(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 595 102**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/045	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61Q 11/00	(2006.01)
A23G 4/00	(2006.01)
A61K 31/05	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2008** **PCT/GB2008/003543**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2009** **WO09050490**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2008** **E 08839344 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016** **EP 2209465**

(54) Título: **Composición oral que comprende un agente refrescante**

(30) Prioridad:

19.10.2007 GB 0720425

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2016

(73) Titular/es:

RECKITT BENCKISER HEALTHCARE (UK) LIMITED (100.0%)
103-105 BATH ROAD
SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3UH, GB

(72) Inventor/es:

IYOHA, KINGSLEY;
MUIR, NEIL;
RHOADES, ROBERT;
RODWELL, ALDEN y
THURGOOD, DAVID, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 595 102 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición oral que comprende un agente refrescante

La presente invención se refiere a una composición oral que contiene un agente refrescante. En particular, la presente invención se refiere a un medicamento que contiene un agente refrescante. De manera más particular, la presente invención se refiere a un medicamento para tratar gargantas irritadas.

Los agentes refrescantes se han usado en un número de formulaciones diferentes, tales como productos de confitería duros o gomas orales, para proporcionar un sabor agradable y una sensación refrescante. Por ejemplo, compuestos tales como mentol o aceite de menta han sido usados como parte de la formulación o como parte de un revestimiento con el fin de proveer al usuario una sensación refrescante.

Los agentes refrescantes se han usado también en formulaciones farmacéuticas para mejorar los beneficios fisiológicos y/o percibidos, tales como la velocidad o la duración del alivio. Dichos agentes se usan comúnmente en medicinas para la tos sin receta médica.

Las gargantas irritadas se tratan generalmente usando pastillas farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo. Idóneamente, la pastilla es chupada por un paciente que tiene necesidad de dicho tratamiento y el ingrediente activo es liberado en la cavidad oral y es suministrado a la superficie de la garganta irritada (es decir, la membrana mucosa).

Algunos de los ingredientes activos que se usan para aliviar los síntomas asociados con una garganta irritada pueden causar una sensación de ardor desagradable en la parte posterior de la boca cuando se retienen en la boca, por ejemplo un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Esto es inaceptable para el paciente bajo tratamiento. Por consiguiente, se han ideado pastillas farmacéuticas que contienen agentes activos tales como un AINE en las que la pastilla formada a partir de los mismos alivian los síntomas de una garganta irritada pero el paciente no experimenta una sensación de ardor inaceptable.

Los agentes refrescantes se han usado también con edulcorantes en composiciones liquidas para tratamiento de la tos. La portabilidad limitada de los líquidos limita el uso de agentes refrescantes en composiciones líquidas, y algunos edulcorantes de intensidad elevada, tales como aspartamo, están sujetos a degradación cuando se calientan.

Además, el propio agente refrescante puede resultar en un efecto de ardor si se usa a un nivel demasiado alto en la composición.

El efecto refrescante o la sensación de frescura en la boca se consigue normalmente usando un poliol. El efecto es causado por el calor de disolución negativo de dichos polioles en agua, y está vinculado también a su velocidad de disolución. En este sentido el xilitol cristalino es particularmente efectivo debido a que confiere la sensación refrescante más intensa. El sorbitol y el eritritol tienen efectos refrescantes ligeramente menores que el xilitol.

Xilitol, denominado también azúcar de madera o azúcar de abedul, es un alcohol de azúcar de cinco átomos de carbono que puede ser usado como un sustituto del azúcar. Se obtiene a partir de varios tipos de productos de celulosa, tales como madera, paja, pulpa de caña, cáscaras y cubiertas de semillas. El xilitol es un sólido sin olor, granulado, de sabor dulce (que comprende partículas cristalinas equi-dimensionales). El xilitol tiene un nivel de dulzor equivalente al del azúcar. La combinación de un calor de disolución negativo relativamente grande y elevada solubilidad significa que el xilitol proporciona una sensación de frescura en la boca que se dice que es refrescante.

El sorbitol es un edulcorante a granel popular encontrado en numerosos productos alimenticios. Además de proveer dulzor, es un excelente agente humectante y de texturización. El manitol es un poliol monosacárido. Tanto el sorbitol como el manitol son generalmente estables y químicamente no reactivos.

La principal desventaja del xilitol es que es un ingrediente costoso. Además, generalmente se entiende que sólo se obtendrá un efecto refrescante cuando se use xilitol cristalino. Por consiguiente, frecuentemente el xilitol se remplaza con un poliol libre de azúcar, menos costoso, tal como sorbitol.

