

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 611**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2009 E 09783131 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2395997**

54 Título: **Tratamiento de la inflamación y del dolor inflamatorio en la mucosa usando vehículos terapéuticos bioadhesivos de liberación prolongada de la mucosa**

30 Prioridad:

18.09.2008 EP 08164648

18.09.2008 US 98053 P

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

11.05.2016

73 Titular/es:

**ONXEO S.A. (100.0%)
49, Boulevard du Général Martial Valin
75015 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ATTALI, PIERRE;
LEMARCHAND, CAROLINE;
ROULET, VANESSA;
SCHEUIR, CLAIRE y
ZAKIN, LORRAINE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 569 611 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

Tratamiento de la inflamación y del dolor inflamatorio en la mucosa usando vehículos terapéuticos bioadhesivos de liberación prolongada de la mucosa

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como el principio activo para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y enfermedades de la mucosa, y en particular mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe. En otro aspecto, la presente invención se refiere a vehículos de liberación lenta bioadhesivos de la mucosa para la liberación extendida y controlada de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos, que pueden usarse en superficies de la mucosa para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y enfermedades de la mucosa, y en particular, de la mucosa de la cavidad oral, faringe y/o laringe.

15

Antecedentes de la invención

La mucosa (o membranas mucosas) revisten diversas cavidades corporales que están expuestas al ambiente externo. En varios lugares está en continuidad con la piel: en los orificios nasales, los labios, los oídos, el área genital y el ano. La mucosa está compuesta de epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Su función es actuar como una barrera para proteger a los tejidos y órganos subyacentes.

20

La inflamación es una respuesta biológica compleja de tejidos vasculares y células inmunitarias ante estímulos perjudiciales, tales como patógenos, células dañadas o irritantes, como por ejemplo agentes quimioterapéuticos o radioterapia. Se caracteriza por cinco señales: rubor (rojez), calor (temperatura aumentada), tumor (hinchazón), dolor y/o pérdida de función. Pueden aparecer muchos tipos de trastornos inflamatorios de la mucosa. Algunos ejemplos no limitantes de trastornos inflamatorios son: mucositis, estomatitis, liquen plano, enfermedad periodontal, úlceras aftosas, esofagitis, rectitis, rectocolitis y enfermedad de Crohn. La inflamación es con frecuencia causa de dolor, como dolor orodental y orofacial.

25

30

La función de la mucosa, como se ha descrito anteriormente, es particularmente importante para la mucosa oral (la membrana mucosa del interior de la boca), la mucosa de la faringe y la mucosa de la laringe. De hecho, la cavidad oral, la faringe y la laringe son una entrada al tracto digestivo o el órgano respiratorio y son susceptibles de muchas estimulaciones y lesiones y provocan muchos tipos de inflamación tales como mucositis, estomatitis, liquen plano, enfermedad periodontal, úlceras aftosas, dolor orodental y orofacial. Estas enfermedades inflamatorias dolorosas aparecen, en particular en el caso de terapias antineoplásicas.

35

Una complicación frecuente de la radioterapia y quimioterapia es el daño denominado mucositis que aparece en la mucosa, y más particularmente en el revestimiento mucoso de la boca, la faringe y/o la laringe.

40

La mucositis ulcerosa oral es una toxicidad habitual, dolorosa, limitante de la dosis de la terapia farmacológica y de radiación para el cáncer (Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis 2006; 12: 229-41). El trastorno se caracteriza por la degradación de la mucosa oral que da como resultado la formación de lesiones ulcerosas. En pacientes granulocitopénicos, las ulceraciones que acompañan a la mucositis son portales frecuentes de entrada para bacterias orales indígenas que con frecuencia conducen a septicemia o bacteriemia (Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. Lancet Infect Dis 2003; 3: 405-12).

45

Se produce mucositis en algún grado en más de un tercio de los pacientes que reciben terapia farmacológica antineoplásica (Sonis ST, Elting LS, Keefe D, *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer 2004; 100: 1995-2025). La frecuencia y gravedad son significativamente mayores entre pacientes que se tratan con terapia de inducción para leucemia o con muchos de los regímenes de acondicionamiento para trasplante de médula ósea (Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. Support Care Cancer 2007; 15: 491-6). Entre estos individuos, la mucositis de moderada a grave no es poco habitual en más de tres cuartos de los pacientes. Se produce mucositis de moderada a grave en prácticamente todos los pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia para tumores de la cabeza y cuello.

50

55

Clínicamente la mucositis progresa a través de tres estadios:

60

1. Eritema mucoso temprano, doloroso, que puede paliarse con anestésicos locales o analgésicos no narcóticos.

2. Ulceración dolorosa con formación de pseudomembrana y, en el caso de tratamiento mielosupresor, potencialmente septicemia con peligro para la vida, lo que requiere terapia antimicrobiana. El dolor es con frecuencia de tanta intensidad que requiere analgesia narcótica parenteral.

65

3. Curación espontánea, que sucede aproximadamente 2-3 semanas después del cese de la terapia antineoplásica.

La complejidad de la mucositis como un proceso biológico solamente se ha apreciado recientemente (Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. J Support Oncol 2007; 5: 3-11), lo que indica que los mecanismos fundamentales implicados en la patogénesis de la mucositis son mucho más complejos que el daño directo al epitelio solamente. Los mecanismos para inducido por radiación o inducido por quimioterapia parecen ser similares. Se ha sugerido que la afección representa una interacción secuencial de células y tejidos de la mucosa oral, especies de oxígeno reactivas, citocinas proinflamatorias, mediadores de la apoptosis y factores locales tales como saliva y la microbiota oral. Aunque la degeneración y degradación epitelial dan como resultado en última instancia ulceración de la mucosa, parece que los cambios tempranos asociados con toxicidad de la mucosa inducida por radiación aparecen dentro del endotelio, y el tejido conectivo de la submucosa.

La terapia convencional para mucositis es predominantemente paliativa y centrada en el control del dolor y mantenimiento de la nutrición. Sin embargo, datos recientes indican que incluso los opioides son con frecuencia insuficientes para controlar el dolor por mucositis. En la actualidad, el único tratamiento aprobado para la mucositis es palifermina (Kepivance®), y su aplicación está limitada a la mucositis en pacientes que se someten a regímenes de acondicionamiento antes del trasplante de células madre hematopoyéticas.

Además de los síntomas de la mucositis y de su impacto en la calidad de vida, la mucositis afecta de forma adversa a una diversidad de resultados económicos y relacionados con la salud distintos. La duración de la hospitalización y los riesgos de infección grave aumentan significativamente en pacientes con mucositis oral, que da como resultado un aumento del uso de recursos y mayores costes. La mucositis también amenaza la eficacia de los planes de tratamiento necesitando descansos en la radioterapia, reducciones en las dosis de fármacos usadas en quimioterapia y modificaciones en la selección de agentes antineoplásicos. Existen actualmente muchos tratamientos diferentes que se sabe que previenen o tratan el dolor inflamatorio y enfermedades en la mucosa en la cavidad oral, faringe y laringe. Esos tratamientos pueden clasificarse en general como protocolos de cuidado oral generales, intervenciones para reducir la toxicidad de la mucosa de fármacos quimioterapéuticos, enjuagues bucales con acciones mixtas, agentes inmunomoduladores, anestésicos tópicos, agentes antibacterianos, antifúngicos y antivíricos, citoprotectores, estimulantes de células de la mucosa, psicoterapia y analgésicos.

Como el protocolo de cuidados orales general pueden realizarse regímenes que incluyen trabajo dental para eliminar caries y enfermedad de las encías existente, así como la limpieza frecuente de la cavidad oral.

Puede usarse crioterapia o enjuague bucal de alopurinol para minimizar o prevenir la mucositis, así como enjuagues bucales con acciones mixtas tales como las que contienen clorhidrato de bencidamina, corticosteroides y/o camomila. También se usan barreras de la mucosa tales como sucralfato que se une de forma electrostática con úlceras, incluyendo úlceras gástricas y orales en pacientes en riesgo de tener mucositis.

También se ha intentado que citoprotectores tales como beta-caroteno, vitamina E y oxpentifilina alivien la mucositis en pacientes con cáncer. También se ha intentado que los tratamientos con láser de baja energía, nitrato de plata y glutamina reduzcan la duración de la mucositis. También se han usado analgésicos tales como opioides para reducir el dolor. Se han administrado agentes inmunomoduladores tales como factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor de crecimiento de queratinocitos 1 y factor estimulante de granulocitos (G-CSF) y pueden ser eficaces en la reducción y prevención de la duración de mucositis. También se han usado anestésicos tópicos, antisépticos, agentes antibacterianos, antifúngicos y antivíricos para tratar o prevenir la mucositis.

Estos tratamientos diferentes también son insuficientes para prevenir y tratar el dolor inflamatorio y enfermedades en la mucosa. Es por lo tanto extremadamente importante que el dolor inflamatorio y las enfermedades en la mucosa, particularmente en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y la laringe, se prevengan o traten para reducir las afecciones graves de los pacientes. Entre el dolor inflamatorio y las enfermedades, la mucositis, y particularmente la mucositis de la cavidad oral, la faringe y la laringe, necesita el desarrollo de nuevos tratamientos.

Los agonistas del receptor alfa 2 adrenérgico desempeñan un papel clave en la contracción del músculo liso e inhibición de neurotransmisores. Los agonistas alfa-2 adrenérgicos que cruzan la barrera hematoencefálica tienen un efecto hipotensor y se denominan fármacos simpatolíticos e hipotensivos de acción central.

