

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 114**

51 Int. Cl.:

A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/35 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2007 E 07813147 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2068900**

54 Título: **Enjuague formador de película**

30 Prioridad:

20.07.2006 US 807846 P

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

26.06.2015

73 Titular/es:

**IZUN PHARMACEUTICALS CORPORATION
(100.0%)
ROCKEFELLER PLAZA CENTER - 7TH FLOOR
1230 AVENUE OF THE AMERICAS
NEW YORK, NY 10020, US**

72 Inventor/es:

**LEVINE, WILLIAM ZEV;
SAFFER, ARON J. y
LOEWY, ZVI G.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 539 114 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

Enjuague formador de película

5 La presente solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Estados Unidos 60/807.846, presentada el 20 de julio de 2006.

La presente invención se refiere a un revestimiento oral anti-inflamatorio que se aplica en forma de enjuague.

10 Se ha comprobado que determinados extractos de hierbas son clínicamente eficaces en el tratamiento y mejora de determinadas afecciones de la boca. Se describen en el documento WO 02/094300 y el documento PCT/US05/42348 [que corresponde al documento US 11/284.078, presentado el 21 de noviembre de 2005] un número de combinaciones útiles de extractos de hierbas para el tratamiento o la mejora de enfermedades de la mucosa, y formas de dosificación para la administración de extractos a regiones discretas de la boca. Por ejemplo, 15 dichas combinaciones, en la forma de administración descrita en el documento PCT/US05/42348, han logrado, en un ensayo con 80 pacientes, una media de un 50 % de reducción del dolor en la primera media hora. En el mismo ensayo, se lograron reducciones medias de lesión de un 40 % en 4 horas.

20 Los dispositivos de administración descritos en los documentos anteriormente citados pueden resultar muy eficaces, en particular con lesiones discretas. No obstante, en algunos casos de enfermedad oral o de la mucosa, el número de lesiones puede hacer que resulte poco práctico aplicar dispositivos de administración de medicamento en cada una de las lesiones. O, las lesiones pueden ocupar posiciones que pueden hacer físicamente difícil o imposible administrar dispositivos de administración de medicamento a las lesiones.

25 En la presente memoria, se proporciona un enjuague que proporciona un revestimiento de administración de medicamento a las superficies de tejido blando de la boca u otros tejidos mucosos.

Sumario de la invención

30 En un aspecto, la invención proporciona un enjuague oral que comprende: una cantidad anti-inflamatoria de extractos de hierbas de *Sambucus nigra* y *Centella asiatica*, en la que el extracto de *Sambucus nigra* es más de un 50 % a un 90 % en peso de los sólidos del extracto de planta en el enjuague y *Centella asiatica* es de un 1 % a menos de un 50 % en peso de los sólidos del extracto de planta en el enjuague; y una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de un tensioactivo que es una sal de 1-alquilpiridinio, en la que el alquilo es C8-C36, 35 estando el tensioactivo presente en una cantidad de un 0,01 a un 2 % en peso de la formulación.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un enjuague oral que comprende: una cantidad anti-inflamatoria de extractos de hierbas de *Sambucus nigra* y *Centella asiatica*, en la que el extracto de *Sambucus nigra* es más de un 50 % a un 90 % en peso de los sólidos del extracto de planta en el enjuague y *Centella asiatica* es de un 1 % a menos de un 50 % en peso de los sólidos del extracto de planta en el enjuague; y una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de un tensioactivo que es una sal de 1-alquilpiridinio, en la que el alquilo es C8-C36, estando el tensioactivo presente en una cantidad de un 0,01 a un 2 % en peso de la formulación, para su uso en el tratamiento o mejora de un síntoma de tejido mucoso o adyacente, en el que dicho enjuague es para aplicación 45 periódica a la mucosa en un tejido afectado por la enfermedad o tejido adyacente.

