

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 814**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2012 PCT/EP2012/057864**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12146763**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2012 E 12719345 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2701681**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un anestésico local tal como bupivacaína para administración local en la boca o la garganta**

30 Prioridad:

29.04.2011 DK 201170213
06.05.2011 DK 201170225

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.03.2017

73 Titular/es:

MOBERG PHARMA AB (100.0%)
Gustavslundsvägen 42, 5 tr
167 51 Bromma, SE

72 Inventor/es:

ANDERSEN, OVE;
MOGENSEN, STINE;
TRELDAL, CHARLOTTE;
MOGENSEN, TORBEN y
PULIS, SYLVIA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 605 814 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden un anestésico local tal como bupivacaína para administración local en la boca o la garganta

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones adecuadas para el tratamiento o el alivio de dolor, ardor o xerostomía, particularmente de la cavidad bucal. El dolor, el ardor o la xerostomía de la cavidad bucal pueden deberse a muchos factores y/o afecciones diferentes. Dichas afecciones incluyen mucositis bucal, síndrome de boca ardiente, síndrome de Sjögren, xerostomía, periodontitis, dolor dental, amigdalectomía, infección de garganta o mononucleosis, aftas y estomatitis aftosa. La mucositis bucal puede deberse, por ejemplo, a un sujeto sometido a tratamiento para cáncer.

10

Las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de un anestésico local, que es, preferiblemente, bupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de la misma, y se formulan para administración local a la boca o la garganta de un sujeto.

15

La presente invención también se refiere a composiciones que se utilizan para proporcionar anestesia local en la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea.

20

Antecedentes de la invención

El control del dolor es de primordial importancia para cualquier tratamiento de muchas enfermedades y afecciones médicas diferentes. El alivio adecuado del dolor imparte beneficios fisiológicos y psicológicos relacionados con el paciente. El alivio eficaz del dolor no solo significa una recuperación más suave, más agradable (por ejemplo, el estado de ánimo, el sueño, la calidad de vida, etc.) con un alta más temprana de las instalaciones médicas/quirúrgicas/ambulatorias, sino también puede reducir la probabilidad de que el estado de dolor agudo progrese a un síndrome de dolor crónico.

25

30

La mucositis es la inflamación dolorosa y la ulceración de las membranas mucosas que recubren el tracto digestivo, por lo general como un efecto adverso del tratamiento con quimioterapia y radioterapia para el cáncer. La mucositis puede desarrollarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal (GI), pero la mucositis bucal se refiere a la inflamación y ulceración particular que se produce en la boca. La mucositis bucal es una complicación frecuente y a menudo debilitante del tratamiento del cáncer. El dolor asociado con la mucositis bucal puede ser extremadamente debilitante y puede provocar una mala ingesta de alimentos por vía oral. En casos extremos, los pacientes pueden requerir tubos de alimentación si la ulceración sigue avanzando.

35

Los anestésicos locales son agentes que previenen la transmisión de los impulsos nerviosos sin causar pérdida del conocimiento. Actúan mediante la unión a los canales de sodio rápidos desde dentro (en un estado abierto). Los anestésicos locales pueden estar basados en éster o amida.

40

El clorhidrato de bupivacaína es un anestésico local basado en amida y es un principio activo bien establecido. La bupivacaína se ha utilizado durante más de 20 años en la práctica clínica diaria como anestésico local, tanto para cirugía como para tratamiento del dolor postoperatorio. La bupivacaína también se conoce como 1-butil-N-(2,6-dimetilfenil) piperidin-2-carboxamida (C₁₈H₂₈N₂O).

45

Actualmente, no existe un tratamiento eficaz que ofrecer a los pacientes que sufre dolor asociado con la mucositis bucal y otras afecciones similares. Por tanto, existe una gran necesidad de remedios eficaces que pueden ayudar a estos pacientes mediante el aumento de la ingesta de alimentos y el incremento de su higiene bucal.

50

Entre otras técnicas anteriores adicionales se incluyen Rajesh V. Lalla ET AL: "Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer", DENTAL CLINICS OF NORTH AMERICA., vol. 52, no. 1, 1 January 2008, páginas 61–77.

55

Sorprendentemente los inventores han descubierto que las composiciones que comprenden bupivacaína u otros anestésicos locales lipófilos, o una sal farmacéuticamente activa de la misma, son muy útiles en el tratamiento o alivio de dolor, ardor o xerostomía de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea. Las composiciones son muy útiles especialmente para los pacientes que sufren mucositis bucal y pueden aumentar la ingesta de alimentos y aumentar la higiene bucal.

60

Sumario de la invención

De acuerdo con un aspecto, la invención proporciona una composición de liberación sostenida que comprende un compuesto anestésico local de amida que tiene un coeficiente de partición octanol/agua de al menos 100, más preferiblemente de al menos 300, o una sal del mismo, formulado para la administración local en la boca o la

65

garganta de un sujeto para su uso en el tratamiento o alivio del dolor, ardor o xerostomía de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea o para el uso en la provisión de anestesia local de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal o la mucosa faríngea.

5 El coeficiente de partición se mide como en Strichartz et al (1990) *Anesth. Analg.* 71,158-170 utilizando el "medio acuoso estándar" divulgado en el mismo (NaCl 150 mM, ácido 2- (*N*-morfolino) etanosulfónico 5 mM, ácido morfolino-propano sulfónico 5mM y ácido (3-ciclohexilamino) propano sulfónico 5 mM en agua), ajustado a un pH de 7,4, a 25 °C.

10 El compuesto es, preferentemente, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína o levobupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de cualquiera de estos compuestos, tal como el clorhidrato.

Estos compuestos tienen los siguientes coeficientes de partición: bupivacaína y levobupivacaína 346; ropivacaína 115; etidocaína 800. En comparación, la benzocaína tiene un coeficiente de partición de tan solo 81 y la lidocaína de solo 2,4. (Todos estos datos se han tomado de "Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain", Eds. Cousins MJ y Bridenbaugh PO, 3ª Edición, Lippincott–Raven, Philadelphia, 1998, Tabla 3–1.)

15 Son preferentes los anestésicos locales que tienen un coeficiente de partición de más de 300 y es especialmente preferente la bupivacaína (opcionalmente en forma del clorhidrato). Todas las divulgaciones en el presente documento de aspectos de la invención, incluyendo formulaciones, procesos y usos, se aplican específicamente a la bupivacaína (opcionalmente como la sal de HCl), así como a los otros anestésicos locales citados y sus sales.

20 Podría haberse esperado que tales compuestos lipófilos fueran absorbidos muy rápidamente. Sin embargo, los inventores han descubierto que los compuestos son absorbidos en un tiempo sorprendentemente largo y, por lo tanto, proporcionan un periodo de eficacia prolongado.

El dolor, el ardor o la xerostomía pueden, por ejemplo, estar causados por una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en mucositis bucal, síndrome de boca ardiente, síndrome de Sjögren, xerostomía, periodontitis, dolor dental, amigdalectomía, infección de garganta o mononucleosis, aftas y estomatitis aftosa.

30 La anestesia puede proporcionarse, si se desea, antes de la endoscopia de diagnóstico del tracto digestivo superior, la intubación o procedimientos dentales.

El anestésico local o una sal farmacéuticamente activa del mismo están presentes, preferentemente, en una cantidad de 0,1 a 75 mg (preferentemente de 0,1 a 50 mg), por ejemplo 5 mg, 10 mg, 25 mg o 50 mg, por forma de dosificación oral.

35 La concentración del anestésico local o sales del mismo en la composición puede ser, por ejemplo, del 0,1 % al 5 % (p/p).

40 La composición de liberación sostenida se formula, preferentemente, para proporcionar una liberación sostenida del anestésico local o sal farmacéuticamente activa del mismo durante un periodo de tiempo de al menos 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 55 minutos, más preferentemente al menos 60 minutos, por ejemplo de aproximadamente 70 minutos, tal como hasta aproximadamente 80 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 90 minutos, tal como hasta aproximadamente 100 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 2 horas, tal como hasta aproximadamente 3 horas, por ejemplo hasta aproximadamente 4 horas, tal como hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo de hasta aproximadamente 6 horas. Todos estos valores pueden permutarse para representar los límites superior e inferior de los intervalos del tiempo de liberación, por ejemplo, el intervalo puede ser de 20-40 o 20-60 minutos.

50 Todas las referencias en el presente documento a tiempos de liberación se refieren a la composición que se está analizando en el "Aparato 1", como se describe en la Convención de la Farmacopea de Estados Unidos s. 771 (Disolución) (fecha oficial 1 de diciembre de 2011), con una capacidad nominal de un litro, usando una tapa equipada y que funciona a 37 °C con una velocidad de rotación de 50 rpm de acuerdo con el Método A para las formas de dosificación de liberación extendida, excepto que se utiliza un medio de saliva simulado, que consiste en KH₂PO₄ 12 mM, NaCl 40 mM y CaCl₂ 1,5 mM ajustado a pH 6,2 con NaOH. Se analizan seis formas de dosificación aparentemente idénticas al mismo tiempo y se estima que la disolución completa (es decir, el final del periodo de liberación) se ha producido cuando al menos cuatro formas de dosificación se han disuelto completamente.

60 La composición es sólida y puede estar, por ejemplo, en una forma seleccionada del grupo que consiste en microesferas (cuando se conforma en comprimidos), comprimidos masticables, chicle, parches, comprimidos, sellos, grageas, pastillas y gránulos dispersables (cuando están en forma de comprimidos). La composición de liberación sostenida está, preferentemente, en una forma seleccionada del grupo que consiste en grageas, incluyendo, pero sin limitaciones a las mismas, grageas a base de polvo, grageas a base de jarabe, grageas granuladas y grageas con un aplicador (es decir, una piruleta), comprimidos bucales y chicles.

Un producto granular comprimido contiene de 5 a 25 mg de bupivacaína es una realización preferente de la invención y es adecuado para el tratamiento de afecciones agudas, tal como mucositis bucal, durante un período relativamente corto, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 semanas, con administración 3, 4 o 5 veces al día.

- 5 Una gragea a base de jarabe que contiene de 2 a 5 mg de bupivacaína es también una realización preferente de la invención y es adecuada para su uso durante largos períodos, por ejemplo, varios años, administrándose a voluntad, pero normalmente, de nuevo, 3, 4 o 5 veces al día.

- 10 La última realización tiene varias ventajas: 1) es mucho más fácil enmascarar el sabor inherente de la bupivacaína u otro anestésico local y producir la gragea con diversos gustos; 2) las grageas producidas de este modo pueden durar incluso más tiempo en la boca; y 3) las grageas a base de jarabe no parecen tan secas para el paciente cuando las chupa. Por tanto, este producto se ajusta a las necesidades de las indicaciones de dolor crónico, usando cantidades menores de anestésico local, pero con regularidad. Además, este producto también ayuda a aliviar la sensación de "boca seca" que los pacientes sufren. Por lo tanto, combina el alivio del dolor con la producción de saliva a través de la succión de la pastilla, lo que es un efecto nuevo.

Además, es sorprendente que la bupivacaína conserve la actividad completa incluso cuando se calienta hasta 180 °C durante el proceso de fundido.

- 20 El anestésico local o una sal farmacéuticamente activa del mismo puede ser el único principio activo o también puede ser un segundo principio activo, por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, tales como agentes antivirales, agentes antimicóticos y antibióticos; agentes antiinflamatorios, agentes biológicos, agentes quimioterapéuticos/anticancerosos, preparados para la tos y el resfriado, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, antitusivos, expectorantes, descongestivos, compuestos liberadores de fluoruro y otros productos de higiene dental, agentes estimulantes de la saliva, otros agentes anestésicos y antieméticos. Preferentemente no hay lidocaína ni benzocaína presentes.

- 30 Un aspecto adicional de la invención proporciona estas composiciones para su uso para el tratamiento o alivio del dolor, el ardor o la xerostomía de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea, y/o para el aumento de la estimulación de la saliva y/o para la reducción de la inflamación en la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea.

- 35 Un aspecto adicional de la invención proporciona un método para el tratamiento o alivio del dolor, ardor o xerostomía de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea que comprende administrar localmente cualquiera de las composiciones farmacéuticas definidas en la boca o en la garganta de un sujeto.

- 40 La liberación de fármacos en la boca y la faringe es no invasiva y bien tolerada. Adicionalmente, los fármacos administrados por boca no requieren ni equipos técnicos (por ejemplo, bombas de infusión), ni amplia experiencia o formación.

- 45 La secreción de saliva facilita la disolución de los fármacos administrados a la boca y la faringe. Cuando se anestesia la faringe, la deglución de la saliva se utiliza a medida que el fármaco pasa por la faringe y, de este modo, induce el efecto deseado. La presente invención proporciona una liberación continua de un sistema de liberación lenta del fármaco, tales como una gragea, además de la deglución de la saliva, permite una difusión homogénea y lenta del fármaco en la mucosa de la orofaringe y el tercio posterior de la lengua.

Un aspecto adicional más de la invención se refiere a un método para producir una pastilla para chupar comprimida, que comprende las etapas de:

- 50 (a) hacer pasar el anestésico local, la carga o aglutinante, el agente edulcorante y el aroma través de un tamiz,
 (b) mezclar los ingredientes,
 (c) añadir el deslizante o lubricante y, suavemente, mezclar con los otros excipientes,
 (d) comprimir la gragea,
 (e) produciendo de esta manera una gragea comprimida.

- 55 Los tamaños de malla de tamiz típicos (es decir, los tamaños de poro) varían de 75 µm a 1400 µm, siendo preferentes de 100-150 µm, tal como de aproximadamente 75 µm. En la etapa (c), el deslizante o el lubricante se deben mezclar suavemente con los otros ingredientes durante un período adecuado para que no se pegue a las partículas de los otros ingredientes, haciendo que no puedan pegarse entre sí, ya que de lo contrario no sería posible fabricar grageas comprimidas. Este proceso está bien dentro de las habilidades normales de un formulador de grageas. En la etapa (d), normalmente se usan las presiones de 50–200 Newton, preferentemente de 120–130 Newton. Una vez más, la selección de una presión adecuada está dentro de las habilidades normales de un formulador de grageas.