El clorhidrato de clonidina, también conocido como catapressan® es un agonista alfa-2 adrenérgico de acción central que estimula los adrenorreceptores alfa 2 en el tronco encefálico. Se usa en general como un agente antihipertensivo. Sin embargo recientemente se están considerando nuevos usos para clonidina para una diversidad de enfermedades. Por ejemplo, puede usarse clonidina para tratar el insomnio o los síntomas menopáusicos. También puede usarse para tratar algunos tipos de dolor neuropático (Joel B. Epstein y col., Journal of Orofacial pain 1997, volumen 11, número 4 pp 346-352). Sin embargo, los mecanismos causantes de dolor neuropático son diferentes en comparación con los de dolor inflamatorio. De hecho, el dolor neuropático se produce por lesión, o por cambios patológicos, en los sistemas nerviosos central o periférico. Los ejemplos de cambios patológicos incluyen sensibilización neuronal periférica o central prolongada, daño relacionado con sensibilización central a las funciones

- inhibidoras del sistema nervioso, interacciones anómalas entre los sistemas nerviosos somático y simpático. Las evidencias de dolor neuropático son alodina crónica e hiperalgesia. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen: monorradiculopatías, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, dolor de miembro fantasma, síndromes de dolor regional complejo y las diversas neuropatías periféricas. El dolor neuropático tiende a ser solamente parcialmente sensible a terapia de opioides. En otras aplicaciones se usa clonidina para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, así como el síndrome de Tourette. Sin embargo, la clonidina nunca se ha usado para tratar el dolor inflamatorio y las enfermedades inflamatorias en la mucosa, en particular, en la mucosa de la cavidad oral, faringe o laringe y más particularmente mucositis oral.
- La solicitud internacional WO2006/075123 desvela el tratamiento de la mucositis oral y de enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) entre una primera lista de patologías. El documento WO2006/075123 también enumera la clonidina, entre una larga segunda lista de principios activos. Sin embargo, el documento WO2006/075123 no desvela específicamente el uso de clonidina en el tratamiento de inflamación en la mucosa. Por lo tanto, hay que realizar una selección arbitraria de dos listas independientes para llegar al uso de la invención. Además, el documento WO2006/075123 describe específicamente la clonidina como un agente simpatomimético adecuado para composición oftálmica. Sucede que, el documento WO2006/075123, desvela otro uso de la clonidina distinto al del tratamiento de la inflamación en la mucosa, o mucositis.
- Debra J. Harris ("Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management", *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006: 2(3) 251-258) describe estrategias para la evaluación y el control del dolor por mucositis inducida por tratamiento de cáncer. Con más precisión, Debra J. Harris, describe clonidina, por su actividad como agonista del receptor alfa 2-adrenérgico, para mejorar la eficacia de alivio del dolor y en particular el alivio del dolor por mucositis. Aunque la presente invención y Debra J. Harris están ambos relacionados con la misma enfermedad, la presente invención enseña el uso de clonidina para su nuevo tratamiento de los mecanismos causantes de enfermedad inflamatoria, especialmente mucositis, gracias a sus efectos antiinflamatorios recién identificados y Debra J. Harris enseña el tratamiento de los síntomas (dolor) de mucositis, gracias a su efecto agonista del receptor alfa-2 adrenérgico conocido.
- Existen muchos sistemas diferentes conocidos en la técnica para suministrar agonistas de receptor alfa-2 adrenérgico además de las formulaciones en píldora regulares. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 4.201.211 describe un sistema terapéutico en forma de un parche cutáneo que administra clonidina por vía transdérmica en una primera dosis de sensibilización de 10 a 300 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de piel que lleva la concentración de clonidina en sangre hasta un nivel suficiente para inducir estimulación alfa adrenérgica sin efectos secundarios intolerables, seguido de una dosificación continua sustancialmente constante en el intervalo de 0,1 a 100 $\mu\text{g}/\text{h}$ que mantiene este nivel. El sistema es una lámina de cuatro capas de, desde la parte superior: un refuerzo protector; una lámina de depósito de aceite mineral-poliisobuteno-clonidina, gelificada, que es la fuente de la clonidina para la dosificación constante continua; una membrana microporosa que controla la velocidad de dosificación constante; y una capa adhesiva de contacto con aceite mineral-poliisobuteno-clonidina gelificada, que es la fuente de la clonidina para la dosis de sensibilización y el medio por el que el sistema se une a la piel. Esta patente describe el uso de clonidina para tratar la hipertensión.
- La Patente de Estados Unidos 5.175.052 describe una preparación de cinta adhesiva de clonidina que comprende una lámina porosa de politetrafluoroetileno que tiene una permeabilidad al aire de 10 a 500 segundos que tiene en la misma una capa que contiene principio activo que comprende un adhesivo sensible a presión obtenido por copolimerización de una mezcla de monómeros que comprende de 40 a 80 % en peso de 2-etilhexil acrilato, de 20 a 60 % en peso de 2-metoxietil acrilato y de 0 a 40 % en peso de vinil acetato, conteniendo el adhesivo sensible a presión clonidina para tratar la hipertensión como un principio activo. La preparación consigue liberación sostenida de clonidina y muestra capacidad de conservación a largo plazo minimizando al mismo tiempo la irritación cutánea y manteniendo suficiente adhesión a la piel.
- Se desvela una preparación de clonidina para administración percutánea que comprende un soporte que tiene proporcionado en el mismo una capa que contiene principio activo en la Patente de Estados Unidos 4.765.974. La capa que contiene principio activo contiene un polímero acrílico que tiene una temperatura de transición de vidrio de $-70\text{ }^\circ\text{C}$ a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y adhesión sensible a presión a temperatura ambiente como una base, al menos uno de clonidina y clorhidrato de clonidina como un principio activo, y un inhibidor de descomposición. El principio activo puede mantenerse de forma estable dentro de la preparación sin descomponerse y, por lo tanto, puede liberarse eficazmente durante un periodo de tiempo prolongado.
- Se desvela una matriz de difusión polimérica para la liberación sostenida de la clonidina para tratar la hipertensión por suministro transdérmico a un paciente en el que la matriz comprende un plastificante polar, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona y una cantidad farmacéuticamente eficaz de clonidina en la Patente de Estados Unidos 4.292.303.
- Sin embargo, ninguna de las patentes anteriores describe el suministro a la mucosa de al menos un agonista del receptor alfa-2 adrenérgico o el uso del mismo para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y las enfermedades en la

mucosa, y en particular, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica para prevenir o tratar dolor inflamatorio y las enfermedades en la mucosa, y en particular en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe de una manera eficaz y especialmente en pacientes o mamíferos con cáncer o inmunodeprimidos de modo que el tratamiento del cáncer pueda mantenerse en tratamientos sucesivos.

5 Por lo tanto la presente invención se refiere a la prevención o al tratamiento del dolor inflamatorio y/o enfermedades en la mucosa, y en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe, usando clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

10 La presente invención también se refiere a un vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa para suministro a la mucosa de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un vehículo de liberación lenta bioadhesivo de suministro a la mucosa en el que pueden administrarse clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para prevenir o tratar dolor inflamatorio y las enfermedades en la mucosa y, en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

20 Con más precisión, la presente invención se refiere a un vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que puede contener un agente bioadhesivo de origen sintético, vegetal o animal, preferentemente de proteínas de la leche o de un origen de proteínas de guisantes que contiene clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y/o las enfermedades en la mucosa y, en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

25 Además, la presente invención se refiere a un método para administrar clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos a un mamífero para prevenir o trata el dolor y/o las enfermedades inflamatorias en mucosa y notablemente, pero no solamente, mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

30 La presente invención también se refiere a métodos para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y/o las enfermedades inflamatorias en la mucosa, y en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe, usando clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

35 La presente invención también se refiere al uso del vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa para la fabricación de medicamentos que contienen clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y/o las enfermedades inflamatorias en la mucosa y, en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

40 La presente invención también se refiere al uso de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y/o las enfermedades inflamatorias en la mucosa, y en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

La presente invención se define con más precisión en el sumario de la invención, la descripción de las realizaciones preferidas y las reivindicaciones.

45 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y/o las enfermedades inflamatorias en la mucosa, y en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para tratar el dolor y/o las enfermedades inflamatorias en mucosa, y notablemente, pero no solamente, mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe, en un mamífero que necesite dicho tratamiento, comprendiendo dicho proceso administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

55 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar complicaciones orales debido a quimioterapia o tratamiento con radiación administrando a un mamífero que necesite dicho tratamiento clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

60 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para la prevención o el tratamiento de la mucositis.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para tratar la mucositis en un mamífero que necesite dicho tratamiento, comprendiendo dicho proceso administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para la prevención o el tratamiento de la estomatitis.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para tratar la estomatitis en un mamífero que necesite dicho tratamiento, comprendiendo dicho proceso administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar complicaciones orales debido a la quimioterapia o al tratamiento con radiación, administrando a un mamífero que necesite dicho tratamiento, clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para la prevención o el tratamiento de liquen plano.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para tratar el liquen plano en un mamífero que necesite dicho tratamiento, comprendiendo dicho proceso administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para la prevención o el tratamiento de la enfermedad periodontal.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para tratar la enfermedad periodontal en un mamífero que necesite dicho tratamiento, comprendiendo dicho proceso administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para la prevención o el tratamiento de úlceras aftosas.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para tratar las úlceras aftosas en un mamífero que necesite dicho tratamiento, comprendiendo dicho proceso administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para la prevención o el tratamiento del dolor inflamatorio orodental y/u orofacial.

55 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para tratar el dolor inflamatorio orodental y/u orofacial en un mamífero que necesite dicho tratamiento, comprendiendo dicho proceso administrar a dicho mamífero una cantidad farmacéuticamente aceptable de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

60 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor y las enfermedades inflamatorias en mucosa, y en particular, pero no solamente, mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe, talo como mucositis y/o liquen plano y/o enfermedades periodontales y/o úlceras aftosas y/o dolor orodental y/u orofacial.

65 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y/o las enfermedades inflamatorias en la mucosa, y en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de un vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que comprende clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor inflamatorio y/o las enfermedades inflamatorias

en la mucosa, y en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe, tal como mucositis, estomatitis, liquen plano, enfermedades periodontales, úlceras aftosas o dolor orodental y orofacial.

Otro aspecto más de la presente invención es un vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que comprende o consiste esencialmente en o consiste en un primer principio o principios activos de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos y al menos un segundo principio o principios activos diferentes de clonidina, clorhidrato de clonidina, un derivado de clonidina o mezclas de los mismos seleccionados del grupo de otro agonista de receptor alfa-2 adrenérgico, un agonista de alfa-adrenorreceptor, agentes antiviricos, analgésicos, anestésicos, antiálgicos, agentes antiinflamatorios, antieméticos, antibióticos, antisépticos, un antivirico, un antifúngico, un agente de salivación, para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y las enfermedades inflamatorias en la mucosa, y en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un vehículo bioadhesivo de liberación lenta de la mucosa que comprende o consiste esencialmente en o consiste en entre 0,001 y 10 % en peso de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o una mezcla de los mismos como un principio activo, entre 1 % y 75 % en peso de al menos un diluyente, entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente bioadhesivo y entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente de liberación sostenida que proporciona la liberación sostenida del principio activo.

Otro aspecto más de la invención, es un vehículo bioadhesivo de liberación lenta de la mucosa que comprende o consiste esencialmente en o consiste en entre 0,001 y 10 % en peso de clonidina, clorhidrato de clonidina, un derivado de clonidina o una mezcla de los mismos como un principio activo, entre 1 % y 75 % en peso de al menos un diluyente, entre 5 y 80 % en peso de una proteína natural de la leche y entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente de liberación sostenida.

Protección conferida por la presente patente:

Los siguientes objetos de la invención son los abarcados específicamente por la presente patente:

Clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos para su uso en un método de prevención de la mucositis.

Una composición farmacéutica que comprende clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos, como un principio activo para su uso en un método de prevención de la mucositis.