50 En la presente memoria se divulga un método de tratamiento o mejora de un síntoma de tejido mucoso o adyacente que comprende aplicar periódicamente a una mucosa en el tejido afectado por la enfermedad o tejido adyacente un enjuague que comprende: una cantidad eficaz de una composición apropiada de bioactivo herbáceo que comprende un(unos) bioactivo(s) de uno o más de *Sambucus nigra*, *Centella asiatica* o *Echinacea purpurea*; una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de un tensioactivo de amonio cuaternario; y opcionalmente un polímero o mezcla de polímeros eficaz para revestir dicho tejido y fijar dicho(s) extracto(s). El método puede incluir la aplicación a una parte de la mucosa de una película, parche o formulación sólida adhesiva que comprende una composición apropiada de bioactivo herbáceo que comprende activo(s) de uno o más de *Sambucus nigra*, *Centella asiatica* o *Echinacea purpurea*. Se puede usar el método para tratar o mejorar mucositis tras la quimioterapia. 55

60 La divulgación además proporciona un enjuague de administración transmucosa que comprende: una cantidad eficaz de una composición apropiada de extracto(s) de planta que comprende un bioactivo herbáceo que comprende un(unos) activo(s) de uno o más de *Sambucus nigra*, *Centella asiatica* o *Echinacea purpurea*; una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de un tensioactivo de amonio cuaternario, y opcionalmente un polímero o mezcla de polímeros eficaz para revestir el tejido mucoso y fijar dicho extracto(s).

65 La divulgación además proporciona un estuche para el tratamiento de un síntoma de la mucosa o tejido adyacente que comprende: un enjuague para administración transmucosa que comprende (i) una cantidad eficaz de una composición apropiada de bioactivo herbáceo que comprende un(unos) activo(s) de uno o más de *Sambucus nigra*, *Centella asiatica* o *Echinacea purpurea* y (ii) un polímero o mezcla de polímeros eficaz para revestir dicho tejido y fijar dicho(s) extracto(s); y una película, parche o formulación sólida adhesiva que comprende una composición

apropiada de extracto(s) de planta que comprende un bioactivo herbáceo que comprende un(unos) activo(s) de Sambucus nigra.

Descripción detallada de la invención

5

1. Extractos de planta

Las composiciones de extracto de planta apropiadas incluyen un extracto de Sambucus nigra (SN) y/o extractos de plantas de Allium sativum (AS), Calendula officinalis (CO), Camellia sinensis (CS), Centella asiatica (CA, también conocida como Gotu Kola), Commiphora molmol (CM), Echinacea purpurea (EP), Gaultheria procumbens (GP), Hypericum perforatum (HP), Krameria triandra (KT), Ligusticum porteri-osha (LP), Matricaria recutita, Melissa officinalis, Salix alba, Thymus vulgaris, Uncaria tomentosa, Usnea barbata o Vaccinium myrtillus. Las composiciones de extracto pueden incluir, por ejemplo, extracto de Sambucus nigra en una cantidad de uno de los porcentajes bajos (en peso) citados en la siguiente frase hasta 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 %. Estos porcentajes bajos son 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %. Si está presente un segundo o tercer extracto, puede estar presente, por ejemplo en una cantidad de uno de los porcentajes bajos a uno de los porcentajes elevados citados en las frases siguientes. Los porcentajes bajos de los extractos segundo y tercero pueden ser, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 5, 10 o 20 %. Los porcentajes elevados pueden ser, por ejemplo, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40 o 50 %. Estos intervalos, y cualesquiera otros intervalos descritos en la presente solicitud pueden incluir o excluir uno o ambos puntos finales.

