

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 624**

51 Int. Cl.:

A61K 31/133 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10191089 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2322161**

54 Título: **Composición para prevenir y tratar patologías odontoestomatológicas de los animales**

30 Prioridad:

16.11.2009 IT MI20092010

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

13.04.2015

73 Titular/es:

**I.C.F. S.R.L. (100.0%)
Via G.B. Benzoni 50
26020 Palazzo Pignano (CR) , IT**

72 Inventor/es:

FALANGA, GENNARO

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 533 624 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

Composición para prevenir y tratar patologías odontoestomatológicas de los animales

5 La presente invención se refiere a una composición destinada a la prevención y al tratamiento de patologías odontoestomatológicas de animales y a las utilizaciones relacionadas.

10 En particular, la presente invención se refiere a una composición destinada a la prevención de la formación de placa y sarro en animales y al tratamiento de patologías odontoestomatológicas de animales de naturaleza infecciosa y/o traumática.

15 En el estado de la técnica, el tratamiento de patologías odontoestomatológicas de animales, tales como, por ejemplo, el tratamiento de extracciones dentales, estomatitis ulcerosa, granulomas, periodontitis, infecciones de la cavidad oral, placa, sarro o lesiones traumáticas al nivel de la cavidad oral, se basa en terapias sistémicas que utilizan productos farmacéuticos de tipo antibiótico basado en clorhexidina o derivados de la misma.

20 La clorhexidina es un compuesto antibacteriano con un amplio espectro, utilizado en la preparación de numerosos productos farmacéuticos, en el que se aprovechan sus demostradas actividades bacteriostática, bactericida, antimicótica y antivírica conjuntamente con su capacidad para prevenir y entener la formación del sarro y la placa. La clorhexidina también se utiliza para la preparación de productos destinados al ser humano, tales como, por ejemplo, colutorios bucales, pastas dentífricas, pastas gingivales, etc.

25 En el campo veterinario, la utilización de composiciones basadas en la clorhexidina conocidas en el estado de la técnica destinadas al tratamiento de patologías odontoestomatológicas de animales adolece de diversas desventajas, principalmente asociadas a la elevada dosis a la que debe administrarse en los animales para que produzca beneficios significativos.

30 Una primera desventaja que deriva de la utilización de la clorhexidina a una dosis elevada, por ejemplo, se relaciona con la aparición de efectos secundarios, tales como, por ejemplo, la pigmentación amarilla (reversible) del esmalte dental en animales con patologías odontoestomatológicas de origen bacteriano, micótico o vírico, bajo tratamiento de dos veces al día durante periodos superiores a 7 días consecutivos a una concentración igual o superior a 0,12%. La aparición de estos efectos secundarios puede hacer necesaria la interrupción del tratamiento antes de que se alcancen los resultados deseados.

35 Una segunda desventaja asociada a la utilización de las composiciones basadas en clorhexidina del estado de la técnica se relaciona con el hecho de que, aunque estas composiciones ejercen la acción antimicrobiana descrita anteriormente, no siempre resultan suficientemente eficaces con respecto a posibles estados inflamatorios. En presencia de patologías acompañadas de estados inflamatorios, en consecuencia resulta necesario con frecuencia utilizar composiciones farmacéutica adicionales que presentan una actividad antiinflamatoria específica.

40 Un objetivo de la presente invención es superar las desventajas de la técnica conocida.

45 En particular, uno de los objetivos principales de la presente invención consiste en proporcionar una composición para el uso veterinario capaz de tratar eficazmente las patologías odontoestomatológicas de los animales utilizando dosis bajas de clorhexidina.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una composición destinada a la prevención de la formación de la placa y el sarro en el campo veterinario.

50 Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar una composición destinada al tratamiento de patologías odontoestomatológicas en el campo veterinario capaz de actuar como producto antimicrobiano y, simultáneamente, como producto antiinflamatorio.