Una composición farmacéutica que comprende clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos, como un principio activo para su uso en un método de prevención de la mucositis debido a quimioterapia o tratamiento con radiación.

Una composición farmacéutica que comprende clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos, como un principio activo para su uso en un método de prevención de la mucositis, caracterizada por que se administra a sujetos inmunodeprimidos.

Una composición farmacéutica que comprende clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos, como un principio activo para su uso en un método de prevención de la mucositis, caracterizada por que se administra por vía transmucosa.

Una composición farmacéutica que comprende clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos, como un principio activo para su uso en un método de prevención de la mucositis, caracterizada por que la clonidina o el clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos están contenidos en un vehículo bioadhesivo de liberación lenta y mucoadhesivo.

Una composición farmacéutica que comprende clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos, como un principio activo para su uso en un método de prevención de la mucositis, caracterizada por que la clonidina o el clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos están contenidos en un vehículo bioadhesivo de liberación lenta mucoadhesivo que comprende entre 0,001 y 10 % de clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos, como un principio activo, entre 1 % y 75 % en peso de al menos un diluyente, entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente bioadhesivo y entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente de liberación sostenida que proporciona liberación sostenida del principio activo

Un proceso para preparar dicho vehículo bioadhesivo de liberación lenta mucoadhesivo que comprende:

- a) solubilizar clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos en una solución acuosa;
- b) granular aplicando la solución obtenida en a) en una mezcla de diluyentes, aglutinantes y con el tiempo al menos un agente bioadhesivo;
- c) combinar dicha mezcla con un lubricante y al menos un agente bioadhesivo y/o un polímero de liberación sostenida; y

d) comprimir la mezcla combinada obtenida en c).

Un proceso para preparar dicho vehículo bioadhesivo de liberación lenta mucoadhesivo que comprende:

- 5 a) solubilizar clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos en una solución acuosa;
 b) granular pulverizando la solución obtenida en a) en una mezcla de diluyentes, aglutinantes y con el tiempo al menos un agente bioadhesivo;
 c) combinar dicha mezcla con un lubricante y al menos un agente bioadhesivo y/o un polímero de liberación sostenida; y
 10 d) comprimir la mezcla combinada obtenida en c).

Breve descripción de los dibujos

15 La Figura 1 es un gráfico que muestra las puntuaciones de mucositis diarias medias. Se calcularon puntuaciones de mucositis de grupo medias para cada día de evaluación. Las barras de error representan el error típico de las medias (ETM).

- 20 --●-- representa controles de vehículo del día -1 a 20;
 --■-- representa Duración 100 µg/kg qd del Día -1 al 20;
 --▲-- representa Duración 25 µg/kg qid del Día -1 al 20; y
 --▲-- representa Duración 12,5 µg/kg qid del Día -1 al 20.

25 La Figura 2 es un gráfico de barras que muestra los días de animales con puntuaciones de mucositis de 3 o más. Para examinar los niveles de mucositis clínicamente significativa con una puntuación de 3 o más. El número total de días en los que un animal mostró una puntuación elevada se sumó y se expresó como un porcentaje del número total de días puntuados. Un asterisco indica diferencias estadísticamente significativas en comparación con el control de vehículo usando un ensayo de Chi cuadrado.

30 La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra la AUC de puntuación de mucositis media. El área bajo la curva (AUC) se calculó para la Puntuación de Mucositis mostrada por cada animal en el estudio. Este cálculo se realizó usando la transformación de regla trapezoidal. Se calcularon las medias de grupos y se muestran con barras de error que representan ETM para cada grupo. Los grupos se compararon usando el método de ANOVA en rangos de Kruskal-Wallis. Se vieron reducciones estadísticamente significativas en mucositis (P=0,0007 en general, se muestra la comparación de grupos individuales con valores de control).

35 Descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención

40 Como se usa en el presente documento, el término "bioadhesivo" se refiere a cualquier adhesivo que interactúe con un tejido vivo y/o fluido biológico.

Por el término "vehículo" se entiende cualquier objeto que pueda transportar al menos un principio activo.

45 El término "mamífero" abarca cualquiera de diversos animales vertebrados de sangre caliente de la clase Mammalia, incluyendo seres humanos, caracterizado por una capa de pelo que recubre la piel y, en las hembras, glándulas mamarias productoras de leche para alimentar a los jóvenes.

Como se usa en el presente documento la expresión "mucosa en la cavidad oral" es el tejido húmedo que reviste la cavidad bucal.

50 Como se usa en el presente documento "cavidad oral" se refiere a la boca o región de la boca o la superficie en la que se localiza la boca. Incluye el paladar, el interior de los labios y el interior de las mandíbulas.

55 Como se usa en el presente documento el término "diluyente" significa un agente de dilución y abarca agentes tales que son diluyentes insolubles y diluyentes solubles.

60 Los términos "aglutinante" o "agente de unión" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a cualquier película farmacéuticamente aceptable que puede usarse para unir entre sí los componentes activos e inertes del vehículo para mantener partes cohesivas y discretas. Los aglutinantes proporcionan la matriz de la que se secreta gradualmente el principio activo.

De forma similar, a lo largo del texto, la expresión "liberación lenta" o "liberación sostenida" se usan indistintamente y significan que el principio activo se libera inmediatamente y después a lo largo de un periodo de tiempo prolongado de al menos 12 horas o al menos 18 horas o al menos 20 horas o al menos 24 horas y hasta 36 horas.

65 Como se usa en el presente documento "de origen vegetal" significa cualquier proteína que pueda hallarse en plantas que actúe como un bioadhesivo y por lo tanto interaccione con tejido vivo y/o fluido biológico.

A lo largo del texto, se usarán indistintamente los términos “bioadhesivo” y “mucoadhesivo”.

De forma similar, el término “terapéutico” abarca tanto terapia como profilaxis de dolor y enfermedades inflamatorias en la mucosa de la cavidad oral, faringe y laringe tales como mucositis y/o estromatitis y/o liquen plano y/o enfermedad periodontal y/o úlceras aftosas y/o dolor orodental y/u orofacial como se usa en el presente documento.

Como se usa en el presente documento “proteínas de origen natural” abarca cualquier proteína existente en o formada por la naturaleza cuya estructura no se ha manipulado químicamente por el hombre. Por lo tanto, cualquier proteína natural que se someta a cualquier tratamiento químico, tal como reticulación, no se consideraría una proteína natural.

Como se usa en el presente documento el término clonidina abarca todas las formas de *N*-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina e incluye formulaciones de clorhidrato de clonidina, así como las sales farmacéuticamente aceptables.

“Prevenir”, como se usa en el presente documento, significa que el tratamiento se inicia antes de la quimioterapia o radioterapia, obstaculizando de este modo la aparición del dolor inflamatorio y de las enfermedades inflamatorias en la mucosa, y en particular, pero no solamente, en la mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe, tal como mucositis y/o estromatitis y/o liquen plano y/o enfermedad periodontal y/o úlceras aftosas y/o dolor orodental y/o dolor orofacial.

“Tratar el dolor inflamatorio”, como se usa en el presente documento, significa que una vez que el mamífero ha desarrollado una inflamación en la mucosa y notablemente, pero no solamente, mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe, el dolor se reduce contrarrestando la inflamación de las membranas mucosas.

“Tratar la mucositis” como se usa en el presente documento significa que una vez que el mamífero ha desarrollado mucositis, se contrarresta la inflamación de las membranas mucosas.

Como se usa en el presente documento el término “mucositis” abarca cualquier inflamación o ulceración de las membranas mucosas en un mamífero.

“Enfermedad periodontal” como se usa en el presente documento se refiere a enfermedades de las encías periodontales incluyendo gingivitis y periodontitis, así como enfermedad periodontal necrotizante.

Como se usa en el presente documento, “complicaciones orales durante y después de la quimioterapia y/o radioterapia” se refiere a mucositis oral, dolor, infecciones tales como infecciones bacterianas, infecciones fúngicas e infecciones víricas, hemorragia, xerostomía, caries y problemas de las encías o enfermedades de las encías.

Como se usa en el presente documento los “vehículos farmacéuticamente aceptables” incluyen vehículos, excipientes y estabilizantes. Las formulaciones pueden prepararse como se expone en Remington’s Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol A. editor (1980). Los ejemplos de vehículos, excipientes y transportadores incluyen solución salina, PBS, tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes tales como ácido ascórbico, polipéptidos de bajo peso molecular; proteínas tales como albúmina de suero, inmunoglobulinas, gelatinas; polímeros hidrófilos tales como PVP; aminoácidos de glicina, glutamina, arginina, lisina o asparaginas; carbohidratos incluyendo tales como glucosa, manosa o dextrinas; alcoholes de azúcares incluyendo manitol o sorbitol, contraiones formadores de sales tales como sodio y/o tensioactivos no iónicos tales como Tween®.

Una “cantidad farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, significa la cantidad suficiente para conseguir o al menos conseguir parcialmente el efecto deseado.

Como se usa en el presente documento “que consiste esencialmente en” significa que la composición farmacéutica puede contener otros ingredientes menores que no afectan a la acción fisiológica de los primer y/o segundo principios activos de la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

“Al menos uno” cuando se hace referencia a los principios activos significa que hay 1 o 2 o entre 1 y 3 principios activos, siendo dichos principios activos agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en las composiciones farmacéuticas que se administran en los métodos descritos en el presente documento.

Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina y/o clorhidrato de clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para prevenir o tratar el dolor inflamatorio y/o enfermedades en la mucosa y notablemente, pero no solamente, mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

El dolor y las enfermedades en la mucosa son, por ejemplo, mucositis, estomatitis, liquen plano, enfermedad periodontal, úlceras aftosas, esofagitis, rectitis, rectocolitis y enfermedad de Crohn, dolor orodental y dolor orofacial.

El dolor y las enfermedades en la mucosa en la cavidad oral, faringe o laringe son, por ejemplo, mucositis y/o estomatitis, y/o liquen plano y/o enfermedades periodontales y/o úlceras aftosas y/o dolor orodental y/u orofacial.

5 En una realización preferida, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina, clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para prevenir o tratar la mucositis.

10 El método de la invención es adecuado para tratar la mucositis en el contexto de enfermedades en sujetos inmunodeprimidos (ancianos, personas desnutridas, antibioterapia, cáncer, SIDA, radioterapia, quimioterapia, injertos).

15 La clonidina y el clorhidrato de clonidina son fármacos conocidos usados para tratar la hipertensión y tienen varios nombres comerciales farmacéuticos diferentes tales como chlornidium®, clonidin®, adesipress®, carapresan®, catapres®, duraclon®, cloropres®, catapressan®, y catapress-TTS®.