20

Se usa el término "extracto" en la presente memoria para incluir todos los muchos tipos de preparaciones que contienen una cantidad eficaz de ingredientes activos. De este modo, se pueden producir los extractos por medio de técnicas de extracción en frío, usando varios disolventes de extracción distintos incluyendo, pero sin limitarse a, agua, disolventes grasos (tales como aceite de oliva) y disolventes alcohólicos (por ejemplo, etanol de un 70 %). Normalmente, se aplican las técnicas de extracción en frío a las partes más blandas de la planta tales como las hojas y las flores, o en los casos en los que los componentes activos deseados de la planta sean térmicamente lábiles. Alternativamente, se pueden usar técnicas de extracción en caliente, en las cuales se calientan dichos disolventes hasta una temperatura por encima de temperatura ambiente, con un valor preciso de dicha temperatura que depende de factores tales como las propiedades del disolvente escogido y la eficacia de extracción. Las técnicas de extracción en caliente se aplican de manera más común a las partes más duras y rígidas de la planta, tales como la corteza, ramas de madera y raíces grandes. En algunos casos, se requiere llevar a cabo extracciones secuenciales en más de un disolvente, y a diferentes temperaturas. Los procedimientos convencionales para producir extractos de plantas (incluyendo la extracción en caliente, la extracción en frío y otras técnicas) se describen en muchas publicaciones incluyendo "Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel" (en Hebreo), autor: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986 y "Making plant medicine", autor: R. Cech, pub. por Horizon Herbs, 2000.

35

Las composiciones de extractos a modo de ejemplo en porcentaje en peso incluyen:

Composición:												
Extracto de planta	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
SN	70	80	90	70	80	90						
AS	30	20	10									
CO				30	20	10						
CA							30	20	10			
CM										30	20	10

40

	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C22	C23	C24
SN	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
AS	20	20	20	20	20							
CO	10					20	20	20	20			
CA		10				10				20	20	20
CM			10				10			10		
EP				10				10			10	
GP					10				10			10

	C25	C26	C27	C28	C29	C30	C31	C32	C33	C34	C35	C36
SN	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
AS	10	10	10	10	10							
CO	10					10	10	10	10			
CA		10				10				10	10	10
CM			10				10			10		

ES 2 539 114 T3

EP				10				10			10	
GP					10				10			10

	C37	C38	C39	C40	C41	C42		C44	C45	C46	C47	C48
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CO		1	2	3	4	5						
CA								1	2	3	4	5

	C49	C50	C51	C52	C53	C54		C56	C57	C58	C59	C60
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

	C61	C62	C63	C64	C65	C66						
SN	90	90	90	90	90	90						
AS	10	9	8	7	6	5						
GP		1	2	3	4	5						

	C67	C68	C69	C70	C71	C72		C74	C75	C76	C77	C78
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CO	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CA		1	2	3	4	5						
CM								1	2	3	4	5

5

	C79	C80	C81	C82	C83	C84		C86	C87	C88	C89	C90
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CM	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
EP		1	2	3	4	5						
GP								1	2	3	4	5

	C91	C92	C93	C94	C95	C96		C98	C99	C100	C101	C102
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CA	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

	C103	C104	C105	C106	C107	C108		C110	C111	C112	C113	C114
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
GP		1	2	3	4	5						
HP								1	2	3	4	5

	C115	C116	C117	C118	C119	C120		C122	C123	C124	C125	C126
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
KT		1	2	3	4	5						
LP								1	2	3	4	5

10 Las cantidades anteriores proporcionan cantidades útiles a modo de ejemplo $\pm 0,5\%$ para cantidades de un 1-2 %, $\pm 0,5$ o 1 % para cantidades de un 3-5 %, $\pm 0,5$, 1 o 2 % para cantidades de un 6-10 %, ± 1 , 2, 3, 4 o 5 % para cantidades de un 70-90 % (siendo los intervalos de porcentaje anteriores de la cantidad de extracto total en peso).

En algunas realizaciones, los sólidos del(de los) extracto(s) normalmente aportan cantidades al enjuague a partir de uno de los siguientes puntos finales inferiores o a partir de uno de los siguientes puntos finales superiores. Los puntos finales inferiores son 10, 15, 20, 25 y 30 por ciento en peso. Los puntos finales superiores son 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 por ciento en peso. El porcentaje de dichos sólidos en el enjuague puede ser, por ejemplo, de aproximadamente un 30,0, 30,1, 30,2 y similar en incrementos de un 0,1 hasta un 40,0.

En algunos ejemplos el bioactivo herbáceo puede ser uno o más flavonoides, isoflavonoides, tocoferoles, polifenoles, o agentes similares diferentes que se encuentran en los extractos de hierbas.