55 Un primer objetivo de la presente invención se refiere a una composición destinada a la prevención y al tratamiento de patologías odontoestomatológicas de los animales, que comprende:

- (a) entre 0,002% y 0,5% en peso, con respecto al peso total de la composición de clorhexidina y/o derivado de la misma seleccionado de entre el grupo que consiste de digluconato de clorhexidina, dicloruro de clorhexidina, diacetato de clorhexidina y/o mezclas de los mismos,
- 60 (b) entre 0,0001% y 5% en peso, con respecto al peso total de la composición de fitoesfingosina y/o un derivado de la misma seleccionado de entre compuestos N-sustituidos de fitoesfingosina, preferentemente N-*l*-octiloilo y N-saliciloilo, y sales de fitoesfingosina con ácidos hidrofílicos, preferentemente con ácido láctico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido clorhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y
- 65 (c) entre 0,002% y 48% en peso, con respecto al peso total de la composición, de una solución tampón de Tris-EDTA que presenta un pH que puede variar entre 7,4 y 8,6, a modo de principios activos, en combinación con adyuvantes y/o excipientes aceptables en el campo veterinario.

Un objetivo adicional de la presente invención se refiere a posibles utilizaciones específicas de la composición anteriormente indicada que se describe a continuación en la presente memoria.

5 El solicitante inesperadamente ha descubierto que mediante la combinación de clorhexidina y/o sus derivados, fitoesfingosina y/o sus derivados y una solución tampón de Tris-EDTA, en proporciones en peso adecuadas, puede obtenerse una composición para el uso veterinario que presenta una elevada eficacia antimicrobiana y, simultáneamente, antiinflamatoria.

10 La utilización de la composición objeto de la presente invención en el campo veterinario presenta una eficacia comparable o superior a la mostrada por las composiciones basadas en clorhexidina utilizadas en el estado de la técnica para el tratamiento de patologías odontoestomatológicas de animales, y también para la prevención de la formación de la placa y el sarro en el campo veterinario, reduciendo considerablemente la aparición de efectos secundarios asociados a dicho compuesto.

15 Debido al efecto sinérgico derivado de la combinación de sus componentes, de hecho, la composición, objeto de la presente invención, presenta una elevada eficacia también a dosis bajas de clorhexidina.

20 La composición, objeto de la presente invención, se caracteriza por la capacidad de ejercer simultáneamente una acción de tipo tanto antimicrobiano como antiinflamatorio.

25 Para la preparación de la composición para uso veterinario, objeto de la presente invención, resulta posible utilizar clorhexidina sin modificación, es decir, clorhexidina en forma libre, o uno de sus derivados. El derivado de clorhexidina preferentemente se selecciona de entre el grupo que consiste en digluconato de clorhexidina, dicloruro de clorhexidina, diacetato de clorhexidina y/o mezclas de los mismos.

30 La clorhexidina y sus derivados pueden sintetizarse según un método conocido del estado de la técnica. Se encuentran disponibles comercialmente, generalmente en forma de soluciones acuosas a diferentes concentraciones.

35 En la composición para el uso veterinario, objeto de la presente invención, la clorhexidina y/o sus derivados se encuentra presente en una cantidad total comprendida entre 0,002% y 0,5% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente de entre 0,01% y 0,2%, más preferentemente de entre 0,04% y 0,1%.

40 La fitoesfingosina es un compuesto de origen natural que presenta la fórmula molecular $C_{18}H_{39}NO_3$ y que pertenece al grupo de las bases esfingoides.

45 En el contexto de la presente invención, la fitoesfingosina puede utilizarse sin modificación, es decir fitoesfingosina en forma libre, o en forma de uno de sus compuestos N-sustituidos (por ejemplo N-*ioctiloilo* y N-*saliciloilo*), o de una de sus sales obtenida mediante reacción de la fitoesfingosina con ácidos hidrofílicos (por ejemplo ácido láctico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido clorhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico).

50 La actividad antiinflamatoria de la fitoesfingosina y sus derivados se relaciona con la capacidad de estos compuestos de inhibir las citocinas proinflamatorias liberadas por los mastocitos.

55 Según las teorías más fiables del estado de la técnica, los mastocitos activados por estímulos inmunógenos supermáximos son principalmente responsables de la hiperreactividad local de las células. Los mastocitos liberan citocinas (proteínas de bajo peso molecular) que actúan localmente como mensajeros químicos que se unen a receptores celulares que, tras su activación, transmiten una señal proinflamatoria al interior de las células.

60 La fitoesfingosina y sus derivados pueden asimismo limitar significativamente el crecimiento de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, previniendo su adherencia a la mucosa oral.

65 La fitoesfingosina y sus derivados son compuestos de origen natural que también pueden obtenerse sintéticamente. Se encuentran disponibles comercialmente.