- 65 La invención se refiere además a métodos de producción de grageas en los que una etapa comprende una etapa de granulación. La granulación puede llevarse a cabo mediante granulación en húmedo y/o granulación en seco.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para producir una gragea a base de jarabe, que comprende las etapas de:

5 escaldar la fibra dietética soluble dulce que contiene fructooligosacáridos de cadena corta a una temperatura de 140–160 °C para licuar la fibra, volcando fibra licuada, añadir polvo de aroma y amasarlo en la masa de las fibras hasta que se disuelva, añadir el anestésico local, preferentemente bupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de la misma, y amasarlo en la masa de las fibras hasta que se disuelva, añadir la masa a un cilindro, de este modo se vierten las grageas a base de jarabe, conteniendo cada una una cantidad terapéuticamente eficaz del anestésico local.

10

Un método adicional y más preferente comprende:

15 granular una mezcla de un anestésico local, preferentemente bupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de la misma, con aglutinante o carga, agente edulcorante y aroma para formar gránulos; mezclar los granulados con un deslizante; y comprimir la gragea.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición tal que se empaqueta en una forma que estimula la semivida y maximiza la estabilidad de los excipientes.

20

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra las concentraciones en suero de bupivacaína tras la administración de grageas de bupivacaína con una dosis total de 50 mg de bupivacaína (Ejemplo 2, Estudio I).

25 La figura 2 muestra las concentraciones en plasma de un estudio de dosis múltiples (Ejemplo 2, Estudio II). "B" y los valores a 23 horas y 47 horas son muestras basales.

La figura 3 muestra las evaluaciones VAS para la faringe después de la administración de una gragea de 25 mg de bupivacaína (Ejemplo 2, Estudio V).

30 La figura 4 muestra el nivel en plasma en un solo paciente al que se le han administrado varias dosis de bupivacaína, y demuestra que el ayuno no afecta el nivel en plasma (Ejemplo 2, Estudio VII).

La figura 5 muestra las concentraciones en suero de bupivacaína en tres pacientes con mucosa bucal no intacta (Ejemplo 2, Estudio piloto Aarhus).

La figura 6 compara los niveles en plasma en pacientes que ingirieron, chuparon o hicieron gárgaras con la gragea (ejemplo 2, cinética del Estudio Piloto).

35

Descripción detallada de la invención

Se pretende que una "forma de dosificación" signifique una sola unidad que comprende una dosis concreta del anestésico local, tal como, por ejemplo, una gragea.

40

"Opcional" u "opcionalmente presente", como en un "aditivo opcional" o un "aditivo opcionalmente presente", significa que el componente descrito a continuación (por ejemplo, un aditivo) puede o no estar presente, por lo que la descripción incluye casos en los que el componente está presente y casos en los que no lo está.

45 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, por ejemplo, el material puede incorporarse en una forma de dosificación de la invención sin interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los demás componentes de la formulación de la forma de dosificación. El término "biocompatible" se usa indistintamente con el término "farmacéuticamente aceptable." Cuando el término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza para hacer referencia a un excipiente farmacéutico, se da a entender que el excipiente ha cumplido las normas requeridas de ensayos toxicológicos y de fabricación y/o que está incluido en la Guía de Ingredientes Inactivos preparada por la U.S. Food and Drug Administration.

50 Los términos "tratar" y "tratamiento", tal como se utilizan en el presente documento, hacen referencia a la reducción de la gravedad y/o la frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o de la causa subyacente, la prevención de la aparición de síntomas y/o de su causa subyacente, y la mejora o remedio de una afección no deseada. Por tanto, por ejemplo, "tratar" a un paciente implica la prevención de una afección adversa en un individuo susceptible, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático a través de la inhibición de la regresión de la afección o provocando la misma.

60 Por una cantidad "eficaz" del anestésico local se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del agente para proporcionar el efecto deseado. La cantidad de agente beneficioso que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agente o agentes activos concretos y similares. De esta manera, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. No obstante, un experto en la técnica puede determinar una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual usando experimentación rutinaria.

65

Los términos cargas, aglutinantes o agentes de unión se utilizan indistintamente y, en el presente documento, se pretende que signifiquen un material utilizado para unir otros materiales entre sí. Se puede usar una carga para incrementar la masa o el volumen de una formulación farmacéutica y puede usarse, por ejemplo, en la formulación con pequeñas cantidades de ingredientes activos y/o para reducir la variación de la masa de las formulaciones y/o para mejorar la manipulación de la formulación durante la producción. Incluso con grandes cantidades de principios activos se puede añadir una carga para mejorar las propiedades de compresión. Se pueden usar aglutinantes o agentes de unión para mejorar las propiedades técnicas de la formulación y/o para influir en la liberación del ingrediente activo a partir de la dosis administrada. Dichas propiedades técnicas pueden, por ejemplo, ser la resistencia mecánica de la formulación, por ejemplo, una resistencia mecánica superior y/o una friabilidad menor durante las manipulaciones, la formulación sufre durante, por ejemplo, la preparación y el transporte, etc. Los términos "deslizantes" o "lubricantes" o "agentes antiadherentes" se usan indistintamente y, en el presente documento, se pretende que signifiquen una sustancia que se añade a un polvo para mejorar su fluidez.

Los deslizantes mejoran el flujo, los lubricantes reducen la fricción y los agentes antiadherentes evitan la adhesión. Todos se pueden usar para mejorar la capacidad de dosificar la formulación y/o la distribución de la presión durante la compresión y/o reducir la fricción mutua entre las partículas y/o granulados, así como la fricción para sellos durante y después de la compresión.

Un aplicador es una herramienta o un dispositivo para aplicar una sustancia, tal como una formulación de fármaco, por ejemplo una piruleta.

Se pretende que una "gragea fundida" signifique un tipo de gragea "a base de jarabe", "de punto de ebullición alto" o "caramelo duro". Una "base" significa la base de una gragea fundida, que comprende, por ejemplo, la base de caramelo o la fibra dietética dulce.

Un "modificador de adhesión" significa un compuesto que modifica la adhesión de una composición y que se utiliza con mayor frecuencia en las formulaciones mucoadhesivas. El modificador de adhesión puede ser un agente que aumenta la adhesión o un agente reductor de la adhesión, y puede ser un agente mucoadhesivo, un disolvente ingerible, tal como acetato de etilo, un aceite mineral o un aceite vegetal, por ejemplo. El efecto mucoadhesivo se puede obtener por polímeros hidrófilos que se hinchan o se pegan con agua y forman puentes de hidrógeno con la proteína mucosa viscosa mucina que se encuentra en las células epiteliales. Por tanto, las formulaciones mucoadhesivas se mantienen en contacto directo con la membrana mucosa durante un período de tiempo más largo, lo que aumentará la fracción de agente activo absorbido y la presente pérdida de agente activo con la saliva hacia el intestino. Un "estabilizador del sabor" es un compuesto que estabiliza el sabor de una composición. Un "agente de ajuste del pH" es un compuesto que ajusta el pH de una composición.

Un "conservante" es una sustancia de origen natural o sintético que se añade a productos tales como alimentos, productos farmacéuticos, pinturas, muestras biológicas, madera, etc., para evitar la descomposición por el crecimiento microbiano o por cambios químicos no deseables. Un "colorante" es un compuesto que cuando se añade a otra cosa provoca un cambio de color. Los colorantes se utilizan a menudo, por ejemplo, para mejorar la aparición de una formulación no coloreada.

Un "mejorador de la absorción" es un compuesto que mejora la absorción de un compuesto, por ejemplo en la cavidad bucal, y/o mejora la biodisponibilidad de fármacos poco absorbidos.

Un "agente de enmascaramiento del sabor" es un agente que puede usarse para enmascarar un sabor desagradable, por ejemplo, de una composición farmacéutica. Se dispone de diversos métodos para enmascarar el sabor indeseable del fármaco, por ejemplo, recubrimiento de partículas de fármaco con agentes inertes o mediante la formación de complejos moleculares que disminuyen la solubilidad del fármaco y, por lo tanto, disminuyen la intensidad del sabor indeseable.

Un "tensioactivo" o "agente humectante" es un compuesto que disminuye la tensión superficial de un líquido, la tensión interfacial entre dos líquidos o la tensión interfacial entre un líquido y un sólido, y puede usarse para asegurar una humectación más rápida de la gragea comprimida y, por lo tanto, una disgregación y liberación más rápidas.

Los agentes antimicrobianos incluyen antibióticos, agentes antifúngicos y agentes antivirales. Los términos agentes "antimicrobianos" y "antifúngicos" se usan indistintamente y, en el presente documento, se pretende que signifique cualquier agente que destruye, inhibe o previene el crecimiento de hongos. Un "agente antiviral", tal como se usa en el presente documento, se entiende que significa cualquier agente que es útil para el tratamiento de infecciones virales. Un "agente antiinflamatorio" es un agente que reduce la inflamación.

Las expresiones "agente mucolítico" y "expectorante" se utilizan indistintamente y significan cualquier agente que disuelve el moco espeso y que normalmente se utiliza para ayudar a aliviar las dificultades respiratorias. Un "antiemético" es un medicamento que es eficaz contra los vómitos y las náuseas.

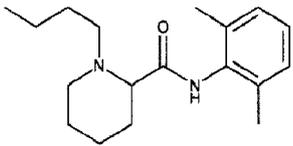
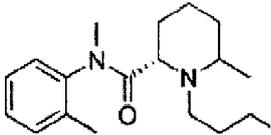
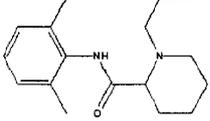
La xerostomía es el término médico para la queja subjetiva de boca seca debido a la falta de saliva. En una realización particular de la invención, el dolor o ardor están causados por dolor dental, también conocido como odontalgia o, con menos frecuencia, como odontalgia. El dolor dental es un dolor intenso en un diente o alrededor del mismo. En la mayoría de los casos, el dolor dental está causado por problemas en los dientes o la mandíbula, tales como caries, enfermedad de las encías, la emergencia de las muelas del juicio, un diente ligeramente agrietado, la pulpa dental infectada (que requiere tratamiento del canal radicular o la extracción del diente), enfermedad de la mandíbula, o la exposición de la raíz del diente.

La amigdalectomía es un procedimiento quirúrgico en el que se extraen las amígdalas de cada lado de la garganta. La infección de garganta o faringitis es una infección de la garganta o la faringe. En la mayoría de los casos es dolorosa. Es la causa más común de dolor de garganta.

Anestésicos locales

Los anestésicos locales son agentes que previenen la transmisión de los impulsos nerviosos sin causar pérdida del conocimiento. Actúan mediante la unión a los canales de sodio rápidos desde dentro (en un estado abierto). Los anestésicos locales pueden estar basados en éster o basados en amida, aunque solo las amidas se utilizan en la presente invención como anestésico primario. El anestésico local que se va a usar con la presente invención puede, por ejemplo, seleccionarse del grupo de compuestos identificados en la Tabla 1.

Tabla 1: Anestésicos locales de amidas

Nombre	Fórmula	Estructura
Clorhidrato de bupivacaína	$C_{18}H_{28}N_2O$ $C_{18}H_{29}ClN_2O$	
Clorhidrato de levobupivacaína (chirocaína):	$C_{18}H_{28}N_2O$ $C_{18}H_{29}ClN_2O$	
Clorhidrato de ropivacaína:	$C_{17}H_{26}N_2O$ $C_{17}H_{27}ClN_2O$	

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden solo un anestésico local, pero en otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden comprender uno o más, tales como dos o más, tres o más, o cuatro o más anestésicos locales. El número de anestésicos locales generalmente no excede de seis, cinco o cuatro. Las composiciones pueden comprender uno o más, dos o más, tres o más, cuatro o más anestésicos locales como el único o únicos principios activos, pero en algunas realizaciones también puede haber presentes otros principios activos (descritos con detalle en el presente documento más adelante).

En una realización particularmente preferente, el anestésico local es bupivacaína o derivados y/o sales farmacéuticamente activas de la misma.

La bupivacaína se une a la porción intracelular de los canales de sodio y bloquea la entrada de sodio en las células nerviosas, lo que impide la despolarización. Puesto que las fibras nerviosas que transmiten dolor tienden a ser más finas y o bien desmielinizadas o ligeramente mielinizadas, el agente puede difundirse más fácilmente en ellas que en las fibras nerviosas más gruesas y más fuertemente mielinizadas, como el tacto, la propiocepción, etc.

Los datos preclínicos de seguridad no mostraron riesgos especiales para los seres humanos, evaluados a partir de las investigaciones convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad tras una sola dosis, así como la dosificación repetida, la toxicidad para la reproducción, el potencial mutagénico y la toxicidad local, además de los que se puede esperar sobre la base del efecto farmacodinámico de las dosis altas de bupivacaína (por ejemplo, el efecto sobre el SNC y la cardiotoxicidad).

La bupivacaína tópica se usa en la amigdalectomía, tanto para niños como para adultos. En un estudio (Hung et al., 2002), tras la extracción de las amígdalas se introdujeron hisopos empapados en bupivacaína (con aproximadamente 50 – 75 mg de bupivacaína) en las fosas tonsilares sin que hubiera ningún signo de síntomas tóxicos.

La bupivacaína se comercializa con los nombres comerciales Marcain, Marcaína, Sensorcaína y Vivacaína.