Los flavonoides incluyen, por ejemplo, flavonoles o flavonololes [tales como, sin limitación, un rutosido: rutina (quercetin-3-O-rutino-sido), quercitrina (quercetin-3-O-ramnosido), isoquercetrina (quercetin-3-O-glucosido), diosmina (diosmetin-7.beta-rutinosido), astragalina (camferol-3-O-glucosido), camferol-3-O-rutinosido, miricitrina (o miricetin 3-O-ramnosido), robinina (o camferol 3-O-robinosido 7-ramnosido), camferitrina (o camferol 3,7-O-diramnosido), nobiletina, tangeretina]. O, los flavonoides pueden incluir, por ejemplo, flavonas [tales como, sin limitación, rhoifolina (o apigenin 7-O-neohesperido-sido), luteolin 7-O-glucosido, escutelarina (o escutelarín 5-O-glucosido), pectolarina (o pectolarinenin 7-O-rutosido), galuteolina (o luteolin 5-O-glucosido), acaciina (o acacetin 7-O-ramnoglucosido)]. O, los flavonoides pueden incluir, por ejemplo, flavanonas [tales como, sin limitación, liquiritina (o liquiritin 4'-O-glucosido), naringina (o naringenin 7-O-neohesperido-sido), hesperidina (o hesperidin 7-O-rut-inosido), eriodictina (o eridictiol 7-O-ramnosido)].

Los isoflavonoides puede incluir, por ejemplo: formononetin 7-O-glucosido (o ononina), afromosin 7-O-gulcosido (o wistina), genisteina (o genistein 7-O-glucosido), daidzina, glicitina, genistein 6-O-malonilglucosido, daidzein 6-O-malonilglucosido, genistein 6-O-acetil-glucosido, iridina (o irigenin 7-O-glucosido), irisolona, tectoridina (o tectorigenin 7-O-glucosido) o secanina.

Si se incluye uno cualquiera de los agentes bioactivos específicos en el enjuague, se puede usar en una cantidad que corresponde a la cantidad encontrada en uno de los extractos anteriormente mencionados.

2. Polímero

Los enjuagues de la invención contienen, en determinadas realizaciones, un polímero seleccionado para formar una película sobre el tejido mucoso y fijar una cantidad de extracto de hierbas. Se puede usar cualquier polímero que revista el tejido mucoso apropiado. Algunos ejemplos ilustrativos incluyen polímeros que contienen un resto de ácido poliacrílico reticulado (que se puede esterificar) (por ejemplo Carbopol™), sales de carboximetil celulosa (por ejemplo, Na-CMC), hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel™), ácido hialurónico, goma de alginato, quitosano, pectina, goma de algarrobo, goma de xantano, goma arábiga, los anteriores reticulados, y similares. El polímero puede ser apto para dispersión en agua o apto para hinchamiento en agua. Se pueden usar otros polímeros polianiónicos, tales como los descritos en el documento US 4.615.697. O se pueden usar polímeros policatiónicos (tales como quitosano).

Los polímeros pueden incluir o consistir en copolímeros de bloques de polietileno/polipropileno (poloxámeros). Seleccionados de forma apropiada, y en cantidades apropiadas, dichos polímeros pueden proporcionar el atemperado térmico comentado con anterioridad.

Dependiendo de la realización, la película formada con el enjuague puede fijar un intervalo de porcentajes de extracto herbáceo del enjuague. De este modo, la parte líquida (es decir, la parte no revestida) del enjuague puede administrar el medicamento durante el enjuague y posiblemente durante un periodo posterior, al tiempo que la parte revestida puede proporcionar una administración durante un tiempo más prolongado. La localización del medicamento en el punto afectado o en las proximidades contrarresta cualesquiera reducciones en la cantidad durante la parte de administración sostenida de una administración.

a. Mucoadhesivo

En determinadas realizaciones el(los) polímero(s), las cantidades relativas y las concentraciones están seleccionadas para proporcionar una película que sea mucoadhesiva. El término mucoadhesivo, según se usa en la presente memoria, es un material que se adhiere a una superficie de tejido mucoso *in vivo* y/o *in vitro*. Dicha adhesión localiza de forma adherente la forma de dosificación sobre la membrana de la mucosa y, en determinadas realizaciones, requiere la aplicación de una fuerza de al menos aproximadamente 5 dinas/cm² para separar el material mucoadhesivo de la membrana de mucosa.

