ácido glicirretínico, benzocaína y colágeno.



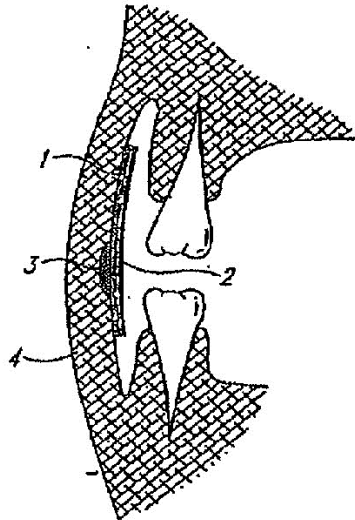
*Fig. 1a*

Estado de la técnica



*Fig. 1b*

Estado de la técnica



*Fig. 2*



*Fig. 3*