20 También pueden usarse derivados de clonidina en el vehículo bioadhesivo de la mucosa de la presente invención tales como alcohol 3,5-dicloro-4-(imidazolidin-2-ilidenamino)benzílico, 3,5-dicloro-4-(1,3-diisobutilimidazolidin-2-ilidenamino)benzil isobutirato y etil 3,5-dicloro-4-(1-isobutilimidazolidin-2 benzoato. También pueden usarse en la presente invención derivados parasustituidos de clonidina tales como amino, dietilamino, etilamino-acetamidobromoacetamido-N-cloretil-N-metil-amino- y N-β-cloroetil-N-metilaminometilo.

25 La cantidad de clonidina, clorhidrato de clonidina, un derivado de clonidina o mezclas de los mismos que pueden usarse en la composición farmacéutica que puede usarse en los presentes métodos puede variar de 0,025 mg a 2,4 mg por día. En otro aspecto la dosificación puede variar de 0,05 mg a 0,4 mg. La realización preferida es una microdosificación de 0,075 mg, 0,15 mg o 0,3 mg por día para conseguir un efecto antiinflamatorio local en la mucosa y limitar un pase sistémico.

30 Puede administrarse clonidina, clorhidrato de clonidina, un derivado de clonidina o mezclas de los mismos en cualquier forma tal como por vía oral, por vía intraperitoneal, por vía tópica, por vía entérica, por vía parenteral, por vía intranasal, por vía vaginal, por vía rectal, por vía intravenosa, por vía intradérmica, por vía transmucosa y similares. Todos los principios activos de la presente invención pueden formularse en formulaciones líquidas para inyección o administración oral, píldoras, parches, que pueden administrarse por vía intradérmica o por vía transmucosa, como supositorios y similares.

35 El tipo de formulación de todos los principios activos dependerá de las condiciones de mucositis, en las que se localiza y en la necesidad del mamífero. Por ejemplo, para mamíferos que tienen un grado grave de mucositis en la boca y la garganta, no es posible la administración oral y por lo tanto la administración transmucosa puede ser la mejor vía.

40 Si se administran por vía transmucosa todos los principios activos pueden formularse en forma de comprimidos bioadhesivos, microesferas o nanoesferas que pueden formularse en cualquier forma tal como rectangular, circular, cuadrada, oval y similares. El vehículo también puede recubrirse con un principio activo descrito en lo sucesivo en el presente documento.

45 En un aspecto de la invención se formula clonidina, clorhidrato de clonidina, un derivado de clonidina o mezclas de los mismos, en un vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa en forma de un comprimido mucoadhesivo.

50 El vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que puede usarse en el proceso de la presente invención comprende o consiste esencialmente en o consiste en al menos clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como el principio activo, al menos un diluyente, al menos un agente bioadhesivo y al menos un agente de liberación sostenida que proporciona liberación sostenida del principio activo. Este vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa también puede comprender un agente de flujo, un agente humectante, un agente colorante, un agente saporífero y un agente de unión.

55 El al menos un agente bioadhesivo es una proteína sintética o una natural o un polisacárido. La proteína natural puede ser de origen vegetal o animal. Se puede seleccionar del grupo de proteínas de guisante naturales, proteínas de trigo naturales y proteínas de gliadina. En otro aspecto la proteína natural puede ser de un concentrado proteico de la leche.

60 Las proteínas naturales bioadhesivas de origen vegetal son las proteínas vegetales que tienen propiedades bioadhesivas como se define en el presente documento. Las proteínas de origen natural de origen vegetal que puede usarse son las descritas en el documento EP 07006042.1. Los ejemplos de estas proteínas incluyen proteínas de guisantes naturales, proteínas de trigo naturales y proteínas de gliadina y mezclas de las mismas. El método para producir proteínas de guisantes se describe en el documento WO 2007/017571.

65

El polisacárido que puede usarse en la presente invención incluye quitosano, alginato, carboximetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, ciclodextrina, hialuronato sódico y goma de xantano.

5 En otra realización las proteínas de origen natural que pueden usarse son las descritas en el documento EP 0 542 824. Un ejemplo particular es un concentrado de proteínas de la leche que valora un mínimo de 85 % de proteínas tales como Prosobel L85, concentrado de proteínas de la leche o, preferentemente, Promilk 852A comercializado por Armor Proteins, o del intervalo de Alaplex (4850, 1180, 1380 o 1395) de NZMP. La concentración relativa de las proteínas naturales de la leche en el comprimido bioadhesivo de la invención es del 15 % al 50 % en peso, preferentemente del 20 % al 30 % en peso.

Además de las proteínas naturales, el vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa contiene al menos un agente de liberación sostenida que proporciona liberación sostenida del principio activo. Este vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa puede comprender también un agente de flujo, un agente humectante, un agente colorante, un agente saporífero y un agente de unión.

La liberación sostenida es durante un periodo de al menos 4 horas y preferentemente de 4 a 25 horas.

Además de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como un primer principio activo, pueden usarse otros segundos principios activos diferentes tales como diferentes agonistas de receptor alfa-2 adrenérgico y/o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y/o mezclas de los mismos, agentes antivíricos, antifúngicos, analgésicos, anestésicos, antiálgicos, agentes antiinflamatorios, antieméticos, antibióticos, antisépticos y mezclas de los mismos. Por ejemplo, se puede prever el tratamiento de la mucositis usando clonidina, así como un antiinflamatorio para el dolor en el mismo vehículo bioadhesivo.

La presente invención también se refiere a un vehículo terapéutico bioadhesivo de la mucosa de liberación prolongada que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como el al menos un principio o principios activos, y al menos un segundo principio o principios activos diferentes seleccionados del grupo de un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico diferente y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o mezclas de los mismos, agentes antivíricos, antifúngicos, analgésicos, anestésicos, antiálgicos, agentes antiinflamatorios, antieméticos, antibióticos, antisépticos y mezclas de los mismos que comprenden al menos un diluyente, al menos un agente bioadhesivo y al menos un agente de liberación sostenida que proporciona liberación sostenida del principio activo.

Los ejemplos de agentes antivíricos que pueden usarse en el vehículo bioadhesivo incluyen, por ejemplo, vidarbina, aciclovir, ganciclovir, cidovir, valganciclovir, inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos tales como zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos tales como nevirapina y delavridina, inhibidores de proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, ribavirina, amantadina, rimantadina, releenza, tamiflu, pleconatil, penciclovir, famciclovir, foscarnet, interferones tales como IFN- α y similares.

El agente antivírico está presente en el vehículo bioadhesivo en una concentración entre 10 y 200 mg. También puede estar presente en una concentración entre 50 y 100 mg. Se apreciará que la cantidad del antivírico puede variar dependiendo del mamífero que se trate así como de la condición médica del mamífero.

Los ejemplos de agentes antifúngicos que pueden usarse en el vehículo bioadhesivo incluyen, por ejemplo, antimicótico de polieno e imidazol y triazol tal como miconazol.

La dosificación de antifúngico varía en el vehículo bioadhesivo con el antifúngico usado. En general la dosis es de entre 10 mg y 150 mg.

Son ejemplos de antibióticos que pueden usarse en el vehículo de liberación lenta bioadhesivo fármacos de sulfa y análogos de ácido fólico, las beta lactamas incluyendo penicilinas, vancomicina, ampicilina y amoxicilinas y cefalosporinas, aminoglucósidos tales como estreptomina, kanamicina, neomicina y gentamicina, tetraciclinas tales como doxiciclina, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina, polimixinas, rifampina, mupirocina, cicloserina, aminociclitoles, glucopéptidos y oxazolidinonas.

La dosificación de antibiótico varía en el vehículo bioadhesivo con el antibiótico usado. En general la dosis es de entre 10 mg y 150 mg.

Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios que pueden usarse en el vehículo bioadhesivo incluyen aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, etodolaco, ketorolaco, oxaprozina, trisalicilato, paracetamol, suprofen, corticoides, celecoxib y talidomida.

- La dosis del antiinflamatorio presente en el vehículo de liberación lenta bioadhesivo es de entre 25 y 1.500 mg o entre 50 y 500 mg dependiendo del antiinflamatorio usado.
- 5 Laurilsulfato sódico, yodóforo, yodo, gluconato de clorhexidina, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de cetilpiridinio, antisépticos fenólicos tales como Listerine®, povidona-yodo, hexetidina, triclosano, delmopinol, saliflúor, sanguinarina, alquilsulfatos de metales alcalinos y propolis son antisépticos que pueden usarse en la presente invención.
- Entre el 0 y el 5 % en peso del antiséptico se usa en el vehículo bioadhesivo de la invención.
- 10 Los fármacos antieméticos que pueden usarse para tratar las náuseas y los vómitos, especialmente después de la quimioterapia incluyen granisetron, ondansetron, dexametasona y metoclopramida, inhibidores de 5-hidroxitriptanina (serotonina), dronabinol y procloperazina y tropisetron. Estos fármacos y combinaciones de los mismos pueden usarse en el vehículo bioadhesivo.
- 15 El antiemético está presente en general en una dosis de entre 1 y 100 mg en el vehículo.
- El agente de liberación sostenida que puede usarse en el vehículo bioadhesivo incluye polímeros hidrófilos incluyendo polisacáridos tales como éteres de celulosa, goma de xantano, escleroglucano, goma de algarrobo, goma arábiga, goma de tragacanto, algarrobo, ácido algínico, alginatos, carragenatos, agar-agar, almidón, amilasa, 20 algarrobo, goma karaya y goma guar bien solo o bien en mezclas de los mismos. Otros polímeros que pueden usarse en la presente invención incluyen polímeros basados en celulosa tales como hipromelosa, acetato de celulosa, ésteres de celulosa, celobiosa, resinas de celulosa, carbopol 934®, hidroxietilmetacrilato solamente o en mezclas de los mismos.
- 25 Los agentes de liberación sostenida están presentes en una concentración del 5 % al 80 % en peso. También pueden estar presentes en una cantidad del 10 % al 60 % o del 20 al 40 % en peso.
- El diluyente usado en la presente invención puede ser insoluble o soluble. Los ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, hidrometilcelulosa, fosfato dicálcico, carbonato cálcico, 30 sulfato cálcico, carbonato de magnesio, fosfato dicálcico o tricálcico, manitol, glucosa, sorbitol, dextratos de maltosa, dextrinas, dextrosa, lactosa, almidón y similares.
- El diluyente está presente en una cantidad entre el 1 y el 75 % en peso en el vehículo de liberación lenta bioadhesivo. También puede estar presente en una cantidad del 10 % al 60 % o del 20 al 40 % en peso.
- 35 Además del principio activo, la proteína natural de origen vegetal o de la leche, el diluyente y el agente de liberación sostenida, el vehículo de liberación lenta bioadhesivo también puede comprender un agente de flujo, un agente humectante, un agente colorante, un agente saporífero y un agente de unión.
- 40 Los alquilsulfato de metales alcalinos que pueden usarse en la formulación incluyen lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de potasio, laurilsulfato de sodio y dietilsulfosuccinato. En general está presente en el vehículo bioadhesivo a una concentración de entre 1 y 10 % en peso o 2 y 10 % en peso.
- El vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa en la presente invención permite la liberación de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como el primer principio o principios activos y otro segundo principio o principios activos, preferentemente una liberación prolongada y/o 45 inmediata y/o local.
- El vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa usado en la presente invención permite la absorción de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como el primer principio o principios activos y otro segundo principio o principios activos, preferentemente durante un periodo prolongado.
- 50 Los aglutinantes que pueden usarse en la presente invención pueden seleccionarse de povidona, polímero de carboxi vinilo, carmelosa, metil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, alcohol polivinílico, vinil acetato y similares.
- 55 Los aglutinantes están presentes en la cantidad de 0,5 a 5 % en peso en el vehículo de liberación lenta bioadhesivo.
- 60 También pueden añadirse agentes de salivación tales como pilocarpina y betanecol y agentes aromatizantes. Los agentes aromatizantes incluyen saporíferos, citrato de calcio, Safrol y agentes edulcorantes tales como aspartamo, ciclamatos, sacarina y xilitol. Adicionalmente también pueden añadirse excipientes de compresión tales como adyuvantes de flujo incluyendo talco, dióxido de silicio coloidal, silicio coloidal y lubricantes incluyendo estearato de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicol al vehículo de liberación lenta bioadhesivo en el estadio de combinación.
- 65