Seleccionada de forma apropiada, la composición polimérica es, en determinadas realizaciones, menos adhesiva sobre los dientes.

Se pueden usar gomas de polisacárido (por ejemplo, quitosano) y/o polímeros que contengan restos de ácido poliacrílico reticulados para lograr dicha mucoadhesión.

b. Polímero de Atemperado Térmico

En determinadas realizaciones, el polímero comprende polímeros que son de gel reversible a temperaturas que se aproximan a 35 °C, pero que son dispersables en agua a temperaturas de aproximadamente 25 °C o menos. De este modo, se puede aumentar la formación de película en la superficie de la mucosa, a medida que se aplica más enjuague líquido, y se acentúa la formación de gel en las superficies calientes del tejido o en sus proximidades.

Se proporciona dicho atemperado térmico, por ejemplo, por medio de copolímeros de bloques de polietileno/polipropileno, tales como copolímeros de tribloque de polietileno-polipropileno-polietileno. Ejemplos pueden incluir los polímeros Poloxamer (es decir, Pluronic™) disponibles en BASF, tales como Poloxamer 407, 338, 327, 188 y similares, proporcionados en el componente polimérico (como la totalidad o como parte del mismo).

3. Enjuague

El enjuague comprende una cantidad anti-inflamatoria de extractos de hierbas de *Sambucus nigra* y *Centella asiatica*, en los que el extracto de *Sambucus nigra* es mayor de un 50 % a un 90 % en peso de los sólidos del extracto de planta en el enjuague y *Centella asiatica* es de un 1 % a menos de un 50 % en peso de los sólidos del extracto de la planta en el enjuague; y una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de un tensioactivo que es una sal de 1-alkilpiridinio, en la que alquilo es C8-C36, estando el tensioactivo presente en una cantidad de un 0,01 a un 2 % en peso de la formulación.

4. Agentes Antimicrobianos

El enjuague incluye agentes antimicrobianos en cantidades eficaces para reducir la proliferación de uno o más microbios asociados a la gingivitis. El agente antimicrobiano usado en la invención es sal de 1-alkilpiridinio, en la que el alquilo es C8-C36, estando el tensioactivo presente en una cantidad de un 0,01 a un 2 % en peso de la formulación. Los agentes antimicrobianos también divulgados en la presente memoria incluyen compuestos de amonio cuaternario tensioactivos, clorhexidina, sal(es) de cinc (por ejemplo, cloruro de cinc), sal(es) de fluoruro (por ejemplo, fluoruro de Na/Sn), triclosano, bencidamina, clorobutanol, clorotimol, timol, salicilato de metilo, mentol, sal(es) de sulfato de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), peróxidos (por ejemplo, agua oxigenada) y similares.

Por tanto, el enjuague incluye una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de un compuesto de amonio cuaternario que es tensioactivo. El tensioactivo antimicrobiano de la invención es una sal de 1-alkilpiridinio, en la que alquilo es C8-C36 y en la que los miembros de anillo de carbono pueden estar sustituidos por hasta dos grupos alquilo C1-C7. Por ejemplo, el enjuague puede incluir cloruro de cetilpiridinio.

En algunas divulgaciones, el(los) compuesto(s) de amonio cuaternario normalmente aporta(n) cantidades al enjuague a partir de uno de los siguientes puntos finales inferiores o a partir de uno de los puntos finales superiores. Los puntos finales inferiores son 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 y 0,05 por ciento en peso. Los puntos finales superiores son 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,25, 0,15, 0,14, 0,13, 0,12, 0,11, 0,10, 0,09 y 0,08 por ciento en peso.