La levobupivacaína es el enantiómero (S)–(–) de la bupivacaína, con una duración de acción más larga y una menor producción de vasodilatación. También se está desarrollando un sistema biodegradable de administración de fármacos de liberación controlada para después de la cirugía. La levobupivacaína y cualquier sal farmacéuticamente activa de la misma, tal como la sal clorhidrato, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

La ropivacaína es un derivado de la bupivacaína que tiene un grupo n-propilo en lugar del grupo n-butilo. El término "ropivacaína" incluye tanto el racemato como el enantiómero S comercializado. Tanto la ropivacaína como la sal clorhidrato de ropivacaína están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Derivados de anestésicos locales

La bupivacaína o cualquiera de los otros anestésicos locales descritos en el presente documento pueden estar en forma de una sal, éster, amida, profármaco, metabolito activo, isómero, análogo o similar, siempre que la sal, el éster, la amida, el profármaco, el metabolito activo, el isómero o el análogo sea farmacéuticamente aceptable y retenga al menos algún grado de la actividad deseada. Las sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos, análogos y otros derivados de bupivacaína se pueden preparar usando procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética y se describen en, por ejemplo, J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4ª Edición (New York: Wiley–Interscience, 1992). En todos los casos, el compuesto debe tener un coeficiente de partición octanol/agua de al menos 100.

Por ejemplo, las sales de adición de ácido se preparan a partir de bupivacaína o cualquiera de los otros anestésicos locales descritos en el presente documento en forma de una base libre utilizando la metodología convencional que implica la reacción de la base libre con un ácido. Los ácidos adecuados para preparar sales de adición de ácidos incluyen tanto ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares, así como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Una sal de adición de ácidos puede convertirse de nuevo en la base libre por tratamiento con una base adecuada.

Por el contrario, la preparación de sales básicas de restos de ácido que pueden estar presentes en un agente activo puede llevarse a cabo de una manera similar usando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, hidróxido cálcico, trietilamina, o similares. La preparación de ésteres implica la transformación de un grupo de ácido carboxílico a través de una reacción de esterificación convencional que implica el ataque nucleofílico de un resto RO" en el carbono carbonilo. Los ésteres se pueden reconvertir en los ácidos libres, si se desea, usando procedimientos convencionales de hidrogenólisis o hidrólisis. Las amidas se pueden preparar a partir de ésteres utilizando reactivos de amina adecuados o pueden prepararse a partir de un anhídrido o un cloruro ácido mediante la reacción con amoniaco o una alquilamina inferior.

Otros derivados y análogos de la bupivacaína o cualquiera de los otros anestésicos locales descritos en el presente documento se pueden preparar usando técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética o se puede deducir por referencia a la bibliografía pertinente. Además, los agentes activos quirales pueden estar en forma isoméricamente pura, o pueden administrarse como una mezcla racémica de isómeros.

Formulaciones

Composiciones de liberación sostenida

La forma de dosificación de liberación sostenida se formula de una manera suficiente para formar una composición que incluye los diversos componentes de una forma de dosificación de liberación sostenida, de manera que cuando se coloca en una cavidad bucal, la composición se disuelve o se degrada o erosiona lentamente y, por lo tanto, lubrica la cavidad bucal y libera el anestésico local durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo de hasta aproximadamente 15 minutos, hasta aproximadamente 30 minutos, hasta aproximadamente una hora, hasta aproximadamente 2 horas, hasta aproximadamente 3 horas, hasta aproximadamente 4 horas, hasta aproximadamente 5 o 6 horas o más.

La composición de la invención puede haberse disuelto completamente después de estar en la boca durante un período de 30 segundos, por ejemplo aproximadamente 1 minuto, tal como aproximadamente 2 minutos, por ejemplo aproximadamente 3 minutos, tal como aproximadamente 4 minutos, por ejemplo aproximadamente 5 minutos, tal como aproximadamente 10 minutos, por ejemplo aproximadamente 15 minutos, tal como aproximadamente 20 minutos, por ejemplo aproximadamente 25 minutos, tal como aproximadamente 30 minutos, por ejemplo aproximadamente 35 minutos, tal como aproximadamente 40 minutos, por ejemplo aproximadamente 45 minutos. En una realización preferente, la composición de la invención está completamente disuelta después de aproximadamente 20 minutos.

En algunas realizaciones, la composición de liberación sostenida está formulada para proporcionar la liberación sostenida del anestésico local durante un período de tiempo de aproximadamente de 1 minuto, tal como de aproximadamente 2 minutos, por ejemplo de aproximadamente 5 minutos, tal como de aproximadamente 10 minutos, por ejemplo de aproximadamente 15 minutos, tal como de aproximadamente 20 minutos, por ejemplo de aproximadamente 25 minutos, tal como de aproximadamente 30 minutos, por ejemplo de aproximadamente 35 minutos, tal como hasta aproximadamente 40 minutos, por ejemplo de hasta 45 minutos, tal como hasta aproximadamente 50 minutos, por ejemplo de hasta aproximadamente 55 minutos, tal como de aproximadamente 60 minutos, por ejemplo de aproximadamente 70 minutos, tal como hasta aproximadamente 80 minutos, por ejemplo de hasta aproximadamente 90 minutos, tal como hasta aproximadamente 100 minutos, por ejemplo de hasta aproximadamente 2 horas, tal como hasta aproximadamente 3 horas, por ejemplo hasta aproximadamente 4 horas, tal como hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo de hasta aproximadamente 6 horas.

En realizaciones específicas de la composición de liberación sostenida está formulada para proporcionar la liberación sostenida del anestésico local durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos, tal como de aproximadamente 2 minutos, por ejemplo de aproximadamente 5 minutos, tal como de aproximadamente 10 minutos, por ejemplo de aproximadamente 15 minutos, tal como de aproximadamente 20 minutos, a aproximadamente 60, 45 o 30 minutos en cada caso.

En una realización preferente, la composición de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención se formula para proporcionar un efecto anestésico local durante aproximadamente 45 - 60 minutos.

Por tanto, la composición de la invención puede estar completamente disuelta después de estar en la boca durante un período de 30 segundos, por ejemplo aproximadamente 1 minuto, tal como aproximadamente 2 minutos, por ejemplo aproximadamente 3 minutos, tal como aproximadamente 4 minutos, por ejemplo aproximadamente 5 minutos, tal como aproximadamente 10 minutos, por ejemplo aproximadamente 15 minutos, tal como aproximadamente 20 minutos, por ejemplo aproximadamente 25 minutos y, por lo tanto, puede proporcionar alivio del dolor, ardor o xerostomía en un período de aproximadamente 1 minuto, tal como de aproximadamente 2 minutos, por ejemplo de aproximadamente 5 minutos, tal como de aproximadamente 10 minutos, por ejemplo de aproximadamente 15 minutos, tal como de aproximadamente 20 minutos, por ejemplo de aproximadamente 25 minutos, tal como de aproximadamente 30 minutos, por ejemplo de aproximadamente 35 minutos, tal como hasta aproximadamente 40 minutos, por ejemplo de hasta 45 minutos, tal como hasta aproximadamente 50 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 55 minutos, tal como de aproximadamente 60 minutos, por ejemplo de aproximadamente 70 minutos, tal como hasta aproximadamente 80 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 90 minutos, tal como hasta aproximadamente 100 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 2 horas, tal como hasta aproximadamente 3 horas, por ejemplo hasta aproximadamente 4 horas, tal como hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo hasta aproximadamente 6 horas.

Cuando las composiciones de la presente invención se formulan como una composición de liberación sostenida tales composiciones pueden comprender uno o más de modificadores de la velocidad de liberación seleccionados del grupo que consiste en polímeros hidrosolubles, tales como carboximetilcelulosa de sodio, polímeros insolubles en agua tales como etilcelulosa y disolventes ingeribles, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, acetato de etilo, etanol, glicerol, ésteres de glicerol. Sin embargo, se prefiere que las composiciones no comprendan etilcelulosa.

Otros modificadores de la velocidad útiles pueden seleccionarse a partir de azúcares tales como sacarina o sorbitol, compuestos de origen natural tales como goma arábiga; alginato de sodio; gelatina; almidones tales como almidón de patata, de trigo o de maíz; almidón pregelatinizado; celulosa microcristalina; o compuestos sintéticos o semisintéticos tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polividona o polietilenglicol.

Los excipientes hidrófilos/hidrófobos, la presión de compresión y el área de superficie de la composición, preferentemente una gragea, afectan a la velocidad de liberación del anestésico local y, por lo tanto, se seleccionan para conseguir mejor los tipos de liberación sostenida del anestésico local establecidos anteriormente.

55 *Grageas de polvo comprimido*

Una gragea de polvo comprimido puede, por ejemplo, comprender uno o más excipientes tales como diluyentes, incluyendo cargas o aglutinantes seleccionados del grupo que consiste en manitol, celulosas, lactosa, almidones, sales de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, azúcares y alcoholes de azúcar. En ciertas realizaciones, el tamaño de partícula y/o el diámetro promedio de partícula del aglutinante pueden variar a fin de controlar las características de disolución, degradación o erosión de la forma de dosificación total. Específicamente, en ciertas realizaciones, tal como cuando se desea una matriz más cohesiva, el aglutinante para su uso junto con la presente invención puede ser una composición que tenga un diámetro de partícula sustancialmente uniforme. En ciertas realizaciones, tales como cuando se desea una matriz menos cohesiva, el aglutinante formador de película puede ser una composición más gruesa que tenga un tamaño de partícula de diámetro promedio con un grado deseado de falta de uniformidad. De esta manera, variando el tamaño de partícula de diámetro promedio de la composición del aglutinante que se va

a formular en la matriz, se puede formular una forma de dosificación final con un patrón de disolución/degradación/erosión deseado.

5 Una gragea de polvo comprimido puede, por ejemplo, comprender uno o más deslizantes o lubricantes seleccionados del grupo que consiste en talco, estearato de magnesio, polietilenglicol (macrogol) y dióxido de silicio.

10 Uno o más edulcorantes artificiales o naturales se pueden incorporar en la formulación a fin de mejorar el sabor de la composición. Se puede usar cualquier edulcorante bien conocido en la materia. Una gragea de polvo/comprimida puede comprender, por ejemplo, uno o más agentes edulcorantes sin azúcar seleccionados del grupo que consiste en aspartamo, sorbitol, xilitol, isomalt, sacarina, sacarina sódica, sacarina de calcio, sucralosa, acesulfamo-K, esteviol y sus glucósidos, tales como esteviósido (esteviosina), manitol, eritritol, lactitol, glicirricina amónica, glicerol y mezclas de los mismos. Una gragea de polvo comprimido puede comprender, por ejemplo, uno o más agentes edulcorantes de azúcar seleccionados del grupo que consiste en sacarosa, fructosa o dextrosa.

15 Uno o más compuestos de aroma, también conocidos como odorantes, fragancias o sabores, se pueden incorporar en la formulación a fin de mejorar el sabor de la composición. Una gragea de polvo comprimido puede comprender, por ejemplo, uno o más aromas seleccionados del grupo que consiste en compuestos aromáticos naturales o sintéticos, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, aromas de frutas, polvos, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, polvo de regaliz, vainillina y mentol, aceites esenciales farmacéuticos aceptables y constituyentes
20 químicos de aceites esenciales.

Gragea granulada comprimida

25 En otras realizaciones concretas de la invención, las composiciones de la presente invención se formulan como grageas granuladas comprimidas. Se entiende que una gragea granulada significa una gragea en la que el anestésico local se granula antes de la compresión. Tal proceso puede ser útil para formular una gragea con un tiempo de liberación más largo o para utilizar otra forma de enmascaramiento del sabor distinto a los descritos para los otros tipos de grageas. Estas composiciones están comprendidas dentro de la definición de una composición de liberación sostenida.
30

Una gragea granulada comprimida puede comprender, por ejemplo, uno o más diluyentes, incluyendo cargas o aglutinantes. El aglutinante puede ser polivinilpirrolidina, y el disolvente polar puede ser un disolvente alcohólico tal como licor industrial metilado (LIM) o isopropanol (IPA). La cantidad de agente de unión debería ser suficiente para asegurar que el gránulo es lo bastante sólido como para no deteriorarse durante el almacenamiento y el transporte
35 del gránulo.

El gránulo puede secarse antes de la mezcla con la composición formadora de grageas fundidas para eliminar el disolvente polar. La composición formadora de grageas puede ser una composición a base de azúcar o a base de alcohol de azúcar. Si la composición formadora de grageas está a base de azúcar puede comprender un solo azúcar (por ejemplo, sacarosa) o una mezcla de azúcares (por ejemplo, una mezcla de sacarosa y glucosa). Si la composición formadora de grageas está a base de alcohol de azúcar, puede comprender sorbitol, xilitol, maltitol, jarabe de maltitol, lactitol, manitol o mezclas de los mismos, que pueden estar en la forma de los alcoholes de azúcar libres, derivados de los mismos o mezclas de los mismos.
40

45 *Gragea fundida*

En otras realizaciones concretas, las composiciones de la presente invención se formulan como grageas fundidas. Se pretende que una gragea fundida signifique un tipo de gragea "a base de jarabe", "de punto de ebullición alto" o "caramelo duro". Estas composiciones están comprendidas dentro de la definición de una composición de liberación sostenida.
50

Una gragea fundida o a base de jarabe comprende una base seleccionada del grupo que consiste en una o más fibras dietéticas solubles dulces que contienen fructooligosacáridos de cadena corta, tras fibras dietéticas solubles, azúcar cristalino, base de caramelo, isomalt o estevia. En una realización preferente, la base comprende fibra dietética soluble dulce que contiene fructooligosacáridos de cadena corta, en particular Actilight®.
55

Una gragea fundida, a base de jarabe o comprimida puede, por ejemplo, comprender uno o más aromas seleccionados del grupo que consiste en aroma natural, aceites esenciales, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, aceites de cítricos y de menta, constituyentes químicos de aceites esenciales, incluyendo pero sin limitaciones a los mismos, hidrocarburos, en particular los terpenos y sesquiterpenos, ácidos orgánicos, alcoholes, aldehídos, cetonas, ésteres, éteres de fenol, cloruro de amonio, polvo de regaliz, mentol, aceite de menta o cualquier sabor o aroma de frutas.
60

También se pueden añadir uno o más ingredientes mejoradores del sabor o sabores a la gragea fundida o a base de jarabe o una gragea comprimida. Estos están diseñados para mejorar los sabores existentes de los productos sin añadir nuevos sabores o aromas propios. Estos incluyen, pero sin limitaciones a los mismos, sacarosa, ácido glutámico (un aminoácido) y sus sales (ácido glutámico E620, E621 glutamato monosódico, MSG, glutamato
65

monopotásico E622, diglutamato cálcico E623, glutamato monoamónico E624, diglutamato de magnesio E625); ácido guanílico (un ribonucleótido) y sus sales (ácido guanílico E626, guanilato disódico E627, guanilato sódico, guanilato dipotásico E628, guanilato de calcio E629); ácido inosínico (un ribonucleótido) y sus sales (ácido inosínico E630, inosinato disódico E631, inosinato dipotásico E632, inosinato de calcio E633); mezclas de guanilato e inosinato (5'-ribonucleótidos de calcio E634, 5'-ribonucleótidos disódicos E635); maltol y etilmaltol (maltol E636, etilmaltol E637); aminoácidos y sus sales (glicina E640 y su sal de sodio, L-leucina E641).