El uso del sorbitol es bien conocido y ha sido descrito. Existen numerosas publicaciones de patente que describen dicho uso, por ejemplo los documentos GB 2 115 672, US 4 317 838 y US 4 753 790.

El documento US 2005/260266 describe una pastilla oral que comprende (a) un compuesto activo, tal como cloruro de cetilpiridinio y (b) el 0,01-1% de agentes refrescantes, por ejemplo, mentol, xilitol. El documento US 2007/196496 se refiere a un sistema de suministro de gel oral semi-sólido denominado también matriz semi-sólida que comprende el 6,67% de guaifenesina y el 0,06% de sorbitol.

El documento EP 0 922 464 describe comprimidos que exhiben una desintegración y una disolución rápidas cuando se

colocan en la cavidad oral, que comprenden del 5 al 50% de eritritol y antitusivos, tales como bromhidrato de dextrometorfano o bactericidas, tales como cloruro de cetilpiridinio, cloruro de dequalinio. El documento WO 2007/055427 divulga comprimidos de administración intraoral, de desintegración rápida, con buena sensación en la cavidad oral que comprenden (a) inhibidores de la tos o clorhidrato de ambroxol o antitusivos, tales como bromhidrato de dextrometorfano o bactericidas, tales como cloruro de cetilpiridinio y (b) el 4-8% de eritritol en forma de tableta entera.

El documento WO 00/61117 divulga composiciones farmacéuticas en forma de dosificación de dispersión rápida que comprenden el 3% de manitol y opcionalmente, supresores de la tos, agentes anti-inflamatorios tales como flurbiprofeno o anestésicos locales tales como benzocaína.

El documento WO 2004/096192 divulga películas consumibles para disolver en la cavidad oral que comprenden (a) del 0,1% al 10% de un segundo edulcorante, tal como xilitol y (b) un agente activo tal como flurbiprofeno o bromhidrato de dextrometorfano.

El documento WO 2007/110871 describe una composición farmacéutica formulada para la administración local a la boca o la garganta de un sujeto para tratar, aliviar o reducir la gravedad del dolor de garganta. La composición en forma de, por ejemplo, una pastilla comprende un ingrediente activo en una cantidad eficaz para tratar, aliviar o reducir la gravedad del dolor de garganta, seleccionado de entre el grupo que consiste en un anestésico local (por ejemplo, alcohol 2,4-diclorobencílico, lidocaína, benzocaína) o un agente antiséptico (por ejemplo, amilmetacresol, cloruro de decualinio) junto con sorbitol como lubricante preferente y humectante preferente.

El documento WO 2007/066178 describe composiciones orales que comprenden el 0,5% en peso de eritritol (alternativamente xilitol) y antitusivos, tales como bromhidrato de dextrometorfano o expectorantes tales como clorhidrato de ambroxol. La formulación intraoral de desintegración rápida debe su sabor con sensación refrescante (sensación de frescura) a la cantidad de sacárido.

Sería deseable poder usar xilitol en una cantidad menor. Sin embargo, se cree que la presencia de una cantidad pequeña de xilitol en una formulación no produciría una sensación significativa de frescor.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación que comprende un agente refrescante endotérmico que tiene un calor de entalpía comprendido entre -10 cal/g y -100 cal/g, y uno o más agentes activos en la que el agente endotérmico está presente en la formulación en una cantidad del 1 al 10% p/p, en la que el agente refrescante endotérmico se selecciona de entre el grupo que consiste en xilitol, manitol y eritriol, en el que el agente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en mentol, alcohol 2,4-diclorobencílico y amil metatesol. El agente refrescante endotérmico puede tener un calor de entalpía comprendido en el intervalo de -10 cal/g a -50 cal/g. Un agente refrescante endotérmico más preferente puede tener un calor de entalpía comprendido en el intervalo de -20 cal/g a -35 cal/g.

El agente refrescante endotérmico puede estar presente en el medicamento en una cantidad comprendida en el intervalo del 1-5%. Un intervalo preferente es del 1-3%.

El agente refrescante endotérmico puede ser un poliol, seleccionado de entre el grupo que consiste en xilitol, sorbitol, manitol y eritritol.

El agente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en mentol, alcohol 2,4-diciorobencilico (DCBA), amil-metacresol (AMC).

La formulación está en forma de pastilla.

El agente puede formar parte de un revestimiento cuando la formulación está en una forma que es adecuada para el revestimiento.

Preferentemente, la formulación no contiene un edulcorante de intensidad elevada.