5. Penetrantes

Se pueden incluir plastificantes, mejoradores de penetración, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, tensioactivos y similares en el enjuague. Generalmente, los plastificantes modifican el tacto, suavidad, flexibilidad de la película. Los mejoradores de penetración pueden, en algunos casos, actuar como plastificantes. Ejemplos de plastificantes incluyen, sin limitación, glicerol, propilenglicol, sorbitol, ésteres de ácido graso (tales como oleato de glicerilo) y similares. Ejemplos de mejoradores de penetración incluyen, sin limitación, ésteres de ácido graso, éteres de alcohol graso, PEG-alkilo[C10-C30], N-lauroil sacrosina, monolaurato de sorbitán, metacrilato de estearilo, N-dodecilazacicloheptan-2-ona, N-dodecil-2-pirrolidinona, N-dodecil-2-piperidinona, 2-(1-nonil)-1,3-dioxolano, N-(2-metoximetil)dodecilamina, N-dodeciletanolamina, N-dodecil-N-(2-metoximetil)acetamida, ácido 1-N-dodecil-2-pirrolidon-5-carboxílico, ácido 2-pentil-2-oxo-pirrolidinacético, ácido 2-dodecil-2-oxo-1-pirrolidinacético, ácido 2-dodecil-2-oxo-1-pirrolidinacético, ácido 1-azacicloheptan-2-ona-dodecilacético y similares.

En algunas realizaciones, los plastificantes pueden aportar cantidades al enjuague a partir de uno de los siguientes puntos finales inferiores o a partir de uno de los siguientes puntos finales superiores. Los puntos finales inferiores son 10, 15, 20, 25 y 30 por ciento en peso. Los puntos finales superiores son 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 por ciento en peso. El porcentaje de los plastificantes en el enjuague puede ser, por ejemplo, aproximadamente un 30,0, 30,1, 30,2 y similares en incrementos de un 0,1 hasta un 40,0.

6. Enjuague que no contienen alcohol

En determinadas realizaciones, el enjuague carece de alcoholes propílico o etílico en cantidades que son eficaces desde el punto de vista antimicrobiano.

7. Síntomas ilustrativos: parámetros de tratamiento

Los síntomas tratados con el enjuague de la invención incluyen cualquier síntoma de tejido mucoso, o tejido suficientemente adyacente al tejido mucoso, que se pueda tratar con extractos de planta y/o agentes antimicrobianos descritos. Por ejemplo se pueden tratar síntomas orales y síntomas microbianos (tales como lesiones microbianas) con el enjuague de la invención.

Los síntomas orales apropiados para el tratamiento con la invención incluyen, sin limitación, enfermedad periodontal, gingivitis, úlcera aftosa (por ejemplo, úlcera bucal, estomatitis aftosa recurrente, estomatitis ulcerosa recurrente), traumatismo mecánico, traumatismo térmico, lesiones orales, sequedad bucal (xerostomía), mucositis o erupciones de líquen plano, penfigoide vesicular, penfigoide común, dermatitis herpetiforme o quelitis angular, herpes recurrente, otras erupciones microbianas (incluyendo víricas) de la mucosa oral, lesiones (incluyendo las anteriores tales como mucositis) tras el tratamiento de quimioterapia o el tratamiento con radiación, lesiones que son el resultado de traumatismos (incluyendo químicas y otras quemaduras), lesiones posteriores a enfermedad sistémica, lesiones que son el resultado de enfermedades autoinmunitarias, lesiones con causas idiopáticas o similares. El componente herbáceo del enjuague normalmente incluye componentes seleccionados para reducir la inflamación. En determinadas realizaciones, el componente herbáceo es eficaz para reducir la(s) metaloproteasa(s) de la matriz expresadas en la membrana de la mucosa o en las proximidades y/o para reducir la(s) citoquina(s) expresada en la membrana de la mucosa o en las proximidades.

En el caso de la mucositis posterior a tratamiento con quimioterapia o radiación, se puede administrar el enjuague tras el tratamiento principal de quimioterapia, pero los síntomas anteriores de mucositis resultan evidentes.