Las composiciones de cualquier tipo pueden comprender, por ejemplo, 0,1 – 10 % (p/p) o 0,1 – 5 % (p/p), tal como 0,05 % (p/p), 0,8 % (p/p), 1,0 % (p/p), 0,6 a 1 %, por ejemplo de 0,7 a 0,9 %, preferentemente 0,8 % (p/p), de 1,5 a 2 % (p/p) (por ejemplo, 1,6 %), de 1,4 a 1,8, por ejemplo de 1,5 a 1,7 %, preferentemente 1,6 % (p/p), de 2 a 4 % (p/p), de 3,8 a 4,2 %, por ejemplo de 3,9 a 4,1 %, preferentemente 4 % (p/p), de 4 a 6 % (p/p), de 6 a 8 % (p/p), o de 8 a 10 % (p/p) del anestésico local, siendo el resto uno o más excipientes.

En determinadas realizaciones, la composición de acuerdo con la presente invención comprende:

0,01– 10 % (p/p) de un anestésico local, preferentemente bupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de la misma,
60 – 85 % (p/p) de carga o aglutinante,
0 – 10 % (p/p) de deslizante o lubricante,
0 – 10 % (p/p) de agente edulcorante que no es azúcar y
0 – 20 % (p/p) de aroma.

En una realización específica concreta, la composición de acuerdo con la presente invención comprende:

0,1– 5 % (p/p) de un anestésico local, preferentemente bupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de la misma,
70 – 85 % (p/p) de carga o aglutinante,
0 – 10 % (o 1–10 %) (p/p) de deslizante o lubricante,
0,5 – 5 % (p/p) de agente edulcorante que no es azúcar y
5 – 20 % (p/p) de aroma.

En una realización aún más específica dicha composición es una composición de liberación sostenida que comprende:

0,1– 5 % (p/p) del anestésico local,
70 – 85 % (p/p) de carga o aglutinante,
0 – 10 % (p/p) de deslizante o lubricante,
0,5 – 5 % (p/p) de agente edulcorante que no es azúcar y
5 – 20 % (p/p) de aroma.

En una realización muy específica, en particular (pero no exclusivamente) en la que dicha composición está en forma de una gragea fundida, la composición comprende:

0,01– 5 % (p/p) del anestésico local,
70 – 95 % (p/p) de base,
3 – 20 % (p/p) de aroma.

Excipientes adicionales

Las composiciones de la presente invención, del tipo que sea (comprimidas, fundidas, etc.), pueden comprender excipientes adicionales a los ya descritos anteriormente en el presente documento. Si se incluyen excipientes adicionales, los porcentajes de los ingredientes indicados anteriormente se refieren a la composición de dichos ingredientes y no incluyen los excipientes adicionales.

Una composición de la presente invención puede comprender, por ejemplo: uno o más estabilizantes del sabor, tal como almidón; uno o más agentes de ajuste del pH, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, ácidos, bases y sistemas tampón; uno o más conservantes, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, antioxidantes y agentes antimicrobianos; y/o uno o más disgregantes, incluyendo pero sin limitaciones a los mismos, glicerol, azúcares y otros polioles.

Se pueden añadir uno o varios colorantes si se desea una forma de dosificación con color, en particular en el caso de grageas fundidas. El colorante o colorantes pueden ser colorantes naturales, tales como pigmentos y colorantes obtenidos de fuentes minerales, vegetales y animales, tales como riboflavina y betanina. Ejemplos de colorantes naturales incluyen óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, annattenes, alizarina, índigo, rutina y quercetina. Se pueden usar colorantes sintéticos y pueden incluir un colorante FD & C o D & C, por ejemplo, un colorante aprobado seleccionado de los denominados colorantes de "alquitrán de carbón", tal como un colorante nitroso, un colorante

nitro, un colorante azoico, una oxazina, una tiazina, una pirazolona, un xanteno, un indigoide, una antraquinona, una acridina, una rosanilina, una ftaleína, una quinolina, o una "laca" de los mismos, es decir, una sal de aluminio o calcio de los mismos. Los colorantes útiles pueden ser colorantes alimentarios en la categoría de "GRAS" (generalmente considerado como seguro).

5 Una composición de la presente invención puede comprender, por ejemplo, uno o más vasoconstrictores tales como cafeína. El flujo sanguíneo reducido impide que el anestésico local se elimine demasiado rápidamente y, por tanto, intensifica y prolonga la anestesia. Adicionalmente, la reducción del flujo sanguíneo retrasa la difusión del agente anestésico al resto del cuerpo, lo que reduce el riesgo de reacciones tóxicas.

10 Una composición de la presente invención puede comprender, por ejemplo, uno o más potenciadores de la absorción; uno o más agentes enmascaradores del sabor; uno o más agentes tensioactivos o agentes humectantes; uno o más agentes de hinchamiento; uno o más aplicadores o aglutinantes, tales como octenilsuccinato sódico de almidón.

15 *Principio activo adicional*

20 En una realización preferente de la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen el anestésico local como el único principio activo. Sin embargo, en ciertas realizaciones, la composición también puede comprender un principio activo adicional. En una realización preferente, la bupivacaína o una sal farmacéuticamente activa del presente documento están comprendidas en una composición o un kit de partes que comprende además una cantidad terapéutica eficaz de un principio activo adicional.

25 El principio activo adicional puede seleccionarse del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, tales como agentes antivirales, agentes antifúngicos y antibióticos; agentes antiinflamatorios, productos biológicos, fármacos quimioterapéuticos/anticancerosos, preparados para la tos y el resfriado, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, antitusivos, expectorantes, descongestivos, compuestos liberadores de fluoruro y otros productos de higiene dental, agentes estimulantes de la saliva, otros agentes anestésicos y antieméticos.

30 Los agentes antimicrobianos incluyen antibióticos, agentes antifúngicos y agentes antivirales.

35 En los pacientes en tratamiento con quimioterapia y radiación, se pueden tomar medidas para prevenir la infección bacteriana en la cavidad bucal. Por esta razón, en una realización opcional, las composiciones de la invención pueden comprender un componente antibiótico.

40 Dichos componentes antibióticos pueden ser del tipo macrólido y pueden seleccionarse del grupo que consiste en eritromicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, roxitromicina carbomicina A, josamicina, kitasamicina, oleandomicina, espiramicina, troleandomicina, tilosina, cetromicina, ansamicina y telitromicina. En un aspecto, el antibiótico es eritromicina.

Una vez que se desarrollan ulceraciones dentro de la boca, las bacterias bucales locales colonizan la herida y liberan productos de la pared celular en la mucosa, lo que da lugar a una amplificación de un ciclo destructivo de los tejidos. El componente antibiótico, tal como eritromicina, limita dicha colonización bacteriana.

45 Como alternativa, el antibiótico puede ser cualquiera de los siguientes, solos o en combinación: un aminoglucósido, por ejemplo amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina o tobramicina; un carbacefem, por ejemplo loracarbef; un carbapenem, por ejemplo ertapenem, imipenem/cilastatina o meropenem; una cefalosporina (primera generación), por ejemplo, cefadroxilo, cefazohn o cefalexina; una cefalosporina (segunda generación), por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil o cefuroxima; una cefalosporina (tercera generación), por ejemplo, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima o ceftriaxona; una cefalosporina (cuarta generación), por ejemplo cefepima; un glicopéptido, por ejemplo teicoplanina o vancomicina; una penicilina, por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina o ticarcilina; un (poli) péptido, por ejemplo bacitracina, colistina o polimixina B; una quinolona, por ejemplo, ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino o trovafloxacino; una sulfonamida, por ejemplo mafenida, prontosil, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol; una tetraciclina, por ejemplo demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina o tetraciclina; cualquier otro antibiótico, por ejemplo, cloranfenicol, clindamicina, etambutol, fosfomicina, furazolidona, isoniazida, linezohd, metronidazol, nitrofurantoína, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampicina o espectinomicina.

65 Los pacientes en tratamiento con quimioterapia y radiación están inmunocomprometidos, lo que conduce no solo a un mayor riesgo de infección viral y bacteriana, sino también a un mayor riesgo de infección fúngica, por tanto, anticipan el riesgo y el grado de mucositis bucal. La nistatina y la anfotericina B actúan previniendo y limitando el grado de infección fúngica.

El agente antimicótico o antifúngico puede seleccionarse de nistatina, anfotericina B o un imidazol, por ejemplo

miconazol, ketoconazol, clotrimazol, econazol, mebendazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, isoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tiabendazol o tiaconazol; un triazol, por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ravuconazol, posaconazol o voriconazol; una alilamina, por ejemplo terbinafina, amorolfme, naftifina o butenafina; o una equinocandina, tal como caspofungina o micafungina; o cualquier combinación de los mismos.

5 El agente antiviral y antibacteriano puede seleccionarse de aciclovir, amoxicilina, medicamentos antituberculosos, atomoxetina, azatioprina, brivudina, famciclovir, ganciclovir, soniazid (INH), rifampicina, pirazinamida, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina (u otros antirretrovirales, por ejemplo, contra el VIH), y similares.

10 Los agentes antiinflamatorios que pueden incluirse como principio activo adicional en una composición de la presente invención incluyen a modo de ejemplo: AINE (agentes antiinflamatorios no esteroideos), tales como ketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, benoxaprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno, alminoprofeno, butibufeno, fenbufeno y ácido tiapropénico; ácido acetilsalicílico, apazona, diclofenaco, difenpiramida, diflunisal, etodolac, ácido flufenámico, indometacina, ketorolac, meclofenamato, ácido mefenámico, nabumetona, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, y tolmetina; y corticosteroides
15 tales como hidrocortisona, hidrocortisona-21-monoésteres (por ejemplo, hidrocortisona-21-acetato, hidrocortisona-21-butilato, hidrocortisona-21-propionato, hidrocortisona-21-valerato, etc.), hidrocortisona-17,21-diésteres (por ejemplo, hidrocortisona-17,21-diacetato, hidrocortisona-17-acetato-21-butilato, hidrocortisona-17,21-dibutilato, etc.), alclometasona, dexametasona, flumetasona, prednisolona, metilprednisolona, clobetasol, betametasona
20 fluocinonida, mometasona, acetónido de triamcinolona, y similares.

Además, el principio activo adicional puede ser un compuesto liberador de fluoruro u otro producto de higiene dental que estimula los dientes y encías sanos o que presenta otra utilidad en el contexto "dental". Por ejemplo, una forma de dosificación que libera fluoruro se puede preparar mediante la incorporación de una fuente de ion fluoruro como
25 principio activo adicional. Los agentes liberadores de fluoruro son bien conocidos e incluyen monofluorofosfato de sodio, fluoruro de sodio y fluoruro estañoso. Las formas de dosificación que contienen fluoruro pueden contener xilitol como edulcorante, dado que el xilitol puede potenciar la acción del fluoruro.

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender cualquier agente quimioterapéutico/
30 anticanceroso, tal como gel de doxiciclina, chip de clorhexidina y microesferas de minociclina.

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender preparados para la tos y el resfriado, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, antitusivos, expectorantes y descongestivos. Los antitusivos se pueden seleccionar de dextrometorfano (DXM), codeína, antihistamínicos, combinaciones de antihistamínico-descongestivo, benzonatato y guaifenesina. Un agente mucolítico o expectorante es cualquier agente que disuelve el moco espeso y normalmente se utiliza para ayudar a aliviar las dificultades respiratorias. Un expectorante o agente mucolítico, de acuerdo con la presente invención, pueden incluir, pero sin limitaciones a los mismos, guaifenesina, raíz de Althea, pentasulfuro de antimonio, creosota, guayacolsulfonato, ipecacuana (jarabe de ipecacuana), levoverbenona, yoduro de potasio, senega, tiloxapol, acetilcisteína, ambroxol, bromhexina,
40 carbocisteína, domiodol, dornasa alfa, eprazinona, erdosteina, letosteina, mesna, nelténexina, sobrerol, estepronina y tiopronina. Un descongestivo de acuerdo con la presente invención puede incluir, pero sin limitaciones a los mismos, efedrina, levo-metanfetamina, nafazolina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, propilhexedrina, pseudoefedrina, sinefrina y tetrahidrozolina.