Los agentes de flujo que pueden usarse en la presente invención pueden seleccionarse de lubricantes y emolientes. Como ejemplo, pueden ser talco o estearato de magnesio.

5 El agente humectante puede ser una solución acuosa, una solución acuosa y de unión, un disolvente tal como alcohol.

Estos genes adicionales pueden añadirse al vehículo en el intervalo de concentración de 0,1 a 10 % en peso del peso total de los componentes en el vehículo.

10 En otra realización más la presente invención se refiere a un vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que comprende o consiste esencialmente en o consiste en un agente humectante que comprende o consiste en de 0,05 mg a 0,4 mg de clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como un primer principio o principios activos y opcionalmente al menos un segundo o segundos principios activos distintos de clonidina, entre 1 % y 75 % en peso de al menos un diluyente, entre 5 y 80 % de al menos un agente bioadhesivo y entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente de liberación sostenida que proporciona liberación sostenida del principio activo. Como se ha indicado anteriormente al menos un segundo principio o principios activos diferentes seleccionados del grupo de un agonista de receptor alfa-2 adrenérgico diferente y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o mezclas de los mismos, agentes antiviricos, antifúngicos, analgésicos, anestésicos, antiálgicos, agentes antiinflamatorios, antieméticos, antibióticos, antisépticos y mezclas de los mismos pueden estar contenidos en esta formulación de vehículo de liberación lenta bioadhesiva de la mucosa.

25 La combinación de al menos dos principios activos también es importante en el tratamiento de complicaciones orales que surgen de quimioterapia y radiación de cabeza y cuello debido a daño letal o subletal directo a tejidos orales. Además, muchos pacientes tienen sistemas inmunitarios disminuidos, lo que conduce a problemas en la curación de tejidos orales. Por lo tanto las complicaciones que surgen con pacientes que se someten a quimioterapia y tratamiento con radiación que tienen mucositis oral también pueden tener infecciones orales víricas, bacterianas y fúngicas, disfunciones de la glándula salival, flora oral alterada, disfunciones del sabor, xerostomía y mucositis gastrointestinal, lo que provoca cambios secundarios en el estado oral incluyendo sabor, higiene y dietético intacto. La mucositis gastrointestinal provoca náuseas y vómitos. Estas complicaciones requieren el tratamiento con más de un fármaco. Por ejemplo, se puede usar el analgésico base de fentanilo, citrato de fentanilo o sulfentanilo que son importantes en el tratamiento de dolor resistente grave en particular asociado con cáncer, y un antiemético para tratar náuseas y vómitos. Se apreciará que las combinaciones de los diferentes principios activos usados se basan en las condiciones médicas que el paciente/mamífero tiene y el tratamiento que es necesario.

35 La presente invención también proporciona un método para tratar complicaciones orales debido a quimioterapia o tratamiento por radiación administrando a un mamífero que necesite dicho tratamiento clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos.

40 Por lo tanto la presente invención proporciona un vehículo de liberación lenta bioadhesivo que puede usarse en el tratamiento de complicaciones orales debido a quimioterapia o tratamiento por radiación que comprende o consiste en un agente humectante que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como un primer principio o principios activos y opcionalmente al menos un segundo principio o principios activos seleccionados del grupo de agentes antiviricos, analgésicos, anestésicos, antiálgicos, agentes antiinflamatorios, antieméticos, antibióticos, antisépticos, un antivirico, un antifúngico, un agente de salivación, al menos un bioadhesivo de origen natural y mezclas de los mismos y al menos un agente de liberación sostenida que proporciona una liberación sostenida del principio activo.

50 La presente invención proporciona un vehículo de liberación lenta bioadhesivo que puede usarse en el tratamiento de complicaciones orales debido a quimioterapia o tratamiento por radiación que comprende o consiste esencialmente en o consiste en un agente humectante que comprende o consiste esencialmente en o consiste en clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos y opcionalmente al menos otro principio activo seleccionado del grupo de agentes antiviricos, analgésicos, anestésicos, antiálgicos, agentes antiinflamatorios, antieméticos, antibióticos, antisépticos, un antivirico, un antifúngico, un agente de salivación, entre 1 % y 75 % en peso de al menos un diluyente, entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente bioadhesivo y entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente de liberación sostenida que proporciona liberación sostenida del principio activo.

60 En otro aspecto más la presente invención se refiere al uso del vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que contiene clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor y/o las enfermedades inflamatorias en mucosa, y notablemente, pero no solamente, mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

65 En otro aspecto más la presente invención se refiere al uso del vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que contiene clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como un primer principio o principios activos y un segundo principio o principios activos seleccionados del grupo de

agentes antivíricos, analgésicos, anestésicos, antiálgicos, agentes antiinflamatorios, antieméticos, antibióticos, antisépticos, un antivírico, un antifúngico, un agente de salivación, para la fabricación de un medicamento para tratar dolor y enfermedades inflamatorias en mucosa, y notablemente, pero no solamente, mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

5 En otro aspecto se proporciona clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos para prevenir o tratar el dolor y enfermedades inflamatorias en mucosa, y notablemente, pero no solamente, mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

10 En otro aspecto más la presente invención se refiere al uso del vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que contiene clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para tratar la mucositis.

15 En otro aspecto más la presente invención se refiere al uso del vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la mucosa que contiene clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos y al menos un segundo principio o principios activos diferentes de clonidina, clorhidrato de clonidina, un derivado de clonidina o mezclas de los mismos seleccionados del grupo de agentes antivíricos, analgésicos, anestésicos, antiálgicos, agentes antiinflamatorios, antieméticos, antibióticos, antisépticos, un antivírico, un antifúngico, un agente de salivación, para la fabricación de un medicamento para tratar la mucositis.

20 En otro aspecto clonidina, clorhidrato de clonidina, un derivado de clonidina o mezclas de los mismos para prevenir o tratar la mucositis.

25 En otro aspecto más se proporciona clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como un primer principio o principios activos y opcionalmente al menos otro segundo principio o principios activos seleccionados del grupo de agentes antivíricos, analgésicos, anestésicos, antiálgicos, agentes antiinflamatorios, antieméticos, antibióticos, antisépticos, un antivírico, un antifúngico, un agente de salivación y mezcla de los mismos para prevenir o tratar el dolor y/o las enfermedades inflamatorias en la mucosa, y notablemente, pero no solamente, mucosa de la cavidad oral, la faringe y/o la laringe.

30 En otro aspecto la presente invención presenta un método para proporcionar un método para suministrar clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos como un primer principio o principios activos y al menos un segundo principio o principios activos a un mamífero que necesite dicho tratamiento que comprende administrar el vehículo de liberación lenta bioadhesivo de la presente invención, que se ha descrito en detalle anteriormente.

35 La clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos y opcionalmente al menos un segundo principio o principios activos usados en el contexto de la invención pueden acondicionarse en el mismo sistema terapéutico bioadhesivo homogéneo o heterogéneo con dos fases con dos velocidades de liberación, o por separado dependiendo de si la administración se lleva a cabo simultáneamente o a intervalos. Además, se pueden formular de diferentes maneras, dependiendo de la naturaleza de los compuestos, y la dosificación. La formulación puede estar en forma de comprimidos homogéneos o de doble capa, o en forma de micro o nanoesferas. En general, el envase y la formulación se definen para permitir la compatibilidad de los productos asociados, frecuencia de administración reducida o facilitada (una o dos dosis al día), fácil sistema de suministro (preferentemente una forma bioadhesiva oral), un sabor enmascarado si es necesario, hidratación local, una ausencia de pase sistémico y buena aceptabilidad.

40 Los sistemas bioadhesivos de la invención son sistemas de liberación prolongada y pueden también recubrirse con una capa soluble que contiene el mismo principio activo con liberación inmediata; esto es particularmente importante con tratamientos analgésicos para los que se busca un efecto doble, inmediato y prolongado.

50 En otra realización, la presente invención también se refiere a un método para preparar un vehículo bioadhesivo que comprende:

55 a) solubilizar clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos en una solución acuosa;

60 b) granular aplicando la solución obtenida en a) en una mezcla de diluyentes, aglutinante y con el tiempo al menos un agente bioadhesivo;

c) combinar dicha mezcla con un lubricante y al menos un agente bioadhesivo y/o un polímero de liberación sostenida; y

65 d) comprimir la mezcla combinada obtenida en d).

En una realización preferida, la aplicación de la solución descrita en la etapa b) se lleva a cabo por pulverización.

En otro aspecto más, la presente invención también se refiere a un método para preparar un vehículo bioadhesivo que comprende:

- 5 a) solubilizar clonidina y/o clorhidrato de clonidina y/o un derivado de clonidina y/o mezclas de los mismos en una solución acuosa;
- b) granular aplicando la solución obtenida en a) en una mezcla de diluyentes, aglutinante y con el tiempo al menos un agente bioadhesivo;
- 10 c) secar y calibrar dicha mezcla;
- d) combinar dicha mezcla con un lubricante y al menos un agente bioadhesivo y/o un polímero de liberación sostenida; y
- 15 e) comprimir la mezcla combinada obtenida en d).