En muchas realizaciones, el tejido tratado se encuentra en la boca. En otras realizaciones, el tejido de tratamiento está en otro tejido mucoso o en las proximidades, tal como tejido nasal, anal, vaginal y similar.

8. Formas de dosificación sólida para uso con el enjuague

Se puede administrar el enjuague junto con otra forma de administración, tal como una película, parche o forma de dosificación sólida mucoadhesiva. Esta forma de dosificación sólida se puede aplicar antes, de manera concurrente o después de la administración del enjuague. Las formas sólidas pueden contribuir a la administración del medicamento sobre un tejido más gravemente afectado, o más accesible mecánicamente, al tiempo que el enjuague administra el medicamento en cualquier otro punto. El medicamento que está en forma sólida puede ser el mismo o diferente del que se encuentra en el enjuague. No obstante, los extractos herbáceos y las mezclas de extractos que se han descrito anteriormente se emplean de forma útil. Similarmente, se emplean de forma útil tensioactivos de amina cuaternaria. Por ejemplo, se puede emplear la dosificación descrita en el documento WO 02/094300 y en el documento PCT/US05/42348. O, se puede emplear la película descrita en la solicitud, presentada el 20 de junio de 2007, titulada "Anti-inflammatory Dissolvable Film", N^o. Serie 11/765.587.

9. Agentes antiinflamatorios

En determinadas realizaciones, el enjuague comprende agente(s) anti-inflamatorio(s), tales como agentes anti-inflamatorios esteroideos o no esteroideos. Los agentes anti-inflamatorios esteroideos incluyen, pero sin limitarse a, corticoesteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriamcinolona, alfa-metil dexametasona, dexametasona-fosfato, dipropionatos de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetsaona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fludrenolona, flucortolona acetona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, fluosinolona acetona, fluciclonida, butísteres de flucortina, flucortolona, acetato de fluprednido (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, triamcinolona acetona, cortisona, cortodoxona, flucetona, fludrocortisona, diacetato de difluorosona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de difluorona, fluradrenolona acetona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y el equilibrio de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clorcortolona, clescisona, diclorisona, diflurprednato, fluciclonida, flunisolido, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocrotamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona y sus mezclas.

Otros agentes anti-inflamatorios útiles en las composiciones incluyen los agente anti-inflamatorios no esteroideos. La variedad de los compuestos englobados por el presente grupo se conoce bien por parte de los expertos en la técnica. Para una divulgación detallada de la estructura química, síntesis, efectos secundarios, etc, de los agentes anti-inflamatorios no esteroideos, se puede hacer referencia a los textos convencionales, incluyendo Anti-inflammatory and Anti-rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC-Press, Boca Raton, (1985) y Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology 1, R.A. Scherrer, et al., Academic Press, Nueva York (1974).

Agentes anti-inflamatorios específicos no esteroideos útiles en la composición de la invención incluyen, pero sin limitarse a: 1) compuestos de oxicam, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam y CP-14.304; 2) los salicilatos, tales como aspirina, disalcida, benorilato, trilisato, safaprina, solprina, diflunisal y fendosal; 2) derivados

5 de ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clindanaco, oxepinaco, felbinaco y cetorolaco; 4) fenamatos, tales como ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico; 5) derivados de ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y tiaprofénico; 6) pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y timetazona; y mezclas de los anteriores.

10 Se pueden emplear las mezclas de estos agentes anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos, así como también las sales farmacológicamente aceptables y ésteres de estos agentes. Por ejemplo, etofenamato, un derivado de ácido flufenámico, es particularmente útil para aplicación tópica.

Definiciones

15 Los siguientes términos y expresiones tienen, para los fines de la presente solicitud, los respectivos significados que se explican a continuación.