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender agentes estimulantes de la saliva, incluyendo pero sin limitaciones a los mismos, pilocarpina, cevimelina, tritona anetol, soluciones de carboximetil hidroxietilcelulosa, yohimbina, sustitutos de interferón alfa humano (IFN- α) basados en polisacárido de lino (Salinum[®]), polisacárido de goma xantana (Xialine[®]), péptidos antimicrobianos, Entertainer's Secret[®], Glandosane[®], Moi-Stir[®], Optimoist[®], Saliva Substitute[®], Salivart[®], Salix[®], V. A. Oralube[®], saliva artificial Xero-Lube[®], soluciones de mucopolisacáridos, MouthKote[®], Biotene[®] y Oralbalance[®].
50

Las composiciones de la presente invención pueden comprender un antiemético, que es un fármaco que es eficaz contra los vómitos y las náuseas. Los antieméticos en el presente contexto se utilizan normalmente para tratar los efectos secundarios de los anestésicos y la quimioterapia dirigidos contra el cáncer. Entre los antieméticos se incluyen antagonistas de los receptores, tales como dolasetrón (Anzemet), granisetrón (Kytril, Sancuso), ondansetrón (Zofran), tropisetrón (Navoban), palonosetrón (Aloxi), mirtazapina (Remeron), un antidepresivo que también tiene efectos antieméticos; antagonistas dopaminérgicos tales como domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida (Reglan), alizaprida, proclorperazina (Compazine, Stemizine, Buccastem, Stemetil, Phenotil); antagonistas de los receptores de neurokinina 1 (NK1), tales como aprepitant (Emend), casopitant; antihistamínicos (antagonistas de los receptores H₁) tales como ciclizina, difenhidramina (Benadryl), dimenhidrinato (Gravol, Dramamine), meclozina (Bonine, Antivert), prometazina (Pentazine, Phenergan, Promacot), hidroxizina; cannabinoides tales como cannabis, dronabinol (Marinol), cannabinoides sintéticos, tales como nabilona (Cesamet) o la serie JWH, Sativex; benzodiazepinas, tales como midazolam, lorazepam; anticolinérgicos, tales como hioscina (también conocido como escopolamina); esteroides
65 tales como dexametasona y otros antieméticos, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, trimetobenzamida, jengibre, Emetrol, propofol, menta, muscimol.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender agentes anestésicos adicionales. El agente anestésico adicional puede seleccionarse de, por ejemplo, mentol, benzocaína, butambenpicrato, clorprocaína, cocaína, dibucaína, dimetisoquina, diclonina, etidocaína, hexilcaína, hexilresorcinol, ketarina, lidocaína, mepivacaína, fenol, fenolato, pramoxina, procaína, tetracaína, tripelennamina, xilocaína y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, clorhidrato de dimetisoquina, clorhidrato de pramoxina). Sin embargo, preferentemente no es benzocaína ni lidocaína.

Dosis

La dosificación eficaz del anestésico local se entiende que significa una dosis que proporciona alivio del dolor, ardor o xerostomía de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea o que proporciona anestesia localizada de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea.

Se pretende que la administración de una dosis de anestésico local proporciona alivio del dolor, ardor o xerostomía de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea en un paciente en necesidad del mismo para una cantidad adecuada de tiempo de acuerdo con la naturaleza del dolor, ardor o xerostomía.

La administración del anestésico local de acuerdo con la presente invención es, preferentemente, una administración frecuente durante el día. Por consiguiente, la dosis diaria puede administrarse en dosis divididas de 1 a 10 dosis individuales al día, preferentemente de 2 a 5 veces al día, por ejemplo aproximadamente 3 veces al día. El número específico de aplicaciones diarias se puede correlacionar con la forma de administración individual y la gravedad del síntoma en cuestión. El tratamiento preferente es un tratamiento en el que el medicamento está presente en la membrana de la mucosa lo más constante posible debido a la teoría de que los factores individuales implicados en el mantenimiento de los síntomas se producen constantemente en la membrana mucosa afectada durante la enfermedad.

Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, las composiciones de la invención pueden estar completamente disueltas después de estar en la boca durante un período de 30 segundos, por ejemplo aproximadamente 1 minuto, tal como aproximadamente 2 minutos, por ejemplo aproximadamente 3 minutos, tal como aproximadamente 4 minutos, por ejemplo aproximadamente 5 minutos, tal como aproximadamente 10 minutos, por ejemplo aproximadamente 15 minutos, tal como aproximadamente 20 minutos, por ejemplo aproximadamente 25 minutos y, por lo tanto, pueden proporcionar alivio del dolor, ardor o xerostomía en un período de aproximadamente 1 minuto, tal como de aproximadamente 2 minutos, por ejemplo de aproximadamente 5 minutos, tal como de aproximadamente 10 minutos, por ejemplo de aproximadamente 15 minutos, tal como de aproximadamente 20 minutos, por ejemplo de aproximadamente 25 minutos, tal como de aproximadamente 30 minutos, por ejemplo de aproximadamente 35 minutos, tal como hasta aproximadamente 40 minutos, por ejemplo de hasta 45 minutos, tal como hasta aproximadamente 50 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 55 minutos, tal como de aproximadamente 60 minutos, por ejemplo de aproximadamente 70 minutos, tal como hasta aproximadamente 80 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 90 minutos, tal como hasta aproximadamente 100 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 2 horas, tal como hasta aproximadamente 3 horas, por ejemplo hasta aproximadamente 4 horas, tal como hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo hasta aproximadamente 6 horas.

La dosis del anestésico local está en el intervalo de 0,01 a 75 mg por forma de dosificación, preferentemente de 0,01 a 50mg, por ejemplo 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 2 mg, 3 a 5 mg, 3 a 7 mg, 4 a 6 mg, 5 mg, de 5 a 7 mg, de 7 a 9 mg, de 8 a 12 mg, de 9 a 11 mg, 10 mg, de 10 a 12 mg, de 12 a 15 mg, de 15 a 20 mg, de 20 a 25 mg, de 23 a 27 mg, de 24 a 26 mg, 25 mg, de 25 a 30 mg, de 30 a 35 mg, de 35 a 40 mg, de 40 a 45 mg, de 45 a 50 mg, de 50 a 55 mg, de 55 a 60 mg, de 60 a 65 mg, de 65 a 70 mg, o 75 mg por forma de dosificación.

En realizaciones preferentes específicas de la presente invención, el anestésico local está presente en la composición en una cantidad de 5 mg, 10 mg o 25 mg.

Una composición que comprende una dosis de anestésico local de 25 mg puede disolverse completamente después de aproximadamente 4 minutos, por ejemplo aproximadamente 5 minutos, tal como aproximadamente 10 minutos, por ejemplo aproximadamente 15 minutos, y proporcionar alivio de dolor, ardor o xerostomía en un período de aproximadamente 25 minutos, tal como de aproximadamente 30 minutos, por ejemplo de aproximadamente 35 minutos, tal como hasta aproximadamente 40 minutos, por ejemplo de hasta 45 minutos, tal como hasta aproximadamente 50 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 55 minutos, tal como de aproximadamente 60 minutos, por ejemplo de aproximadamente 70 minutos, tal como hasta aproximadamente 80 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 90 minutos, tal como hasta aproximadamente 100 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 2 horas, tales como hasta aproximadamente 3 horas, por ejemplo hasta aproximadamente 4 horas, tal como hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo hasta aproximadamente 6 horas.

Una composición que comprende una dosis del anestésico local de 5 mg se puede disolver completamente después de aproximadamente los mismos períodos que para la dosis de 25 mg, pero probablemente se disolverá completamente en no más de 4 horas (en lugar de potencialmente 5 o 6 horas), y una composición que comprende una dosis del anestésico local de 50 mg puede, de manera similar, disolverse completamente después de cualquiera de los mismos períodos que para la dosis de 25 mg, pero podría durar hasta 7 u 8 horas.

Una dosis más alta del anestésico local no producirá necesariamente un efecto más largo, pero se puede conseguir un efecto más fuerte.

Se ha descubierto que la concentración máxima en sangre en un ser humano, después de la administración oral de la composición de la invención al ser humano y la retención de la composición en la cavidad bucal de los seres humanos hasta la disolución completa de la composición es, como promedio, de 15 a 45 minutos, preferentemente de 25 a 35 minutos, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos, después de dicha disolución.

Indicaciones

Las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento o alivio del dolor, ardor o xerostomía de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea, incluyendo la mucositis bucal. La mucositis bucal es una complicación frecuente y a menudo debilitante del tratamiento del cáncer.

Entre los ejemplos de fármacos quimioterapéuticos que con frecuencia causan mucositis y/o estomatitis se incluyen agentes alquilantes, por ejemplo melfalán y busulfán, antimetabolitos, por ejemplo citarabina, floxidina, 5-fluorouracilo, mercaptopurina, metotrexato, y tioguanina, y fármacos citotóxicos, por ejemplo, bleomicina, actinomicina D, daunorrubicina, cisplatino, etopósido, mitomicina, vinblastina y vincristina. Los términos mucositis y estomatitis se usan a menudo indistintamente, pero pueden incluir algunas distinciones generales. Mucositis describe una reacción inflamatoria tóxica que afecta al tracto gastrointestinal, que puede ser el resultado de la exposición a agentes quimioterapéuticos o radiación ionizante. La mucositis normalmente se manifiesta como una lesión eritematosa similar a una quemadura o lesiones aleatorias difusas o focales. La estomatitis se refiere a una reacción inflamatoria que afecta a la mucosa bucal, con o sin ulceración, que puede estar causada o intensificada por tratamientos farmacológicos, particularmente quimioterapéuticos o radioterapia. La estomatitis puede variar de leve a grave; un paciente que presenta estomatitis grave es incapaz de tomar nada por la boca.

En consecuencia, el sujeto en necesidad de tratamiento con las composiciones de acuerdo con la invención puede ser un paciente en tratamiento o que ha recibido tratamiento con cualquiera de los fármacos quimioterapéuticos mencionados anteriormente.

El dolor, ardor o xerostomía puede estar causado por: Síndrome de boca ardiente o glosodinia (también conocido como "lengua ardiente" u "orodinia"), que es una afección que se caracteriza por una sensación de ardor u hormigueo de los labios, la lengua o toda la boca; síndrome de Sjögren, también se conoce como "enfermedad de Mikulicz" y "síndrome de Sicca"; xerostomía, que es el término médico para la queja subjetiva de boca seca debido a la falta de saliva; periodontitis, que es un conjunto de enfermedades inflamatorias que afectan al periodonto, es decir, los tejidos que rodean y soportan los dientes; dolor dental, también conocido como odontalgia o, con menos frecuencia, como odontalgi; amigdalectomía, que es un procedimiento quirúrgico en el que se extraen las amígdalas de cada lado de la garganta; una infección de garganta o faringitis, que es una inflamación de la garganta o de la faringe; mononucleosis, que es una afección en la que hay una proliferación inusual de linfocitos en la sangre debido a una infección con el virus de Epstein-Barr (EBV); o llagas o úlceras aftosas, que es un tipo de úlcera en la boca y aparece como una llaga abierta y dolorosa en el interior de la boca o de la parte superior de la garganta caracterizada por una rotura de la membrana mucosa.

El uso de una gragea aumenta la secreción salival. La secreción de saliva es activada por el gusto, la masticación y/o la estimulación táctil, cuando se estimulan los quimiorreceptores, los receptores ligamentosos periodontales y los nociceptores en la mucosa bucal. Esto es una ventaja para los pacientes que sufren xerostomía e hipofunción de la glándula salival, dado que el aumento de la secreción salival puede reducir la incomodidad y el dolor en la cavidad bucal y/o la faringe. Adicionalmente, el aumento de la secreción de saliva también puede contribuir a la reducción de la inflamación e infección de la mucosa.

Particularmente para el síndrome de boca ardiente y/o el síndrome de Sjögren, son preferentes las formas de dosificación más bajas de 5 mg o 10 mg del anestésico local.

El individuo en necesidad de un tratamiento de acuerdo con la invención podría ser cualquier individuo; sin embargo, preferentemente, dicho individuo es un ser humano.

La evaluación del alivio del dolor puede determinarse mediante el uso de la puntuación EVA. La puntuación EVA (Escala Visual Analógica) es una escala de 0 a 10, en la que 0 carece de dolor y 10 es el peor dolor imaginable. Generalmente, el individuo tendrá una puntuación EVA en relación con el dolor de al menos 4 a 5, tal como de al menos 6, por ejemplo, de al menos 8.

En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento da lugar a una disminución de la gravedad de los síntomas que corresponde a una disminución de la puntuación medida según la puntuación EVA en el presente documento de al menos 15 % en 10 minutos, tal como menos de 25 %, más preferentemente de al menos 30 % en 10 minutos desde el inicio del tratamiento. El tratamiento como se usa en el presente documento significa la administración de una composición que comprende una dosis eficaz del anestésico local. Después de 30 minutos de tratamiento, la puntuación se reduce, preferentemente, en al menos 20 %, tal como al menos 30 %, por ejemplo de aproximadamente 40 % a 60 %, más preferentemente al menos 40 %, aún más preferentemente al menos 50 %, incluso más preferentemente al menos 60 % en 30 minutos desde el inicio del tratamiento. 1 hora después del inicio del tratamiento da como resultado, preferentemente, una disminución de la puntuación EVA de al menos 30 %, preferentemente al menos 40 %, más preferentemente al menos 50 %, incluso más preferentemente al menos 55 %, aún más preferentemente al menos 60 %, incluso más preferentemente al menos 65 %, más preferentemente al menos 70 %.

En otra realización de la invención, las composiciones se pueden utilizar para proporcionar anestesia de la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea. En una realización particular, la anestesia se proporciona antes de la endoscopia de diagnóstico del tracto digestivo superior, la intubación o procedimientos dentales.

Cuando la anestesia debe proporcionarse antes de procedimientos dentales, el tiempo empleado en dicho procedimiento dental puede reducirse en comparación con el tiempo empleado sin administrar una composición de acuerdo con la presente invención. Se prevé que el tiempo empleado en el procedimiento dental se pueda reducir en al menos un 2 %, tal como al menos un 5 %, por ejemplo al menos un 7 %, tal como al menos un 10 %, tal como al menos un 12 %, por ejemplo en al menos un 15 %, por ejemplo en al menos un 17 %, tal como al menos un 20 %, por ejemplo en al menos un 25 %, tal como al menos un 30 %, por ejemplo en al menos un 35 %, tal como al menos un 40 % en comparación con el tiempo empleado sin administrar una composición de acuerdo con la presente invención, después de la administración de las composiciones de la presente invención.