En la composición para uso veterinario, objeto de la presente invención, la fitoesfingosina y sus derivados se encuentran presentes en una cantidad global comprendida entre 0,0001% y 5% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente de entre 0,001% y 1%, todavía más preferentemente de entre 0,01% y 0,5%.

Un tercer componente esencial de la composición, objeto de la presente invención, es una solución tampón del tipo Tris-EDTA. Inesperadamente se ha encontrado que la presencia de este tipo de solución tampón refuerza la acción de la clorhexidina y sus derivados, permitiendo de esta manera la utilización de dichos compuestos, con la misma eficacia de tratamiento, en cantidades más bajas que las composiciones basadas en clorhexidina y sus derivados conocidos en el estado de la técnica y utilizados con los mismos fines veterinarios.

En el contexto de la presente invención, el término Tris-EDTA indica una solución tampón que comprende tris(hidroxiometil)aminometano (Tris), ácido etilén-diamonotetraacético (EDTA) y/o un derivado de EDTA.

5 La composición preferentemente comprende un derivado de EDTA, en particular dihidrato de sal disódica ($\text{Na}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

Las soluciones tampón del tipo Tris-EDTA que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención se encuentran disponibles comercialmente y presentan un pH comprendido entre 7,4 y 8,6.

10 En la composición para uso veterinario, objeto de la presente invención, la solución de tampón Tris-EDTA se encuentra presente en una cantidad comprendida entre 0,002% y 48% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente de entre 0,02% y 35%, más preferentemente de entre 0,1% y 15%.

15 En la composición, objeto de la presente invención, la solución de tampón Tris-EDTA preferentemente comprende:

- el compuesto Tris en una cantidad que permite que su peso en porcentaje, en referencia al peso total de la composición, varía entre 0,001% y 30%, más preferentemente entre 0,01% y 25%, todavía más preferentemente entre 0,05% y 10%,
- el compuesto EDTA y/o un derivado del mismo en una cantidad que permite que el peso en porcentaje del compuesto EDTA y/o su derivado, en referencia al peso total de la composición, varíe entre 0,001% y 18%, más preferentemente entre 0,01% y 10%, todavía más preferentemente entre 0,05% y 5%.

25 En una forma de realización preferida de la invención, la composición para uso veterinario comprende además uno o más ácidos grasos del tipo omega-6. Los ácidos grasos omega-6 preferentemente comprenden ácido linoleico.

De hecho, se ha descubierto que los ácidos grasos omega-6 presentan una acción antiinflamatoria adicional que, al contrario que los corticoesteroides generalmente utilizados en las composiciones para utilización odontoestomatológica en el campo veterinario conocido en la técnica, no presentan efectos secundarios.

30 En la composición para uso veterinario, objeto de la presente invención, los ácidos grasos omega-6 se encuentran presentes en una cantidad total comprendida entre 0% y 50% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre 0% y 25%, más preferentemente entre 0% y 10%.

35 Con el fin de utilizarse en un contexto veterinario, la composición, objeto de la presente invención, comprende además adyuvantes y/o excipientes aceptables para este fin. Los adyuvantes y/o excipientes que pueden utilizarse son conocidos por el experto en la materia.

40 La composición, objeto de la presente invención, preferentemente comprende adyuvantes y/o excipientes del tipo siguiente: agentes espesantes, ácidos grasos de coco etoxilado, sorbitol, agentes emulsionantes, glicerina y conservantes.

45 Con el fin de proporcionar un sabor más agradable a la composición, objeto de la presente invención, y facilitar su administración en animales, resulta preferido añadir también uno o más aromatizantes, preferentemente aromatizantes de carne o pescado, extractos vegetales o fruta, a la composición.

En una forma de realización preferida, la composición, objeto de la presente invención, se formula en una forma adecuada para la administración oral.

50 La composición típicamente se formula en forma de geles, espráis, colutorios bucales, bases espumantes, lociones, emulsiones y productos de unción puntual ("spot-on"). La composición se formula más preferentemente en forma de geles, espráis, colutorios bucales o emulsiones.