*** cantidad eficaz**

20 Para tratar los síntomas de la invención, los médicos reconocerán la cantidad eficaz de un compuesto farmacéutico pero incluye una cantidad eficaz para tratar, reducir, aliviar, mejorar, eliminar o prevenir uno o más síntomas de la enfermedad que se pretende tratar o la afección que se pretende evitar o tratar, o para producir un cambio clínicamente apreciable en la patología de la enfermedad o afección. De este modo, una cantidad eficaz puede ser, por ejemplo, una cantidad que reduzca la gravedad o duración de las lesiones orales, úlceras, sangrado, irritación, hinchamiento, eritema o similares.

*** infecciones microbianas**

30 Las infecciones microbianas incluyen, sin limitación, infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas y víricas.

*** tratamiento**

35 "Tratamiento" significa el cuidado y atención de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, trastorno o afección. Se pretende que el término incluya el retardo del avance de la enfermedad, trastorno o afección, el alivio, mejora o eliminación de los síntomas y complicaciones, y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El animal a tratar puede ser un mamífero, en particular un ser humano.

REIVINDICACIONES

1. Un enjuague que comprende:
 - 5 una cantidad anti-inflamatoria de extractos de hierbas de *Sambucus nigra* y *Centella asiatica*, en la que el extracto de *Sambucus nigra* es más de un 50 % a un 90 % en peso de los sólidos del extracto de planta en el enjuague y *Centella asiatica* es de un 1 % a menos de un 50 % en peso de los sólidos del extracto de planta en el enjuague; y
 - 10 una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de un tensioactivo que es una sal de 1-alkilpiridinio, en donde alquilo es C8-C36, estando el tensioactivo presente en una cantidad de un 0,01 a un 2 % en peso de la formulación.
2. El enjuague de la reivindicación 1, en el que los extractos herbáceos del enjuague además comprenden *Echinacea purpurea*.
- 15 3. El enjuague de la reivindicación 1, que además comprende un plastificante en una cantidad de un 10 % a un 45 % en peso del enjuague.
4. El enjuague de la reivindicación 1, que además comprende un polímero o una mezcla de polímeros, en donde el(los) polímero(s) es(son) capaz(capaces) de revestir el tejido mucoso y fijar dicho(s) extracto(s).
- 20 5. El enjuague de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal de 1-alkilpiridinio es una sal de cetilpiridinio.
- 25 6. El enjuague de la reivindicación 4, en donde el enjuague es capaz de formar un revestimiento mucoadhesivo sobre superficies de mucosa, o en donde el enjuague es capaz de formar, de manera reversible, un gel a 35 °C, y un estado más parecido a líquido a 25 °C.
- 30 7. Un enjuague de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o la mejora de un síntoma del tejido mucoso o adyacente en donde el enjuague es para aplicación periódica a una mucosa en o adyacente al tejido afectado por la enfermedad.
8. Un enjuague para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el enjuague se prepara para administración a una parte de la mucosa en combinación con una película, un parche o una formulación sólida adhesiva que comprende activo(s) de uno o más de *Sambucus nigra*, *Centella asiatica* o *Echinacea purpurea*.
- 35 9. Un enjuague para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el síntoma comprende un síntoma oral seleccionado entre el grupo que consiste en lesión microbiana, enfermedad periodontal, gingivitis, úlcera aftosa, traumatismo mecánico, traumatismo térmico, lesiones orales, sequedad bucal, mucositis o erupciones de liquen plano, penfigopioide vesicular, penfigoide común, dermatitis herpetiforme o quelitis angular, herpes recurrente, otras erupciones microbianas de la mucosa oral, lesiones tras el tratamiento de quimioterapia o el tratamiento con radiación, lesiones que son el resultado de traumatismos, lesiones secundarias a enfermedad sistémica, lesiones que son el resultado de enfermedades autoinmunitarias y lesiones con causas idiopáticas.
- 40 10. Un enjuague para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el síntoma comprende: enfermedad periodontal o mucositis tras el tratamiento de quimioterapia o radiación.
- 45 11. Un enjuague de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el síntoma comprende enfermedad periodontal.
- 50 12. Un enjuague para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el síntoma comprende gingivitis.
13. Un enjuague para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el síntoma comprende un síntoma de la mucosa anal o de la mucosa vaginal.