La formulación puede contener excipientes adicionales según se requiera. Los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, reguladores de acidez, opacificantes, agentes colorantes, agentes estabilizadores, agentes tamponadores, edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un agente refrescante endotérmico que tiene uno o más agentes activos que tienen un calor de entalpía comprendido entre -10 cal/g y -100 cal/g en un medicamento, en el que el agente endotérmico está presente en el medicamento en una cantidad comprendida entre el 1 y el 10% p/p, en el que el agente refrescante endotérmico se selecciona de entre el grupo que consiste en xilitol, norbstol, manitol y eritriol, en el que el agente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en alcohol 2,4 diclorobencílico, mentol y amil-metacresol. El agente refrescante endotérmico puede tener un calor de entalpía comprendido en el intervalo de -10 cal/g a -50 cal/g. Un agente refrescante endotérmico más preferente puede tener un calor de entalpía comprendido

en el intervalo de -20 cal/g a -35 cal/g.

El agente refrescante endotérmico puede estar presente en el medicamento en una cantidad comprendida en el intervalo del 1-5%. Un intervalo preferente es del 1-3%.

El agente refrescante endotérmico es un poliol, seleccionado de entre el grupo que consiste en xilitol, sorbitol, manitol y eritritol.

El agente activo se selecciona de entre el grupo que comprende alcohol 2,4-diclorobencílico (DCBA), amil-metacresol (AMC) y mentol.

El medicamento está en forma de pastilla.

El agente puede formar parte de un revestimiento cuando el medicamento está en una forma que es adecuada para el revestimiento.

Preferentemente, el medicamento no contiene un edulcorante de intensidad elevada.

El medicamento puede contener excipientes adicionales según se requiera. Los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, reguladores de acidez, opacificantes, agentes colorantes, agentes estabilizadores, agentes tamponadores, edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un uso de un agente refrescante endotérmico para la preparación del medicamento del segundo aspecto de la presente invención para el tratamiento de una garganta irritada.

La forma preferida de la presente invención es una forma sólida, tal como una pastilla, que puede ser chupada o masticada liberando de esta manera el agente refrescante endotérmico en la boca de un paciente. A continuación, el agente refrescante puede pasar sobre la superficie de la garganta y proporcionar alivio al paciente.

En el contexto de la presente invención, la expresión "agente refrescante endotérmico", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto, tal como xilitol, que realmente enfría localmente el cuerpo como resultado de tener un calor de disolución negativo significativo. Como contraste, los compuestos tales como mentol se denominan generalmente "agente refrescante fisiológico" en base a que éstos hacen que el cuerpo perciba una temperatura baja aunque esto normalmente sea erróneo.

Para evitar dudas, las formulaciones, tal como se definen en el primer aspecto de la invención, incluyen productos de confitería, complementos alimenticios y comestibles, productos nutracéuticos, productos medicinales y no medicinales en los que los productos no medicinales incluyen productos que no serían considerados como productos de confitería, por ejemplo pastillas que no requieren receta médica para el tratamiento de afecciones tales como gargantas irritadas.

A continuación se describe una realización ejemplar de la presente invención.

Formulación ejemplar

Nombre normal	mg	%
Jarabe sacarosa/glucosa	2.481,06	95,42%
Xilitol	40	1,54%
Saborizante	18	0,70%
Levometol natural grado Ph Eur	8	0,31%
Alcohol 2,4-diclorobencílico	1,2	0,05%
Amilmetacresol grado BP	0,615	0,02%
Aceite de eucalipto grado Ph Eur	0,5	0,02%
Total (incluyendo 2% de humedad teórica)	2.600	

Las pastillas se preparan usando un procedimiento basado en el mezclado de corrientes constantes de ingredientes, que es convencional para la fabricación a alta velocidad de productos de pastilla de caramelo duro. La sacarosa líquida y la glucosa líquida se mezclan para formar un jarabe, que se suministra al interior de un recipiente contenedor. A

continuación, el jarabe se bombea desde el recipiente contenedor al sistema de cocción, en el que el contenido de agua se reduce, lo que resulta en la formación de la base para pastilla. La base para pastilla se extrae del sistema de cocción en una corriente continua y se suministra a la cámara de mezclado; se añade esencia para pastilla (que contiene los ingredientes activos y saborizante) con xilitol cristalino a una velocidad proporcional al flujo de la base para pastilla. Esto forma la masa para pastilla. A continuación, la masa para pastilla fluye continuamente desde la cámara de mezclado a una cinta de atemperación en la que se enfría antes de la formación de pastillas y un enfriamiento adicional.

Pueden producirse formas de dosificación alternativas, por ejemplo una forma de dosificación sólida masticable, usando procedimientos bien conocidos por la persona con conocimientos en la materia y descritos en la técnica.

Para demostrar un enfriamiento físico localizado de las pastillas que contienen xilitol, se prepararon en el laboratorio varias muestras de pastillas.