En otra realización de la invención, las composiciones se pueden utilizar para proporcionar una mayor estimulación de la saliva. Las realizaciones en las que la composición se formula como una gragea son particularmente útiles para este propósito.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden usar para un método para conseguir la liberación sostenida del anestésico local en la boca o la garganta durante un período de tiempo de aproximadamente de 1 minuto, tal como de aproximadamente 2 minutos, por ejemplo de aproximadamente 5 minutos, tal como de aproximadamente 10 minutos, por ejemplo de aproximadamente 15 minutos, tal como de aproximadamente 20 minutos, por ejemplo de aproximadamente 25 minutos, tal como de aproximadamente 30 minutos, por ejemplo de aproximadamente 35 minutos, tal como hasta aproximadamente 40 minutos, por ejemplo de hasta 45 minutos, tal como hasta aproximadamente 50 minutos, por ejemplo de hasta aproximadamente 55 minutos, tal como de aproximadamente 60 minutos, por ejemplo de aproximadamente 70 minutos, tal como hasta aproximadamente 80 minutos, por ejemplo de hasta aproximadamente 90 minutos, tal como hasta aproximadamente 100 minutos, por ejemplo de hasta aproximadamente 2 horas, tal como hasta aproximadamente 3 horas, por ejemplo hasta aproximadamente 4 horas, tal como hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo de hasta aproximadamente 6 horas. En una realización preferente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden utilizar para un método para conseguir la liberación sostenida en la boca o en la garganta durante un período de tiempo de 1 minuto a 30 minutos.

En aún otra realización de la invención, las composiciones (incluso si no contienen un compuesto normalmente reconocido como un agente antiinflamatorio, por ejemplo si el anestésico local es el único principio activo) pueden usarse para proporcionar un efecto antiinflamatorio en la cavidad bucal, la faringe, la mucosa bucal y la mucosa faríngea. Sin estar ligado por la teoría, se prevé que las composiciones de la presente invención también tengan un efecto sobre la respuesta inflamatoria. Esto puede ser medido por un aumento (local o sistémico), en los biomarcadores de la técnica con actividad antiinflamatoria o una disminución de los biomarcadores inflamatorios. El efecto sobre la respuesta inflamatoria de la bupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de la misma estima midiendo el nivel de uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en marcadores inflamatorios, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, TNF- α , IL-1, suPAR; marcadores antiinflamatorios incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, IL-10, IL-4; marcadores asociados al dolor incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, IL-6, IL-8, leucotrieno; y reactantes de fase aguda, incluyendo, pero sin limitaciones a la misma, CRP.

Las composiciones de la invención se pueden administrar en combinación con un segundo tratamiento, tal como en combinación con cualquiera de los otros principios activos descritos anteriormente en el presente documento en la sección "Otro principio activo", y los dos tratamientos se pueden combinar para formar un kit de partes. Los dos tratamientos se pueden administrar de forma simultánea como formulaciones separadas o combinadas, o secuencialmente. Opcionalmente, los kits pueden también comprender instrucciones de uso.

Métodos para producir grageas

Otros aspectos de la presente invención se refieren a métodos para producir las grageas descritas en el presente documento anteriormente. Cualquiera de las grageas de la presente invención se puede producir por cualquiera de los métodos para la producción de los conocidos por el experto en la materia. Los documentos US 6 194 003, US 5 399 354, WO 2007/110871, WO 2009/042969, WO 2009/042968 y WO 04/070017, por ejemplo, describen métodos para la producción de grageas.

Una realización particular de la invención se refiere a un método para la producción de grageas de polvo comprimido de la presente invención.

De acuerdo con un método para producir una gragea de polvo comprimido puede comprender las etapas de:

- (a) pasar un anestésico local tal como se ha definido, cualquiera de los excipientes y, opcionalmente, un principio activo adicional tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento a través de un tamiz,
- (b) mezclar los ingredientes,
- (c) opcionalmente, añadir el agente deslizante o lubricante y, suavemente, mezclar con los otros excipientes,
- (d) comprimir las grageas, que contienen cada una cantidad terapéuticamente eficaz del anestésico local.

Un método específico para producir una gragea de polvo comprimido puede comprender las etapas de:

- (a) pasar un anestésico local tal como se ha definido, una carga o aglutinante, un agente no edulcorante y aroma y, opcionalmente, un principio activo adicional tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento a través de un tamiz,
- (b) mezclar los ingredientes,
- (c) añadir la sustancia deslizante o lubricante y, suavemente, mezclar con los otros excipientes,
- (d) comprimir las grageas, que contienen cada una cantidad terapéuticamente eficaz del anestésico local.

A continuación, las grageas se someten a una comprobación visual y se envasan en un envase adecuado. Una forma de un envasado adecuado es un envase de tipo blíster de un material de plástico impermeable al agua (por ejemplo, cloruro de polivinilo) cerrado por una hoja metálica, por ejemplo, de aluminio. El paciente extrae la gragea mediante aplicación de presión al blíster para forzar la rotura de la gragea y hacerla pasar a través del sello del papel metálico.

Una realización particular de la invención se refiere a un método para la producción de grageas granuladas comprimido de la presente invención.

De acuerdo con un método para producir una gragea granulada comprimida puede comprender las etapas de:

- (a) granular una mezcla de un anestésico local tal como se define y cualquier excipiente y, opcionalmente, un principio activo adicional para formar gránulos;
- (b) fundir una composición formadora de grageas;
- (c) mezclar los gránulos con la composición formadora de grageas fundidas;
- (d) dar forma a la mezcla resultante en grageas, que contienen cada una cantidad terapéuticamente eficaz del anestésico local.

La etapa de granulación puede llevarse a cabo mediante granulación en húmedo y/o granulación en seco. La granulación en húmedo implica el amasado de una mezcla de partículas de polvo primario seco utilizando un fluido de granulación. El fluido contiene un disolvente que debe ser volátil de manera que se pueda eliminar por secado, y que no es tóxico. Entre los líquidos típicos se incluyen agua, etanol e isopropanol, ya sea solos o en combinación. La solución líquida puede ser acuosa o basarse en disolventes. El proceso de granulación en seco se utiliza para formar gránulos sin necesidad de usar una solución líquida porque el producto que se va a granular puede ser sensible a la humedad y al calor. La formación de gránulos sin humedad requiere la compactación y la densificación de los polvos. En este proceso, las partículas de polvo primario se agregan a presión alta.

Un método específico para producir una gragea granulada comprimida puede comprender las etapas de:

- (a) granular una mezcla de un anestésico local tal como se ha definido y, opcionalmente, un agente formador de volumen con una solución de un aglutinante o una carga y, opcionalmente, un principio activo adicional para formar gránulos;
- (b) fundir una composición formadora de grageas que comprende agente no edulcorante, aroma y deslizante o lubricante;
- (c) mezclar los gránulos con la composición formadora de grageas fundidas;
- (d) dar forma a la mezcla resultante en grageas, que contienen cada una cantidad terapéuticamente eficaz del anestésico local.

Después de una etapa de granulación en húmedo, la composición formadora de grageas granuladas se calienta, preferentemente, a una temperatura en el intervalo de 110 a 170 °C al vacío para eliminar el agua antes de añadir los componentes granulados de la formulación farmacéutica en grageas. El contenido de humedad es, preferentemente, menor que 2 %, más preferentemente menor que 1 %. La mezcla fundida se puede pasar a moldes individuales en los que se forma cada gragea o puede mezclarse en una masa cilíndrica continua a partir de la cual se forman las grageas individuales. A continuación, las grageas se enfrían, se someten a una comprobación visual y se envasan en un envase adecuado. Una forma de un envasado adecuado es un envase de tipo blíster de un material de plástico impermeable al agua (por ejemplo, cloruro de polivinilo) cerrado por una hoja metálica, por ejemplo, de aluminio. El paciente extrae la gragea mediante aplicación de presión al blíster para forzar la rotura de la gragea y hacerla pasar a través del sello del papel metálico.

Una realización particular de la invención se refiere a un método para la producción de grageas fundidas/a base de jarabe de la presente invención.

15 De acuerdo con un método para producir una gragea fundida a base de jarabe puede comprender las etapas de:

- (a) se escalda una base hasta una temperatura of 140–160 °C para licuar la fibra,
- (b) la base licuada se vierte,
- (c) se añade polvo de aroma y se amasa en la masa de base hasta que se disuelva,
- 20 (d) un anestésico local tal como se ha definido y, opcionalmente, se añade un principio activo adicional y se amasa en la masa de base hasta que se disuelva,
- (e) la masa a un cilindro, fundiendo las grageas a base de jarabe cada una de las cuales contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de la anestesia local.

25 Un método para producir una gragea fundida o a base de jarabe puede comprender las etapas de:

- (a) una fibra dietética soluble dulce que contiene fructooligosacáridos de cadena corta, tal como Actilight, se escalda a una temperatura de 140-160 °C para licuar la fibra,
- (b) la fibra licuada se vierte,
- 30 (c) se añade polvo de aroma y se amasa en la masa de fibra hasta que se disuelva,
- (d) se añade un anestésico local tal como se ha definido y se amasa en la masa de fibra hasta que se disuelva,
- (e) añadir la masa a un cilindro, fundiendo las grageas a base de jarabe cada una de las cuales contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de la anestesia local.

35 La composición formadora de grageas se calienta, preferentemente, a una temperatura en el intervalo de 110 a 170 °C, preferentemente 140 a 160 °C. Todos los excipientes se añaden, preferentemente, antes de la adición de bupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de la misma. A continuación, se pesa la composición y la cantidad del anestésico local necesaria para producir grageas la cantidad deseada del anestésico local I se calcula basándose en la masa de la base y se añade a la misma. Preferentemente, la composición se enfría a aproximadamente 110 a 130 °C, tal como a 120 °C antes de la adición del anestésico local y, opcionalmente, un principio activo adicional.

Envasado

45 Las composiciones preparadas de este modo se envasan individualmente en una manera que estimulen la vida útil y maximicen la estabilidad del anestésico local. Estos requisitos se traducen en un diseño de envase en el cual tanto el espacio aéreo como la superficie expuesta de la composición, preferentemente una gragea, se minimizan una pastilla, y en el que el material de envasado utilizado tiene una permeabilidad muy baja al vapor. Una lámina revestida de plástico, en la que el plástico es un material de baja permeabilidad, es óptima. Idealmente, el material de envasado debería estar en contacto con al menos el 85 % de la superficie de la composición, preferentemente una gragea para minimizar la pérdida de sabor, y los materiales de envasado que no transmiten vapores orgánicos son óptimos. Por ejemplo, los materiales poliolefinicos, tales como poli(cloruro de vinilideno), polietileno (incluyendo polietilenos de baja densidad y de mayor densidad), polipropileno, y copolímeros de los mismos representan materiales de envasado adecuados.

55 La composición, preferentemente una gragea, de la invención se puede preparar en cualquier número de formas y tamaños, y la invención no está limitada en este sentido. Diferentes formas y tamaños pueden ser deseables para diferentes aplicaciones. No obstante, las dimensiones típicas son del orden de 0,4" x 0,5" x 0,2" (10 x 13 x 5 mm) para grageas, mientras que el peso de la gragea está generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,4 a 1,8 g, preferentemente aproximadamente 0,7 g por gragea de polvo o granulada comprimida y en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 10 g, tal como 1 a 8 g, por ejemplo 2 a 7 g, preferentemente de 2,5 a 5,5 g para las grageas fundidas o a base de jarabe. El diámetro de la gragea está, normalmente, en el intervalo de 5 a 30 mm, tal como de 8 a 25 mm, por ejemplo de 10 a 20 mm, preferentemente aproximadamente 12 mm.

65

Referencias

T. Hung, V. Moore–Gillon, J. Hern, A. Hinton, N. Patel, 2002, Topical bupivacaine in paediatric day–case tonsillectomy: a prospective randomized controlled trial. The Journal of Laryngology & Otology, Vol. 116, pp. 33–36.

5

Ejemplos

Ejemplo 1: grageas

10 Se preparan grageas por fundido (gragea) o compresión (gragea comprimida).

Gragea comprimida, base de polvo (5 mg, 10 mg, 25 mg):

Gragea comprimida, 25 mg de bupivacaína, licor

Ingredientes	Especificación	Cantidad (mg)/1 comprimido
Clorhidrato de bupivacaína	Ph.Eur	28,16 mg
Perlitol SD 200	Ph.Eur	523,48 mg
Talco	Ph.Eur	34,61 mg
Estearato de magnesio	Ph.Eur	3,75 mg
Aspartamo	Ph.Eur	10,0 mg
Polvo de regaliz	DLS 86	100,0 mg
		700 mg

15

Gragea comprimida, 10 mg de bupivacaína, licor

Ingredientes	Especificación	Cantidad (mg)/1 comprimido
Clorhidrato de bupivacaína	Ph.Eur	11,26 mg
Perlitol SD 200	Ph.Eur	540,38 mg
Talco	Ph.Eur	34,61 mg
Estearato de magnesio	Ph.Eur	3,75 mg
Aspartamo	Ph.Eur	10,0 mg
Polvo de regaliz	DLS 86	100,0 mg
		700 mg

Gragea comprimida, 5 mg de bupivacaína, licor

Ingredientes	Especificación	Cantidad (mg)/1 comprimido
Clorhidrato de bupivacaína	Ph. Eur	5,63 mg
Perlitol SD 200	Ph.Eur	546,01 mg
Talco	Ph.Eur	34,61 mg
Estearato de magnesio	Ph.Eur	3,75 mg
Aspartamo	Ph.Eur	10,0 mg
Polvo de regaliz	DLS 86	100,0 mg
		700 mg

20 Para preparar una gragea comprimida, se pasaron clorhidrato de bupivacaína, perlitol, talco, estearato de magnesio, aspartamo y polvo de regaliz a través de un tamiz de malla 180 antes de pesar. El clorhidrato de bupivacaína, perlitol, aspartamo y polvo de regaliz se mezclaron y después se añadieron estearato de magnesio con talco y se mezclaron suavemente con los otros excipientes. Las grageas se produjeron utilizando compresión directa con Korsch PH106 – 6 Station EU y un sello con el diámetro: 12 mm, intervalo entre 8-25 mm para proporcionar grageas con un peso aproximado de 0,7 g, va de 0,4–1,8 g, con una forma redonda en cúpula.