55 Considerando el hecho de que la clorhexidina y sus derivados también ejercen una acción de prevención y reducción de la formación de placa bacteriana sobre las superficies dentales, la composición, objeto de la presente invención, también puede presentar un uso cosmético para la prevención de la formación de placa y el enlentecimiento de la formación de sarro, reduciendo también de esta manera la halitosis. En este caso, la composición se formula con adyuvantes y/o excipientes cosméticamente aceptables.

60 La composición, objeto de la presente invención, se prepara según los métodos y con los equipos conocidos por el experto en la materia.

Los diversos ingredientes típicamente se mezclan con la solución de tampón Tris-EDTA en las proporciones en peso definidas anteriormente. Además, la composición contiene también agua desmineralizada en una cantidad variable en relación a la formulación que debe prepararse.

65

La cantidad de agua que debe añadirse a la composición puede ser fácilmente determinada por el experto en la materia.

5 Un objeto adicional de la presente invención está representado por los posibles usos concretos de la composición anteriormente indicada descrita anteriormente.

10 Un objeto adicional de la presente invención se refiere a la utilización de la composición indicada anteriormente como agente antiinflamatorio a un nivel odontoestomatológico, en particular para el tratamiento de estados inflamatorios del vestíbulo bucal y/o encías de los animales.

15 Un objeto adicional de la presente invención se refiere a la utilización de la composición indicada anteriormente como agente antimicrobiano a un nivel odontoestomatológico.

15 Todavía otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de la composición indicada anteriormente como agente antiplaca y antisarro a un nivel odontoestomatológico.

Los usos anteriormente indicados se refieren al tratamiento de patologías odontoestomatológicas de todas las especies animales que presentan dentaduras, preferentemente perros, gatos y reptiles.

20 La dosis de la composición, objeto de la presente invención, es proporcional al peso corporal del animal, la patología odontoestomatológica que debe tratarse y el tipo de formulación de la composición.

25 En el caso de una formulación en forma de un gel destinado al tratamiento de la estomatitis en perros, por ejemplo, la composición, objeto de la presente invención, se aplica al vestíbulo de la boca y sobre la superficie de las encías del animal preferentemente una o dos veces al día, con la cantidad necesaria para cubrir todo el área de interés. La aplicación del gel preferentemente se lleva a cabo entre comidas.

30 El tratamiento con la composición, objeto de la presente invención, según dicha dosis puede repetirse hasta la completa curación de la patología.

La composición, objeto de la presente invención, también puede utilizarse para terapias de mantenimiento en formas crónicas o recurrentes de las patologías que afectan a animales a un nivel odontoestomatológico, o para el tratamiento preventivo de las mismas patologías.

35 Los siguientes ejemplos de formas de realización se proporcionan con fines puramente ilustrativos de la presente invención y no deberían considerarse como limitativos del alcance de protección definido por las reivindicaciones adjuntas.

40 **Ejemplo 1**

Según la presente invención, se prepararon 100 g de una composición para el uso veterinario en la forma de un gel, mediante la mezcla de:

- 45 - 0,06 g de hidrocloreuro de fitoesfingosina,
- 0,3 g de una solución al 20% en peso de digluconato de clorhexidina,
- 1,0 g de ácido etilendiaminotetraacético dihidrogenodisódico,
- 3,8 g de tris(hidroximetil)aminometano,
- 2,25 g de ácidos grasos omega-6,
- 50 - 0,4 g de saborizante de carne,
- 1,05 g de hidroxietilcelulosa,
- 0,5 g de una solución al 30% en peso de 2-pirrolidona, homopolímero de 1-etenoilo,
- 0,2 g de ácidos grasos de coco etoxilados,
- 7 g de una solución al 70% en peso de sorbitol,
- 0,1 g de emulsionante,
- 55 - 30 g de glicerina,
- 0,1 g de conservante,
- agua desmineralizada hasta un peso total de la composición igual a 100 g.

60 La composición se utilizó en el tratamiento de una estomatitis ulcerosa bacteriana en un perro dos veces al día durante 10 días, aplicando el producto hasta recubrir todas las encías.

La utilización de la composición según la presente invención permitió curar al animal de la estomatitis ulcerosa bacteriana sin la aparición de efectos secundarios típicamente observados en terapias con composiciones basadas en clorhexidina conocidas del estado de la técnica.