Se prepararon las siguientes pastillas:

1. Pastillas sencillas de azúcar-glucosa
2. Pastillas de azúcar-glucosa que contenían levomentol (8 mg por pastilla de 2,6 g)
3. Pastillas de azúcar-glucosa que contenían xilitol (40 mg por pastilla de 2,6 g 1,5% p/p)
4. Pastillas de azúcar-glucosa que contenían xilitol (40 mg por pastilla de 2,6 g 4,6% p/p)

Las pastillas sencillas de azúcar-glucosa se incluyeron en el experimento como un punto de referencia para este enfriamiento. Debido a que el xilitol proporciona frescor mediante un mecanismo diferente al del mentol, en este experimento se incluyeron también muestras que contenían mentol para resaltar esta diferencia.

Las muestras de pastillas identificadas anteriormente (es decir 1 - 4) fueron degustadas por un número de individuos.

Se solicitó a los participantes que indicaran si percibían o no una sensación de enfriamiento sobre la superficie de la pastilla cuando estaba en contacto con cualquier parte de la boca. Se solicitó también a los participantes que calificaran de 1 a 4 (más fresco - 4 menos fresco) el enfriamiento de la superficie de las pastillas.

La siguiente tabla indica la manera en la que los participantes calificaron las muestras en términos de frescor de servicio. Una calificación de 1 se considera la más fresca, mientras que una calificación de 4 es la menos fresca.

Participante	**Pastilla 1**	**Pastilla 2**	**Pastilla 3**	**Pastilla 4**
1	**4**	3	2	1
2	**4**	3	2	1
3	**4**	3	1	2
4	**4**	3	2	1
5	**4**	3	2	1

Explicación

Pastilla 1 - Pastillas de solamente azúcar-glucosa

Pastilla 2 - Pastillas de azúcar-glucosa que contenían levomentol

Pastilla 3 - Pastillas de azúcar-glucosa que contenían xilitol (40 mg por pastilla de 2,6 g 1,5% p/p)

Pastilla 4 - Pastillas de azúcar-glucosa que contenían xilitol (120 mg por pastilla de 2,6 g 4,6% p/p)

Cada uno de los participantes percibió que el enfriamiento de superficie se exhibía en mayor grado en las pastillas que contenían xilitol. La mayoría de los participantes fueron capaces de identificar la pastilla con la cantidad más alta de xilitol como la más refrescante.

Por consiguiente, la presencia de xilitol en una pastilla a concentraciones bajas (1,5% p/p – 4,6% p/p) resulta en que la pastilla exhibe inesperadamente intensas propiedades refrescantes.

En términos generales, puede usarse cualquier poliol en la presente invención, ya que tienen un sabor dulce y pueden usarse para proporcionar un efecto refrescante en la boca. Los polioles usados comúnmente incluyen xilitol, manitol, sorbitol y eritritol. Sin embargo, la persona con conocimientos en la materia reconocerá que pueden usarse una diversidad de polioles y combinaciones de polioles.

En una realización alternativa, los agentes activos, componentes DCBA y AMC, pueden remplazarse con flurbiprofeno, hexilresorcinol, lidocaína, benzocaína, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de decualinio, mentol, clorhidrato de ambroxol, bromhidrato de dextrometorfan o guaifenesina.

Pueden incorporarse modificaciones y mejoras adicionales sin alejarse del alcance de la invención descrito en la presente memoria

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en forma de una pastilla que comprende un agente refrescante endotérmico que tiene un calor de entalpía comprendido entre -10cal/g y -100cal/g, y uno o más agentes activos, en la que el agente endotérmico está presente en la formulación en una cantidad del 1 al 10% p/p, en la que el agente refrescante endotérmico se selecciona de entre el grupo que consiste en xilitol, sorbitol, manitol y eritritol, en la que el agente activo comprende mentol y alcohol 2,4-diclorobencílico y/o amil- metacresol.

2. Formulación según la reivindicación 1, en la que el agente refrescante endotérmico tiene un calor de entalpía comprendido en el intervalo de -10 cal/g a -50 cal/g.

3. Formulación según la reivindicación 2, en la que el agente refrescante endotérmico tiene un calor de entalpía comprendido en el intervalo de -20 cal/g a -35 cal/g.

4. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el agente refrescante endotérmico está presente en la formulación en una cantidad comprendida en el intervalo del 1-5%.

5. Formulación según la reivindicación 4, en la que el intervalo del agente refrescante es del 1-3%.

6. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha formulación contiene uno o más excipientes adicionales seleccionados de entre reguladores de acidez, opacificantes, agentes colorantes, agentes estabilizadores, agentes tamponadores, edulcorantes, saborizantes y conservantes.

7. El uso de una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una garganta irritada.