En una realización preferida, la aplicación de la solución descrita en la etapa b) se lleva a cabo por pulverización.

20 Se han descrito varias realizaciones de la invención. No obstante, se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplos

25 Ejemplo 1: análisis de propiedades antiinflamatorias de Clonidina en un modelo de cultivo organotípico de mucosa oral humana.

I. Descripción del estudio

30 1- Cultivo organotípico de la mucosa oral humana:

Se obtuvieron muestras de biopsia de mucosa oral humana no queratinizada clínicamente sana de pacientes que se someten a cirugía.

35 Se transfirieron biopsias pequeñas (tamaño de explante: 5 mm² en superficie y 3 mm de grosor y aproximadamente 15 a 20 mg de peso) a transwells de membrana de policarbonato permeable (12 mm de diámetro, 12 µm de tamaño de poro) en un pocillo de una placa de 12 pocillos (como se ha descrito previamente Boisnic S. *et al.*, 2003 y 2006) que contiene 700 µl de medio definido (DMEM, antibióticos, hormonas, extracto de la hipófisis, SVF). Para cada donante, la biopsia de la encía se cortó para obtener el mismo peso de modo que se tuviera comparación entre diferentes condiciones ensayadas. Los explantes se mantuvieron en la interfaz entre el aire y el medio: el epitelio de la mucosa oral estaba en contacto con el aire y el corion se expuso al medio por difusión a través de la membrana de policarbonato poroso.

40

45 Se obtuvo cohesión entre fragmento de la encía e inserto con un sello de elastómero de silicona de tipo adición de polivinilsiloxano (coltene® president) de tal manera que no fuera posible retracción de la encía o pase lateral del producto hacia la dermis. El cultivo se preparó durante 2 días en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5 % a 37 °C.

2- Estimulación de la inflamación de la mucosa oral *in vitro*:

50 La estimulación del proceso inflamatorio de la mucosa oral experimental oral se realizó por la sustancia neuropeptídica P (SP) (Boisnic *et al.*, 2003).

El neuropéptido SP ([SP] = 10 µM) se añadió (o no) al medio de cultivo para estimular el proceso proinflamatorio de mucositis. SP estaba en contacto con el corion de la mucosa después de difusión a través de la membrana porosa.

55

3- Medición de propiedades antiinflamatorias de Clonidina *in vitro*:

60 Para evaluar el efecto preventivo de Clonidina, se añadieron 5 µl de solución de Clonidina por vía apical en el epitelio de la mucosa 6 veces al día, cada 2 horas durante el día (a las 8 horas de la mañana, 10 horas de la mañana, 12 horas del mediodía, 2 horas de la tarde, 4 horas de la tarde y 6 horas de la tarde).

El cultivo celular duró dos días ("D0" para el primer día y "D1" para el segundo día).

65 Se añadió sustancia P al medio de cultivo el D0, al mismo tiempo que la sexta adición de clonidina (a las 18 horas).

Este experimento se realizó para medir el efecto antiinflamatorio preventivo de clonidina. Por lo tanto el tratamiento con clonidina se realizó antes y durante la estimulación con sustancia P.

5 Se ensayaron concentraciones crecientes de Clonidina en PBS: 0,009 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,09 µg/ml, 0,3 µg/ml, 0,9 µg/ml, 3 µg/ml (solubilidad en agua de Clonidina 1 g/15 ml).

II. Protocolo del estudio

10 En esta sección experimental, cada concentración de clonidina: 0 µg/ml, 0,009 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,09 µg/ml, 0,3 µg/ml, 0,9 µg/ml y 3 µg/ml se ensayó en 9 fragmentos diferentes.

Como controles negativos, sin estimulación con sustancia P, se ensayaron dos dosis de Clonidina aproximadamente 0 y 3 µg/ml, en 9 fragmentos diferentes (Cultivo C para Control).

15 (En consecuencia: 9x2 fragmentos para cultivo C + 9x7 fragmentos para cultivo con SP (cultivo SP+) = 81 fragmentos).

Día 0 (D0):

20 Se diseccionaron muestras de biopsia de mucosa bucal no queratinizada clínicamente normal, se pesaron y se transfirieron a membranas de policarbonato permeables. Se añadieron clonidina y sustancia P, como se ha indicado anteriormente.

25 Tratamiento con clonidina en el lado apical de inicio de cultivos de explantes (5 µl, [Clonidina] = 0 µg/ml o 3 µg/ml para cultivo C, [Clonidina] = 0 µg/ml o 0,009 µg/ml, 0,03 µg/ml, 0,09 µg/ml, 0,3 µg/ml, 0,9 µg/ml o 3 µg/ml para cultivo SP+).

Día 1 (D1):

30 Renovación del tratamiento con Clonidina en el lado apical de cultivo de explantes (5 µl, [Clonidina] = 0 µg/ml o 3 µg/ml para cultivo C, [Clonidina] = 0 µg/ml o 0,01 µg/ml o 0,03 µg/ml o 0,1 µg/ml o 0,3 µg/ml o 1 µg/ml o 3 µg/ml para cultivo SP+) cada dos horas durante el día (a las 8 horas de la mañana, 10 horas de la mañana, 12 horas del mediodía, 2 horas de la tarde, 4 horas de la tarde y 6 horas de la tarde).

35 Medio de cultivo D1 retirado en cada pocillo; se separan alícuotas en 7 muestras de 100 µl y se almacenan a -80 °C para análisis de liberación de citocinas.

Al final de cada cultivo todos los explantes de mucosa oral humana se pesaron (liberación de citocinas expresada como pg/mg de explantes de mucosa oral cultivados).

40 Se calcularon los valores medios y desviaciones típicas para cada parámetro. La significación estadística de los cambios registrados en los parámetros se determinó con ensayo de U de Mann-Whitney para muestras no relacionadas (p<0,05).

45 III. Resultados de TNFα

Los resultados se expresan en la Tabla 1. La encía sin inducción de proceso inflamatorio por SP y tratado por 3 µg/ml de Clonidina no mostró ninguna modificación de la tasa de TNFα (0,83 pg/mg) en comparación con encía no tratada (0,63 pg/mg).

50 En este modelo experimental de inflamación de la encía, la sustancia P indujo un aumento significativo de TNFα (1,7 pg/mg; p = 0,0056) en comparación con encía no tratada (0,63 pg/mg).

55 Cuando se estimula inflamación de la encía por SP, la clonidina indujo una reducción significativa de TNFα a dosis de 0,9 µg/ml (0,74 pg/mg; p = 0,0106) y 3 µg/ml (0,67 pg/mg; p = 0,0056) en comparación con encía estimulada por SP sin tratamiento con clonidina (1,7 pg/mg).

No se vio ningún efecto antiinflamatorio significativo en encía estimulada por SP con dosis de 0,009, 0,03, 0,09 y 0,3 µg/ml de clonidina.

60 Tabla 1 - cuantificación de TNFα por ELISA

	pg/mg
Encía sin tratamiento (control negativo)	0,63 ± 0,44
Encía + clonidina 3 µg/ml	0,83 ± 0,40
Encía + SP (control positivo)	1,7 ± 1,09 (# p = 0,0056)

	pg/mg
Encía + SP + clonidina 0,009 µg/ml	1,14 ± 0,7
Encía + SP + clonidina 0,03 µg/ml	1,02 ± 0,4
Encía + SP + clonidina 0,09 µg/ml	1,08 ± 0,29
Encía + SP + clonidina 0,3 µg/ml	0,86 ± 0,4
Encía + clonidina 3 µg/ml	0,83 ± 0,40
Encía + SP + clonidina 0,9 µg/ml	0,74 ± 0,36 (* p = 0,0106)
Encía + SP + clonidina 3 µg/ml	0,67 ± 0,27 (* p = 0,0056)
#: diferencia significativa con la encía no tratada (ensayo de U de Mann-Whitney, p < 0,05)	
*: diferencia significativa con encía estimulada por SP (ensayo de U de Mann-Whitney, p < 0,05)	

IV. Conclusión

Este experimento muestra la eficacia antiinflamatoria de clonidina, por reducción de la citocina proinflamatoria TNF α .

5

Ejemplo 2: ensayos de la formulación acuosa de clonidina para prevenir y/o tratar la mucositis en hámsteres.

I. Protocolo de estudio

10 1 - Sumario del estudio

Se realizó un estudio de variación de dosis usando una formulación acuosa de clonidina para demostrar la actividad del agente como un modulador eficaz de la gravedad y duración de la mucositis.

15 Se asignaron aleatoriamente treinta dos (32) Hámsteres Dorados Sirios macho a cuatro (4) grupos del mismo tamaño. Un grupo actuó como un control tratado con solución salina y los tres restantes recibieron clonidina en diferentes concentraciones y/o frecuencia de dosificación. Todos los agentes se administraron por vía tópica. El día de estudio 0, cada hámster se irradió con una única dosis de 40 Gy dirigida al abazón izquierdo. Los animales se pesaron posteriormente y se observaron diariamente. Comenzando el día 6 y continuando en días alternos durante el transcurso del estudio, se obtuvieron imágenes de la mucosa del abazón izquierdo. Al final de la fase de estudio *in vivo*, las imágenes se puntuaron con respecto a gravedad de mucositis usando una escala validada y se evaluó el número de días de mucositis ulcerosa usando un ensayo de Chi cuadrado de puntuaciones de ≥ 3 a lo largo del estudio. Las puntuaciones de grupo diario individuales se evaluaron usando un ensayo de suma de rangos.

25 2-Inducción de mucositis

Se indujo mucositis usando un protocolo de radiación aguda normalizado. Se administró una única dosis de radiación (40 Gy/dosis) a todos los animales el día 0. Se generó radiación con una fuente con potencial de 160 kilovoltios (15 ma) a una distancia focal de 40 cm endurecida con un sistema de filtración de Al de 0,35 mm. La irradiación se dirigió a la mucosa del abazón izquierdo a una velocidad de 2,5 Gy/minuto. Antes de la irradiación, los animales se anestesiaron con una inyección intraperitoneal de Ketamina (160 mg/ml) y Xilazina (8 mg/ml). El abazón izquierdo se volvió del revés, se fijó y se aisló usando un escudo de plomo.