25

Gragea a base de jarabe (25 mg), con un peso de cada gragea de aproximadamente 5,5 gramos

Ingredientes	Especificación	
Clorhidrato de bupivacaína	Ph.Eur	110g
Actilight 950 S		20 Kg
Polvo de cacao 20–22 %		1,5 Kg

30

1. Se midió y se vertió Actilight en un recipiente acero limpio, que estaba libre de óxido,
 2. se escaldó Actilight hasta una temperatura de 140–160 grados centígrados para licuar la fibra,
 3. el Actilight licuado se vertió sobre una mesa de producción, que era una mesa de hierro fundido muy grande con o refrigeración por agua incorporada. Se aplicó aceite de parafina a la mesa antes de verter actilight para asegurar que actilight se podía soltar de la mesa. El aceite se evapora a las altas temperaturas y no penetra en la masa,

35

4. la temperatura había descendido a 120 grados centígrados,
 5. se espolvoreó cacao en polvo sobre la masa y después se amasó en la masa de actilight hasta que se disolvió por completo,

6. se pesó la masa con el fin de calcular la cantidad de bupivacaína que se debe añadir,
7. se añadió bupivacaína y se amasó en la masa de actilight hasta que se disolvió, después se amasó durante otros cinco minutos para asegurar que se haya disuelto completamente,
8. a continuación, se añadió la masa a un cilindro, fundiendo de este modo las grageas a base de jarabe,
9. se descartaron todas las grageas que no tenían la forma o el tamaño deseado, tales como las piezas de los extremos,
10. a continuación, las grageas se colocaron en un tamiz en el que se eliminaron los bordes afilados,
11. se controló el peso de las grageas,
12. se envasaron las grageas.

Las grageas comprendían 25 mg por gragea y pesaron entre 2,5 - 5,5 gramos cada una.

Ejemplo 2: Ensayos de fase uno con grageas de bupivacaína

- 15 La bupivacaína no se ha utilizado como administración oral local antes. Por lo tanto, es importante investigar las concentraciones en plasma después de la administración oral tópica de una gragea comprimida que contiene hasta 50 mg de bupivacaína, para mostrar que la concentración no alcanzará un nivel tóxico, tanto como una dosis única como a dosis múltiples.
- 20 El propósito de este estudio es investigar la farmacocinética de la bupivacaína después de la administración oral, tópica. La concentración plasmática de bupivacaína se mide después de la absorción a través de una mucosa bucal intacta después de la administración de una gragea comprimida que contiene, respectivamente, 5, 10, 25 y 50 mg de bupivacaína en una sola dosis y 25 mg como dosis múltiples.
- 25 Estos son estudios prospectivos y descriptivos. Los sujetos fueron diez varones jóvenes sanos. Se extrajeron muestras de sangre entera en tubos de heparina de litio para el efecto anticoagulante. Después de obtener la muestra de sangre, se centrifuga a 2.500 revoluciones por minuto durante 15 minutos a 4 °C. Se toma aproximadamente 1 ml de plasma de la muestra y se introduce en viales y, de inmediato, se coloca en un congelador de -80 °C, donde se guarda hasta el análisis.

Estudio I: Cinética de una sola dosis

El objetivo de este estudio era investigar la farmacocinética de la bupivacaína mediante administración oral, tópica. La concentración de bupivacaína se midió en la sangre después de la absorción de una mucosa bucal intacta después de la administración de una gragea comprimida que contiene, respectivamente, 5, 10 o 25 mg de bupivacaína. Los días de estudio 1, 2, 3 y 4 (entremezclados con días de un solo lavado), se administró a los sujetos una gragea de 5 mg, una gragea de 10 mg, una gragea de 25 mg o dos grageas de 25 mg, respectivamente.

Todos los sujetos tenían un catéter venoso periférico (PVC), del que se extrajo la sangre. Antes del inicio del estudio, los sujetos bebieron 250 ml de agua para eliminar los restos de café, cola u otros potenciadores de la absorción potenciales. Después de 10 minutos se administró una gragea comprimida. Los sujetos tenían que chupar la gragea hasta que se disolviera completamente. Se extrajo una muestra de sangre basal, se administró la gragea y, a continuación, se extrajeron muestras de sangre a 0 minutos (es decir, cuando la gragea se haya disuelto completamente en la boca, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 75 minutos, 90 minutos, 105 minutos, 120 minutos, 150 minutos, 180 minutos, 210 minutos, 240 minutos, 270 minutos, 300 minutos, 330 minutos y 360 minutos.

La dosis máxima administrada fue de 50 mg, que dio lugar a una concentración máxima en plasma de bupivacaína de menos de 600 ng/ml (Fig.1). Esto está muy por debajo del nivel tóxico en el hombre de 2-4 µg/ml.

Todos los sujetos sanos sintieron el efecto anestésico tras recibir 5 mg y 10 mg de bupivacaína y ninguno de ellos se sintió ninguna molestia. Después de recibir 25 mg, algunos de los sujetos sintieron molestias, especialmente en la faringe, debido al aumento del efecto anestésico. La molestia se incrementó aún más después de recibir la dosis de 50 mg de bupivacaína. Ninguno de los sujetos experimentó ningún efecto secundario.

Estudio II: Cinética de dosis múltiples

El estudio de múltiples dosis se llevó a cabo durante 72 horas consecutivas, en el que se administró a los sujetos una gragea que contenía 25 mg de bupivacaína cuatro veces al día en las horas de vigilia.

El objetivo del estudio era medir la concentración de bupivacaína en la sangre después de la absorción de una mucosa bucal intacta después de la administración de una gragea que contenía 25 mg de bupivacaína administrada cuatro veces al día. La idea de la administración de la gragea cuatro veces al día alrededor de las horas específicas era crear un estudio que fuera comparable a un paciente que necesitaría alivio del dolor en las horas de vigilia y, especialmente, antes de comer. Por lo tanto, las grageas se administraron a las 8 de la mañana, las 12 de la mañana, las 6 de la tarde y las 10 de la tarde, para dar una dosis diaria total de 100 mg de bupivacaína.

Los sujetos bebieron 250 ml de agua para eliminar los restos de café, cola u otros potenciadores de la absorción potenciales. Después de 10 minutos se administró una gragea comprimida. Los sujetos tenían que chupar la gragea hasta que se disolviera completamente. Se extrajo una muestra de sangre basal, las grageas se administraron a los tiempos siguientes: 8 de la mañana, 12 de la mañana, 6 de la tarde y 10 de la tarde, y las muestras de sangre se extrajeron 30 minutos después de cada administración.

Resultados: Las concentraciones plasmáticas máximas son inferiores al nivel tóxico. Adicionalmente hay una disminución en las concentraciones plasmáticas entre cada administración de la gragea, lo que demuestra que la bupivacaína no se acumula en el cuerpo (Figura 2), ya sea con respecto al pico ni al valor más bajo en los puntos de tiempo de 23 y 47 horas.

Estudio III – Inflamación

El objetivo del estudio era analizar la sangre y la saliva antes y después de la administración de una gragea de bupivacaína, obtener información básica con el fin de investigar la hipótesis de que la bupivacaína tiene un efecto antiinflamatorio y ver si el efecto se puede detectar mediante un cambio de la concentración de los marcadores de inflamación y de dolor.

Este ensayo de fase uno en sujetos sanos se ha diseñado para su uso como control para los pacientes que tienen una enfermedad inflamatoria, así que los inventores no esperaban ver ningún cambio importante, ya que los sujetos no presentan inflamación.

A todos los sujetos se extrajeron muestras de sangre y saliva en el momento basal, así como 30 minutos después de la administración de la gragea, a las 8 de la mañana, las 12 de la mañana, las 6 de la tarde y las 10 de la tarde.

Resultados: Los inventores pudieron medir el marcador de inflamación MCP1. Dado que la concentración de MCP1 es baja (sin inflamación en sujeto sano), no hubo diferencias en la concentración después la administración de la gragea de bupivacaína.

Estudio IV: Estudio de aspiración

En otros estudios se ha demostrado que la sensación en la faringe se reducirá después de la administración de lidocaína y que puede afectar al reflejo de autorregulación de la deglución normal. Dado que la gragea de bupivacaína es para uso oral, los inventores tenían que analizar el reflejo de deglución para demostrar que la gragea se puede utilizar como el alivio del dolor antes de las comidas y sin riesgo de aspiración.

Los sujetos tenían que estar en ayunas durante 3 horas antes del examen. A todos ellos se les administró una gragea comprimida que contiene 25 mg de bupivacaína y se les indicó que chuparan la gragea hasta que se disolvió completamente. A continuación, los sujetos tuvieron que tomar un sorbo de líquido de contraste de bario. La trayectoria del fluido a través del esófago se registró usando radiografía con vídeo (dosis de radiación <0,35 mSv), que después analizó por aspiración. El examen es un examen estándar para pacientes con problemas de deglución.

Resultados: Ninguno de los 10 sujetos mostró ningún signo de aspiración en la radiografía.

Estudio V – Respuesta a la dosis

El objetivo del estudio era investigar el efecto de la anestesia local después de la administración oral de una gragea que contiene, respectivamente, 10 y 25 mg de bupivacaína.

Cuando la gragea se disolvió completamente en la boca, los sujetos sanos tenían que evaluar su sensación de anestesia en una escala visual analógica (EVA). Evaluaron la sensación en diferentes lugares en la boca, la parte posterior, central y delantera de la lengua, el labio superior e inferior, la mejilla derecha e izquierda y la faringe. Las evaluaciones se realizaron cada 15 minutos durante 90 minutos.

Resultados: Después de recibir una gragea de bupivacaína de 25 mg, todos los sujetos sanos sintieron que tenían anestesiada la faringe y el efecto duró aproximadamente 30 minutos (Figura 3). Se observó la misma tendencia para la evaluación de la parte central de la lengua, ya que todos los sujetos sintieron la anestesia y el efecto duró aproximadamente 30 minutos.

Estudio VI—Presión arterial y telemetría

La hipertensión e hipotensión se clasifican como, respectivamente, un efecto secundario muy frecuente y frecuente de la bupivacaína, mientras que la arritmia es un efecto secundario poco frecuente. A todos los sujetos se midió la presión arterial y la telemetría se realizó durante 24 horas. Se administró a los sujetos una gragea que contenía 25 mg de bupivacaína. Las mediciones de la presión arterial y de telemetría continuaron durante las siguientes 24 horas. La presión arterial se midió al mismo tiempo los dos días. Las dos primeras horas se midió cada 15 minutos,

las siguientes dos horas cada 30 minutos, y durante las últimas 20 horas cada hora.

El objetivo del estudio era demostrar que estos efectos secundarios no se producían mediante la administración de una gragea de bupivacaína que contiene 25 mg. El estudio hará un seguimiento de la presión arterial, así como la telemetría durante 48 horas.

Resultados: La gragea no tuvo ningún efecto sobre la presión arterial ni el ritmo cardíaco.

Estudio VII: Cinética de una sola dosis, ayunas

La cinética de dosis única se llevó a cabo durante 10 horas. Los sujetos habían estado en ayunas desde las 12 la noche antes del inicio del estudio. Se administró a los sujetos una gragea comprimida que contenía 25 mg de bupivacaína. La extracción de sangre comenzó aproximadamente a las 7 de la mañana.

En los resultados anteriores de los inventores se ha visto un pico adicional. El objetivo de este estudio era investigar si el pico adicional era de la absorción gastrointestinal.

Procedimiento para la extracción de muestras de sangre para el estudio: Muestra de sangre basal. Administración de gragea. Muestra de sangre a los tiempos siguientes: 0 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 75 minutos, 90 minutos, 105 minutos, 120 minutos, 150 minutos, 180 minutos, 210 minutos, 240 minutos, 300 minutos, 360 minutos, 420 minutos, 480 minutos, 540 minutos y 600 minutos. (El tiempo 0 minutos es cuando la gragea se ha disuelto completamente en la boca.)

Resultados: El ayuno no influyó sobre los resultados. En la figura 4 se muestran los resultados de ML, que es uno de los diez sujetos sanos. Los resultados de 25 mg y 25 mg en ayunas son casi idénticos.

Estudio piloto Aarhus - cinética, mucosa no intacta

El estudio se realizó durante 2-3 horas en tres pacientes del hospital universitario de Aarhus. Los pacientes sufrían cáncer de cabeza o cuello con mucositis en estadio 3 con una mucosa bucal no intacta. El objetivo de este estudio era investigar la farmacocinética de la bupivacaína mediante administración oral, tópica de una gragea de 25 mg. Se extrajo una muestra de sangre basal, seguido de la administración de la gragea y, a continuación, se extrajeron muestras de sangre a 0 minutos (es decir, cuando la gragea se haya disuelto completamente en la boca, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 75 minutos, 90 minutos, 105 minutos, 120 minutos, 150 minutos y 180 minutos.

Resultados: La concentración plasmática máxima de bupivacaína estuvo era inferior a 700 ng/ml, que está por debajo del nivel tóxico (Figura 5).