65

REIVINDICACIONES

1. Composición para la utilización en la prevención y el tratamiento de patologías odontoestomatológicas de animales, que comprende:
- 5 a) de 0,002 a 0,5% en peso, con respecto al peso total de la composición, de clorhexidina y/o de un derivado de la misma seleccionado de entre el grupo que consiste en digluconato de clorhexidina, dicloruro de clorhexidina, diacetato de clorhexidina y/o las mezclas de los mismos,
- 10 b) de 0,0001 a 5% en peso con respecto al peso total de la composición, de fitoesfingosina y/o un derivado de la misma seleccionado de entre los compuestos de fitoesfingosina N-sustituída, preferentemente N-*l*-octiloilo y N-*s*-saliciloilo, y sales de fitoesfingosina con ácidos hidrófilos, preferentemente con ácido láctico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido clorhídrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y
- 15 c) de 0,002 a 48% en peso con respecto al peso total de la composición, de una solución tampón de Tris-EDTA que presenta un pH que puede variar de 7,4 a 8,6,
- como principios activos, en combinación con adyuvantes y/o excipientes que resultan aceptables en el campo veterinario.
2. Composición para la utilización según la reivindicación anterior, que comprende además uno o más ácidos grasos de tipo omega-6 en una cantidad variable entre 0 y 50% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre 0 y 25%, más preferentemente entre 0 y 10%.
3. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la clorhexidina y/o sus derivados se encuentran presentes globalmente en una cantidad variable entre 0,01 y 0,2%, preferentemente entre 0,04 y 0,1%.
4. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fitoesfingosina y/o sus derivados se encuentran presentes globalmente en una cantidad variable entre 0,001 y 1%, todavía más preferentemente entre 0,01 y 0,5%.
5. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fitoesfingosina se encuentra presente como hidrocloreuro de fitoesfingosina.
6. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la solución tampón de Tris-EDTA se encuentra presente en una cantidad variable entre 0,02 y 35% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre 0,1 y 15% en peso.
7. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la solución tampón de Tris-EDTA comprende:
- 40 - el compuesto Tris en una cantidad tal que su peso en porcentaje, refiriéndose al peso total de la composición, es variable, de 0,001% a 30%, más preferentemente de 0,01% a 25%, todavía más preferentemente de 0,05% a 10%,
- 45 - el compuesto EDTA y/o su derivado ácido etilendiaminotetraacético dihidrogenodisódico en una cantidad tal que el peso en porcentaje de dicho compuesto EDTA y/o su derivado ácido etilendiaminotetraacético dihidrogenodisódico, refiriéndose al peso total de la composición, es variable de 0,001% a 18%, más preferentemente de 0,01% a 10%, todavía más preferentemente de 0,05% a 5%.
- 50 8. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores formulada en una forma adecuada para la administración oral seleccionada de entre el grupo que consiste de gel, spray, colutorio bucal, base espumante, loción, emulsión y unción puntual.
9. Composición para la utilización según la reivindicación 1, que presenta la composición en porcentaje en peso siguiente:
- 55 - 0,06 g de hidrocloreuro de fitoesfingosina,
 - 0,3 g de una solución al 20% en peso de digluconato de clorhexidina,
 - 1,0 g de ácido etilendiaminotetraacético dihidrogenodisódico,
 60 - 3,8 g de tris(hidroximetil)aminometano,
 - 2,25 g de ácidos grasos omega-6,
 - 0,4 g de saborizante de carne,
 - 1,05 g de hidroxietilcelulosa,
 - 0,5 g de una solución al 30% en peso de 2-pirrolidona, 1-etenil-homopolímero,
 65 - 0,2 g de ácidos grasos de coco etoxilados,
 - 7 g de una solución al 70% en peso de sorbitol,

ES 2 533 624 T3

- 0,1 g de emulsionante,
- 30 g de glicerina,
- 0,1 g de conservante,
- agua desmineralizada hasta un peso total de la composición igual a 100 g.

- 5
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, como fármaco antiinflamatorio y antimicrobiano para la utilización en el tratamiento de patologías odontoestomatológicas de animales.
- 10
11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 9, como agente antiplaca y antisarro para la utilización en el tratamiento de patologías odontoestomatológicas de animales.
12. Utilización cosmética de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 9 para la reducción de la halitosis sobre las superficies dentales de animales.
- 15
13. Utilización de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 9, en la preparación de un medicamento destinado a la prevención de la formación de placa bacteriana y/o sarro, sobre las superficies dentales de animales.