35 3-Puntuación de mucositis

Para la evaluación de la mucositis, los animales se anestesiaron con un anestésico por inhalación, y se dio la vuelta al abazón izquierdo. La mucositis se puntuó visualmente por comparación con una escala fotográfica validada, variando de 0 para normal a 5 para ulceración grave (puntuación clínica). En términos descriptivos, esta escala se define en la Tabla 2:

40

Tabla 2: puntuación de mucositis

Puntuación	Descripción:
0	Abazón completamente sano. Sin eritema ni vasodilatación.
1	Eritema y vasodilatación de ligero a grave. Sin erosión de la mucosa.
2	Eritema y vasodilatación grave. Erosión de aspectos superficiales de la mucosa dejando áreas desnudas. Punteado reducido de la mucosa.
3	Formación de úlceras blancuzcas en uno o más lugares. Las úlceras pueden tener un color amarillo/gris debido a la seudomembrana. El tamaño acumulado de las úlceras debería ser igual a aproximadamente ¼ del abazón. Eritema y vasodilatación grave.
4	El tamaño acumulativo de las úlceras debería ser igual a aproximadamente ½ del abazón. Pérdida de flexibilidad. Eritema y vasodilatación graves.
5	Prácticamente todo el abazón está ulcerado. Pérdida de flexibilidad (el abazón puede extraerse solo parcialmente de la boca).

Se considera que una puntuación de 1-2 representa un estadio leve de la enfermedad, mientras que se considera que una puntuación de 3-5 indica mucositis de moderada a grave. Después de la puntuación visual, se tomó una fotografía de la mucosa de cada animal usando una técnica normalizada. Al final del experimento, todas las películas se revelaron y las fotografías se enumeraron aleatoriamente. Al menos dos observadores entrenados independientes clasificaron las fotografías con ocultación usando la escala descrita anteriormente (puntuación con ocultación).

4-Diseño del estudio

Se proporcionaron materiales de ensayo por administración tópica dirigida al abazón izquierdo diariamente como se detalla en la Tabla 4. Los hámsteres en el grupo 1 recibieron el vehículo cuatro veces al día ("cuatro veces al día" se indica en lo sucesivo en el presente documento "qid"), los hámsteres en el Grupo 2 recibieron clonidina Duraclon™ a una dosis de 100 µg/kg como una única dosis diaria ("una única dosis diaria" se denomina en lo sucesivo en el presente documento "qd") del día -1 al día 20. Los hámsteres en los Grupos 3 y 4 recibieron clonidina Duraclon™ a dosis de 25 µg/kg o 12,5 µg/kg respectivamente cuatro veces al día ("cuatro veces al día" se denominan en lo sucesivo en el presente documento "qid") del día -1 al día 20. Los animales en los Grupos 1, 3 y 4 se dosificaron a las 6 de la mañana, 11 de la mañana, 4 de la tarde y 9 de la tarde. Los animales en el Grupo 2 se dosificaron a las 6 de la mañana.

La mucositis se evaluó clínicamente comenzando el Día 6, y continuando en día alternos hasta el día 28.

Al final del estudio, todos los hámsteres se sacrificaron por asfixia con CO2. La muerte se verificó por ausencia de un latido palpable.

Tabla 3: diseño del estudio

Número de Grupo	Número de Animales	Tratamiento	Dosis de clonidina total por día	Programa de tratamiento	Volumen (ml)
1	8 machos	Vehículo, tópico, qid	100 µg/kg/día	Días -1 a 20	0,1 ml
2		Duraclon, clonidina, tópico, qd, 100 µg/kg/dosis			
3		Duraclon, clonidina, tópico, qid, 25 µg/kg/dosis	100 µg/kg/día		
4		Duraclon, clonidina, tópico, qid, 12,5 µg/kg/dosis	50 µg/kg/día		

II. Resultados

1-Supervivencia

No se observaron muertes durante este estudio

2-Cambio de peso

No se vieron diferencias significativas en los cambios de peso entre los grupos estudiados. Los hámsteres en el grupo que recibía el vehículo aumentaron en promedio 51,3 % desde su peso de partida durante el estudio. Los hámsteres en el grupo al que se dosificó clonidina a 100 µg/kg una vez al día los días -1 a 20 también aumentaron un promedio de 51,3 % a partir de su peso de partida. Los hámsteres en el grupo al que se dosificó clonidina a 25 µg/kg 4 veces al día los días -1 a 20 aumentaron un promedio de 45,0 % desde su peso de partida. Los hámsteres en el grupo al que se dosificó clonidina a 12,5 µg/kg 4 veces al día los días -1 a 20 aumentaron un promedio de 46,1 % desde su peso de partida durante el estudio. La importancia de estas diferencias se evaluó calculando el área bajo la curva (AUC) para el aumento de peso de cada animal, y comparando después los grupos de tratamiento diferentes usando un ensayo de ANOVA de Una Vía. Los resultados de este análisis indicaron que no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento diferentes (P=0,099).

3-Puntuaciones de mucositis pico

Se muestran las puntuaciones de mucositis diarias medias para cada grupo en la Figura 1. En los grupos de control tratados con vehículo, se vieron los niveles pico de mucositis el día 16, cuando la puntuación media alcanzó 3,4. Los hámsteres en el grupo al que se dosificó clonidina una vez al día a 100 µg/kg los días -1 a 20 tuvieron una puntuación de mucositis media pico de 2,8 el día 16. Los hámsteres en el grupo al que se dosificó clonidina 4 veces al día a 25 µg/kg los días -1 a 20 tuvieron puntuaciones de mucositis media pico de 3,1 el día 16. Los hámsteres en el grupo al que se dosificó 4 veces al día clonidina a 12,5 µg/kg los días -1 a 20 tuvieron puntuaciones de mucositis medias pico de 3,0 el día 16.

4-Duración de la mucositis ulcerosa

La importancia de las diferencias observadas entre los diferentes grupos de tratamiento se evaluó calculando el número de días con una puntuación de 3 o más para cada grupo y comparando estos números usando un ensayo de chi cuadrado (χ^2). Los resultados de este análisis se muestran en la Figura 2. La clonidina proporcionada una vez al día a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ alteró favorablemente el transcurso y gravedad de la mucositis. Los hámsteres en el grupo de control de vehículo tuvieron una puntuación de 3 o más en 35,4 % de los días de animales evaluados. Los hámsteres tratados con clonidina una vez al día a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ los días -1 a 20 tuvieron una puntuación de 3 o más en 21,9 % días de animales evaluados ($p=0,003$). Los hámsteres tratados con clonidina 4 veces al día a 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ los días -1 a 20 tuvieron una puntuación de 3 o más en el 28,1 % de días de animales evaluados lo que no era significativamente diferente de los controles de vehículo ($p=0,125$). Los hámsteres tratados 4 veces al día con clonidina a 12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ los días -1 a 20 tuvieron una puntuación de 3 o más en el 26,0 % de los días de animales evaluados lo que era significativamente diferente de los controles de vehículo ($p=0,047$).

5-Gravedad de la mucositis

Se realizó un análisis de la gravedad de mucositis usando el análisis de suma de rangos de Mann-Whitney para comparar las puntuaciones para cada grupo de tratamiento con los controles en cada día del análisis. En este análisis, generalmente se requieren 2 días de reducción significativa en la puntuación de mucositis antes de que se considere significativa. El grupo tratado con clonidina a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ una vez al día desde el día -1 hasta el día 20 era significativamente diferente en comparación con el grupo de control de vehículo los días 16 ($p=0,011$), 20 ($p=0,013$) y 22 ($p=0,043$). El grupo tratado 4 veces al día con clonidina a 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ desde el día -1 hasta el día 20 tuvo puntuaciones de mucositis significativamente reducidas con respecto a los controles de vehículo los días 6 ($p=0,016$) y 14 ($p<0,001$). El grupo tratado 4 veces al día con clonidina a 12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ desde el día -1 hasta el día 20 tuvo puntuaciones de mucositis significativamente reducidas en comparación con los controles de vehículo los días 20 ($p=0,011$), 22 ($p=0,006$) y 24 ($p=0,013$).

Se realizó una comparación adicional entre grupos calculando el área bajo la curva para las puntuaciones de mucositis para cada animal y comparando después estos valores para cada grupo usando la comparación de ANOVA en rangos de Kruskal-Wallis. Los resultados de este análisis indicaron que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de tratamiento ($P=0,0007$). El análisis adicional usando ensayo de Conover-Inman proporcionó p valores individuales de 0,0004, 0,0039 y $<0,0001$ para los grupos tratados con clonidina 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ qd, 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ qid y 12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ qd respectivamente. Los resultados de estos análisis se muestran en la Figura 3.

III. Conclusión

- No hubo pruebas de ninguna reacción adversa significativa al tratamiento a ninguna de las dosis de clonidina ensayadas en este estudio.
- La clonidina administrada por vía tópica a una concentración de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrada una vez al día comenzando el día antes de RT y continuando hasta el día 20 fue superior a las otras concentraciones y programas ensayados. Mientras que estaba presente mucositis ulcerosa en el 35,1 % de días experimentales en controles, apareció en solamente el 21,9 % de días en animales tratados con 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de clonidina ($p=0,003$).
- La gravedad de la mucositis se redujo en los tres grupos de tratamiento basándose en el análisis de los datos de área bajo la curva de puntuación de mucositis ($p=0,0007$).
- La clonidina proporcionada una vez al día 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ desde el Día -1 hasta el Día 20 redujo significativamente la gravedad de la mucositis los días 16 ($p=0,011$), 20 ($p=0,013$) y 22 ($p=0,043$).
- La clonidina proporcionada 4 veces al día a 12,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ desde el Día -1 hasta el Día 20 redujo significativamente la gravedad de la mucositis los días 20 ($p=0,011$), 22 ($p=0,006$) y 24 ($p=0,013$).
- La clonidina proporcionada 4 veces al día a 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ desde el Día -1 hasta el Día 20 redujo significativamente la gravedad de la mucositis los días 6 ($p=0,016$) y 14 ($p<0,001$).

Ejemplo 3

Proceso 1: preparación de un comprimido bioadhesivo que contiene 0,1 mg de clonidina

Básicamente se combinaron 0,1 mg (base equivalente) de clorhidrato de clonidina con 13 mg de fosfato cálcico dibásico, con 15 mg de celulosa microcristalina, con 40 mg de hidroxipropil metil celulosa, 1 mg de sílice coloidal y 0,9 mg de estearato de magnesio.

La mezcla se homogeneizó después tamizando y se añadieron 30 mg de concentrado de proteínas de la leche y se mezcló con la mezcla inicial. La composición resultante se comprimió después bajo presión suficiente para formar un comprimido.

TABLA 4

	en mg/comprimido	%
Clorhidrato de Clonidina	0,1*	0,1*
Fosfato cálcico dibásico	13	13
Celulosa microcristalina	15	15
Hidroxipropil metil celulosa	40	40
Concentrado de proteínas de la leche	30	30
Sílice coloidal	1	1
Estearato de magnesio	0,9	0,9
Total	100	100

Proceso 2: preparación de un comprimido bioadhesivo que contiene 0,05 mg y 0,1 mg (base equivalente) de Clorhidrato de Clonidina:

5 Se pulverizó una solución acuosa de Clorhidrato de Clonidina en una mezcla compuesta de celulosa microcristalina, concentrado de proteínas de la leche y povidona. La granulación continuó hasta que se obtuvo suficiente cohesión de los polvos. Después de secar y tamizar, se añadió la hidroxipropil metil celulosa a los gránulos y se mezcló hasta que se obtuvo una uniformidad de combinación. Finalmente, se añadió el estearato de magnesio y se mezcló con la combinación final. La composición resultante se comprimió después bajo presión suficiente para formar un comprimido.

0,05 mg de equivalente de base de Clonidina HCl

	%	en mg/comprimido
Clonidina HCl	0,0827	0,05791
Celulosa microcristalina	37,47	26,23
Povidona	2,24	1,57
Concentrado de proteínas de la leche	20,00	14,00
Hidroxipropil metil celulosa	40,00	28,00
Estearato de magnesio	0,20	0,14
Total	100,00	70,00

0,05 mg de equivalente de base de Clonidina HCl

	%	en mg/comprimido
Clonidina HCl	0,0827	0,05791
Celulosa microcristalina	57,47	40,23
Povidona	2,24	1,57
Concentrado de proteínas de la leche	20,00	14,00
Hidroxipropil metil celulosa	20,00	14,00
Estearato de magnesio	0,20	0,14
Total	100,00	70,00

0,1 mg de equivalente de base de Clonidina HCl

	%	en mg/comprimido
Clonidina HCl	0,1654	0,1158
Celulosa microcristalina	37,39	26,17
Povidona	2,24	1,57
Concentrado de proteínas de la leche	20,00	14,00
Hidroxipropil metil celulosa	40,00	28,00
Estearato de magnesio	0,20	0,14
Total	100,00	70,00

0,1 mg de equivalente de base de Clonidina HCl

	%	en mg/comprimido
Clonidina HCl	0,1654	0,1158
Celulosa microcristalina	57,39	40,17
Povidona	2,24	1,57
Concentrado de proteínas de la leche	20,00	14,00
Hidroxipropil metil celulosa	20,00	14,00
Estearato de magnesio	0,20	0,14

ES 2 569 611 T3

	%	en mg/comprimido
Total	100,00	70,00

Proceso 3: preparación de comprimido bioadhesivo que contiene 0,05 mg y 0,1 mg (equivalente de base) de Clorhidrato de Clonidina:

- 5 Se pulveriza una solución acuosa de Clorhidrato de Clonidina en una mezcla compuesta de celulosa microcristalina y povidona. La granulación continuó hasta que se obtuvo suficiente cohesión de los polvos. Después de secar y tamizar, se añadieron hidroxipropil metil celulosa, sílice coloidal, talco y concentrado de proteínas de la leche a los gránulos y se mezcló hasta que se obtuvo uniformidad de combinación. Finalmente, el estearato de magnesio se añadió y se mezcló con la combinación final. La composición resultante se comprimió después bajo presión
- 10 suficiente para formar un comprimido.

0,05 mg de equivalente de base de Clonidina HCl

	%	en mg/comprimido
Clonidina HCl	0,0827	0,05791
Celulosa microcristalina	35,58	24,91
Povidona	2,24	1,57
Concentrado de proteínas de la leche	20,00	14,00
Sílice coloidal	0,90	0,63
Talco	1,00	0,70
Hidroxipropil metil celulosa	40,00	28,00
Estearato de magnesio	0,20	0,14
Total	100,00	70,00

0,05 mg de equivalente de base de Clonidina HCl

	%	en mg/comprimido
Clonidina HCl	0,0827	0,05791
Celulosa microcristalina	55,57	38,90
Povidona	2,24	1,57
Concentrado de proteínas de la leche	20,00	14,00
Sílice coloidal	0,90	0,63
Talco	1,00	0,70
Hidroxipropil metil celulosa	20,00	14,00
Estearato de magnesio	0,20	0,14
Total	100,00	70,00

15

0,1 mg de equivalente de base de Clonidina HCl

	%	en mg/comprimido
Clonidina HCl	0,1654	0,1158
Celulosa microcristalina	35,58	24,91
Povidona	2,24	1,57
Concentrado de proteínas de la leche	20,00	14,00
Sílice coloidal	0,90	0,63
Talco	1,00	0,70
Hidroxipropil metil celulosa	40,00	28,00
Estearato de magnesio	0,20	0,14
Total	100,00	70,00

0,1 mg de equivalente de base de Clonidina HCl

	%	en mg/comprimido
Clonidina HCl	0,1654	0,1158
Celulosa microcristalina	55,58	38,91
Povidona	2,24	1,57
Concentrado de proteínas de la leche	20,00	14,00
Sílice coloidal	0,90	0,63
Talco	1,00	0,70
Hidroxipropil metil celulosa	20,00	14,00
Estearato de magnesio	0,20	0,14

	%	en mg/comprimido
Total	100,00	70,00

La industrialización de comprimidos bioadhesivos de la invención necesita asegurar la uniformidad de dosificación de principios activos. De hecho, como la clonidina está presente en una cantidad muy baja, puede producirse una variabilidad de su concentración en la población de comprimidos bioadhesivos.

5 Los comprimidos bioadhesivos obtenidos con el Proceso 2 y 3 muestran sorprendentemente más uniformidad de dosificación reproducible que los comprimidos bioadhesivos obtenidos con el Proceso 1. Por lo tanto, la industrialización de comprimidos bioadhesivos de la invención es más ventajosa con el Proceso 2 y 3. Esta ventaja sorprendente del proceso 2 y 3 se proporciona por la solubilización previa del principio activo y su aplicación en la
10 mezcla de diluyentes, aglutinante y con el tiempo al menos un agente bioadhesivo. Dicha aplicación se lleva a cabo preferentemente por pulverización.

Ejemplo 4

15 Proceso 1: preparación de un comprimido que contiene 0,1 mg de clonidina y 50 mg de miconazol

La preparación del comprimido se describe en general en la Patente de Estados Unidos 6.916.485. Básicamente se mezclaron 0,1 mg de clonidina y 50 mg de base de miconazol (o 100 mg para un comprimido de 100 mg) con 18 mg
20 de metilhidroxipropilcelulosa, 9,5 mg de celulosa microcristalina, 1 mg de sílice coloidal, 1 mg de talco y 0,4 mg de estearato de magnesio.

La mezcla se homogeneizó después tamizando y se añadieron 20 mg de concentrado de proteínas de la leche y se mezclaron con la mezcla inicial. La composición resultante se comprimió después bajo presión suficiente para formar
25 un comprimido.

La composición de un comprimido de dosis se muestra en la Tabla 5 posterior.

TABLA 5

	Composición de lote de dosis de 0,1 mg de clonidina y 50 mg de miconazol en mg/comprimido	%
Clonidina	0,1	0,1
Base de miconazol	50,00	50
Metilhidroxipropilcelulosa	18	18
Concentrado de proteínas de la leche	20	20
Celulosa microcristalina	9,5	9,5
Sílice coloidal	1	1
Talco	1	1
Estearato de magnesio	0,4	0,4
Total	100	100

30 Proceso 2: preparación de comprimido bioadhesivo que contenía 0,1 mg (equivalente de base) de Clorhidrato de Clonidina y 35 mg de Miconazol:

Básicamente se pulverizó una solución acuosa de Clorhidrato de Clonidina en una mezcla compuesta de miconazol, celulosa microcristalina, concentrado de proteínas de la leche y povidona. La granulación continuó hasta que se
35 obtuvo suficiente cohesión de los polvos. Después de secar y tamizar, se añadió la hidroxipropil metil celulosa a los gránulos y mezcló hasta que se obtuvo uniformidad de combinación. Finalmente, el estearato de magnesio se añadió y se mezcló con la combinación final. La composición resultante se comprimió después bajo presión suficiente para formar un comprimido.

40 0,1 mg de equivalente de base de Clonidina HCl y 35 mg de Miconazol

	%	mg/comprimido
Clonidina HCl	0,1654	0,1158
Miconazol	50,00	35,00
Celulosa microcristalina	10,99	7,69
Povidona	0,65	0,46
Concentrado de proteínas de la leche	20,00	14,00
Hidroxipropil metil celulosa	18,00	12,60

ES 2 569 611 T3

	%	mg/comprimido
Estearato de magnesio	0,20	0,14
Total	100,00	70,00

La industrialización de comprimidos bioadhesivos de la invención necesita asegurar la uniformidad de dosificación de principios activos. De hecho, como la clonidina está presente en una cantidad muy baja, puede producirse una variabilidad de su concentración en la población de comprimidos bioadhesivos.

5 Los comprimidos bioadhesivos obtenidos con el Proceso 2 muestran sorprendentemente más uniformidad de dosificación reproducible que los comprimidos bioadhesivos obtenidos con el Proceso 1. Por lo tanto, la industrialización de comprimidos bioadhesivos de la invención es más ventajosa con el Proceso 2. Esta ventaja sorprendente del proceso 2 se proporciona por la solubilización previa del principio activo y su aplicación en la
10 mezcla de diluyentes, aglutinante y con el tiempo al menos un agente bioadhesivo. Esta aplicación se lleva a cabo preferentemente por pulverización.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos para su uso en un método de prevención de la mucositis.
2. Una composición farmacéutica que comprende clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos, como un principio activo para su uso en un método de prevención de la mucositis.
- 10 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que la mucositis se debe a quimioterapia o a tratamiento por radiación.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que se administra en sujetos inmunodeprimidos.
- 15 5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que se administra por vía transmucosa.
- 20 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que la clonidina o el clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos están contenidos en un vehículo bioadhesivo de liberación lenta y mucoadhesivo.
- 25 7. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que la clonidina o el clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos están contenidos en un vehículo bioadhesivo de liberación lenta mucoadhesivo que comprende entre 0,001 y 10 % de clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos, como un principio activo, entre 1 % y 75 % en peso de al menos un diluyente, entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente bioadhesivo y entre 5 y 80 % en peso de al menos un agente de liberación sostenida que proporciona liberación sostenida del principio activo.
- 30 8. Un proceso para preparar un vehículo bioadhesivo de liberación lenta mucoadhesivo como se define en la reivindicación 7 que comprende:
- 35 a) solubilizar clonidina o clorhidrato de clonidina o mezclas de los mismos en una solución acuosa;
b) granular aplicando la solución obtenida en a) en una mezcla de diluyentes, aglutinante y con el tiempo al menos un agente bioadhesivo;
c) combinar dicha mezcla con un lubricante y al menos un agente bioadhesivo y/o un polímero de liberación sostenida; y
d) comprimir la mezcla combinada obtenida en c).
- 40 9. Un proceso para preparar un vehículo bioadhesivo de liberación lenta mucoadhesivo de acuerdo con la reivindicación 8 caracterizado por que la granulación en la etapa b) se lleva a cabo por pulverización.