Cinética del estudio piloto I, II, III, IV

Estudio piloto I: Un sujeto tragó una gragea intacta que contenía 25 mg de bupivacaína. El objetivo era investigar la absorción gastrointestinal, ya que se eliminó la absorción en la mucosa bucal.

Estudio piloto II: Un sujeto chupó una gragea que contenía 25 mg de bupivacaína hasta que se disolvió completamente. El objetivo era investigar la absorción oral en un plazo de intervalos de tiempo más pequeños que los estudios anteriores.

Estudio piloto III: Un sujeto hizo gárgaras con una solución de 25 mg de bupivacaína disueltos en 20 ml de agua. Después de 5 minutos escupió la solución. El objetivo era investigar la cinética cuando una dosis conocida de bupivacaína en una solución solo se absorbe sobre la mucosa bucal. Estudio piloto IV: Un sujeto hizo gárgaras con una solución de una gragea que contenía 25 mg de bupivacaína disuelta en 20 ml de agua y la escupió tras 10 minutos. El objetivo era investigar la cinética cuando una dosis conocida de bupivacaína en una solución solo se absorbe sobre la mucosa bucal.

El estudio se llevó a cabo durante dos horas en cuatro sujetos sanos. Los sujetos habían estado en ayunas durante 3 horas antes del inicio del estudio. La extracción de sangre se inició tan pronto como se administró la gragea a los sujetos, dando una muestra de sangre basal, seguida de la administración de grageas y, a continuación, la obtención de muestras de sangre a los tiempos siguientes: 0 minutos (es decir, cuando se administró al sujeto la gragea o la solución), 2 minutos, 4 minutos, 6 minutos, 8 minutos, 10 minutos, 12 minutos, 14 minutos, 16 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, 60 minutos, 70 minutos, 80 minutos, 90 minutos, 100 minutos, 110 minutos y 120 minutos.

Los sujetos de los estudios I y II no mostraron signos de molestias durante el estudio. En el estudio III, el sujeto indicó que la sensación anestésica en la boca era muy incómoda. Mientras se realizaban gárgaras con la solución, el sujeto en los estudios III y IV encontraron difícil mantener la solución en la boca por la intensa sensación anestésica. El sujeto sintió que la solución provocaba una sensación anestésica mayor y desagradable en comparación con la gragea y el efecto no fue tan duradero como el de la gragea. En la figura 6, se muestran las concentraciones plasmáticas de bupivacaína de los estudios I, II y IV. Se ve que la absorción sistémica es baja cuando se traga una

gragea y aún más baja cuando se hacen gárgaras con una gragea disuelta y no traga.

Ejemplo 3: Casos de pacientes

5 Cuatro pacientes con cáncer de cabeza y cuello recibieron una gragea que contenía 25 mg de bupivacaína. Antes y después de la administración de la gragea, el paciente evaluó la puntuación EVA del dolor en la boca y la faringe y completó un cuestionario no validado.

10 *Caso de paciente 1:* Varón de 64 años de edad. Quimioterapia recién iniciada. Medicación analgésica actual: comprimidos de 500 mg de paracetamol, a demanda. La última semana, el paciente experimentó un dolor leve en la boca y la faringe, y sufrió sequedad de boca. No tenía problemas para comer, tragar ni para disfrutar la comida.

15 El paciente recibió una gragea con sabor a regaliz-mentol. El tratamiento se suspendió tras un par de minutos debido a molestias al tragar. El paciente había perdido la mayor parte de su sentido del gusto debido a la enfermedad, pero sí encontró que el sabor y la textura de la gragea eran buenos.

20 La puntuación EVA del paciente antes de la administración de la gragea era de 0 para el dolor en la boca y de 0,6 para el dolor en la faringe. No se produjo ningún cambio en la puntuación EVA tras la administración de la gragea, pero el paciente indicó que la gragea disminuía la sequedad en la boca debido al incremento de la saliva.

25 *Caso de paciente 2:* Varón de 65 años de edad. Había recibido seis semanas de quimioterapia. Medicación analgésica actual: comprimidos de 500 mg de paracetamol, a demanda. En la última semana, el paciente había experimentado un dolor leve en la boca y la faringe. También experimentaba una ligera sequedad de boca y tenía problemas con saliva pegajosa. El paciente tenía problemas para comer y le era difícil disfrutar de la comida. Por tanto, la nutrición se suministró a través de una sonda en el estómago. El paciente recibió una gragea con sabor a plátano. Encontró que el sabor y la textura de la gragea eran buenos.

30 La puntuación EVA antes de la administración de la gragea era de 0 para el dolor en la boca y de 2,5 para el dolor en la faringe. Tras la administración no se produjeron cambios en la puntuación EVA para la boca. No obstante, se observó una reducción a 1,5 (es decir, una disminución del 40 %) en la puntuación EVA de la faringe.

La gragea no indujo molestias en la boca, pero el paciente sintió algunas molestias durante la deglución.

35 *Caso de paciente 3:* Varón de 59 años de edad. Había recibido seis semanas de quimioterapia. Medicación analgésica actual: morfina 4 veces al día y comprimidos de 500 mg de paracetamol 8 veces al día. En la última semana, el paciente había experimentado un dolor leve en la boca y la faringe. Adicionalmente, había tenido mucho dolor y sequedad de boca y sufría saliva pegajosa. También experimentaba dolor en la mandíbula, que dio lugar a dificultades para abrir la boca y deglutir comida sólida, y dificultaba que el paciente disfrutara de la comida.

40 El paciente recibió una gragea con sabor a cacao. El tratamiento se suspendió tras un par de minutos debido a molestias al tragar. Encontró que el sabor de la gragea era amargo pero que la textura de la gragea era buena.

45 La puntuación EVA del paciente antes de la administración de la gragea era de 0 para el dolor en la boca y de 5,8 para el dolor en la faringe. La puntuación EVA después de la administración de la gragea no cambió para el dolor de la boca. No obstante, el paciente experimentó una reducción del dolor en la faringe, donde la puntuación se redujo casi la mitad (47 %) a 3,1. El paciente encontró que el rápido efecto de la gragea era beneficioso en comparación con la morfina, pero experimentó un alivio insuficiente del dolor y quería más anestésicos para reducir el dolor.

50 *Caso de paciente 4:* Varón de 69 años de edad. Medicación analgésica actual: 2 x paracetamol, 500 mg por comprimido, 4 veces al día. En la última semana, el paciente había experimentado un dolor leve en la boca y la faringe. Tenía molestias en la boca y dolor en la mandíbula. El paciente experimentaba dificultades para abrir la boca y tenía problemas para tragar alimentos tanto sólidos como en puré, lo que dificultaba que disfrutara de la comida. Adicionalmente, tenía constantemente la sensación de una masa en la garganta. Experimentaba sequedad de boca y sufría saliva pegajosa.

55 El paciente recibió una gragea con sabor a regaliz-mentol. El tratamiento se suspendió después de un corto periodo de tiempo debido a molestias en la boca y durante la deglución. El paciente encontró que el sabor de la gragea era amargo pero que la textura de la gragea era buena.

60 La puntuación EVA del paciente antes de la administración de la gragea era 3 para el dolor en la boca y 5 para el dolor en la faringe. La puntuación EVA después de la administración de la gragea no se modificó para el dolor de la boca. El paciente experimentó una reducción del dolor en la faringe y la puntuación se redujo a la mitad hasta 2,5. Además, el paciente sintió que la masa en la garganta había desaparecido después de la administración de la gragea.

65

5 Caso de paciente con mucositis 5: La paciente era una mujer de 51 años de edad, actualmente en tratamiento con radiación y hospitalizada para enseñarla a utilizar la sonda de alimentación. Medicación analgésica actual: contalgin 20 mg dos veces al día (8 de la mañana y 8 de la tarde) y morfina, 10 mg, cada 4 horas. En la última semana, el paciente había experimentado mucho dolor en la boca y la faringe. Adicionalmente, había tenido muchas molestias y sequedad de boca y había sufrido saliva pegajosa. No podía tragar alimentos sólidos, por lo que tenía una sonda de alimentación.

10 La paciente recibió una gragea comprimida con sabor a regaliz. La puntuación EVA del paciente antes de la administración de la gragea era 2 tanto para el dolor en la boca como para el dolor en la faringe. La puntuación EVA tras la administración de la gragea no cambió, pero la administración de morfina se pospuso 2 horas. Normalmente tomaría una dosis de morfina a las 10 de la mañana, pero en su lugar tomó la gragea y, por tanto, no necesitó la morfina antes de las 12 de la mañana. La gragea no indujo molestias en la boca ni durante la deglución. Le gustó el sabor y la consistencia de la gragea y la utilizaría como alivio del dolor.

15 **Ejemplo comparativo 4: Casos de pacientes**

20 Se realizaron dos estudios piloto con, respectivamente, un paciente con síndrome de boca ardiente y uno con síndrome de Sjögren en el Departamento de odontología, Universidad de Copenhague. Ambos pacientes recibieron una gragea y rellenaron un cuestionario y evaluaron la EVA del dolor y la sequedad antes y después de la administración de la gragea.

Caso de paciente con síndrome de boca ardiente

25 La paciente era una mujer de 84 años de edad. En general, evaluó su propio estado de salud como bueno y no estaba tomando ningún tipo de medicina. Recientemente se había diagnosticado a la paciente síndrome de boca ardiente. Sufría una sensación de ardor en la punta de la lengua y en ambos lados, y experimentaba una menor sensación del gusto y un sabor metálico. La paciente también sufría sequedad de boca y, debido a estos síntomas, la paciente a veces presentaba dificultades para hablar. La paciente había sufrido estos síntomas durante los últimos 6 meses y los síntomas se producían de forma abrupta y sin ninguna explicación causal.

30 La paciente recibió una gragea que contenía 5 mg de bupivacaína con sabor a regaliz. La paciente requirió aproximadamente 20 minutos para que la gragea se disolviera en la boca.

35 La EVA de la paciente antes de la administración de la gragea fue de 5 para el ardor/dolor de la boca, 0 para el ardor/dolor de la garganta y 3 para la sequedad de boca. Tras la administración, la EVA disminuyó a 4 para el ardor/dolor de la boca (es decir, una reducción del 20 %), no cambió para el ardor/dolor de la garganta y aumentó a 5 para la sequedad de boca. La razón de que la paciente experimentara un aumento de la sequedad podría explicarse por la menor sensación del gusto de la paciente, lo que se puede expresar como una mayor sequedad. Cambiar el sabor de la gragea a un sabor frutal podría resolver este problema. Además, la paciente encontró que el sabor y la textura de la gragea eran buenos. La paciente estaba satisfecha con el efecto anestésico de la gragea y la usaría como tratamiento anestésico.

Caso de paciente con síndrome de Sjögren

45 La paciente era una mujer de 43 años de edad. En general, evaluó su propio estado de salud como bueno y no estaba tomando ningún tipo de medicina. Se diagnosticó a la paciente síndrome de Sjögren hacía un año. Había sufrido dolor en la punta de la lengua y experimentaba una sensación del gusto alterada y un sabor a sal. La paciente también sufría sequedad de boca, lo que en ocasiones le dificultaba la masticación. El día del estudio piloto tenía una infección de garganta y por esa razón sufría dolor de garganta.

50 La paciente recibió una gragea que contenía 5 mg de bupivacaína con sabor a regaliz. La paciente requirió aproximadamente 35 minutos para que la gragea se disolviera en la boca.

55 La EVA de la paciente antes de la administración de la gragea fue de 1,5 para el dolor de la boca, 4 para el dolor de la garganta (infección de garganta) y 2 para la sequedad de boca. Tras la administración, la EVA disminuyó a 0,5 para el dolor de la boca (una disminución del 66 %). 1 para el dolor de la garganta (una disminución del 75 %) y 1 para la sequedad de boca (una disminución del 50 %). La paciente evaluó el dolor y la textura de la gragea como buenos y la paciente estaba satisfecha con el efecto anestésico de la gragea y la usaría como tratamiento anestésico.

60 **Ejemplo comparativo 5: Casos de pacientes**

Endoscopia gastrointestinal

65 En el estudio se había incluido hasta ahora cuatro pacientes. Dos pacientes recibieron la gragea de bupivacaína y dos pacientes el aerosol de Xylocaine® (lidocaína). El profesional de enfermería que estuvo presente durante los

cuatro análisis indicó que pensaba que la endoscopia parece que es más agradable para los pacientes que habían recibido la gragea. Los resultados todavía no se han analizado oficialmente.

Ejemplo 6: Evaluación del efecto de diferentes formulaciones anestésicas

5 Método – capsaicina basal: Se administró una solución de capsaicina al 0,25 % el primer día del ensayo, antes de los otros cinco ensayos con capsaicina. Los sujetos sanos hicieron gárgaras con 5 ml de solución de capsaicina durante 1 minuto y tragaron la solución. Le evaluación EVA del dolor en diferentes localizaciones en la boca se realizó cuando tragaron la solución y, después, cada 10 minutos, durante una hora. 0 era ausencia de dolor y 100 era dolor máximo.

15 Método – grageas de bupivacaína Había un día entre la administración de la gragea de bupivacaína y la gragea fundida de bupivacaína. Los sujetos sanos recibieron una gragea de 25 mg de bupivacaína el primer día del ensayo y una gragea fundida de 25 mg de bupivacaína el segundo día. Cuando la gragea se hubo disuelto completamente en la boca, los sujetos hicieron gárgaras con una solución de capsaicina al 0,25 % durante 1 minuto y la escupieron. Justo después se realizó una evaluación EVA del dolor, en la que 0 era ausencia de dolor y 100 era dolor máximo. Las evaluaciones EVA se realizaron cada 10 minutos durante una hora.

20 Método – anestésicos de lidocaína: Los seis sujetos sanos se agruparon de dos en dos, de modo que cada grupo recibió el aerosol, la solución y la gragea de lidocaína en un orden diferente. Había dos horas entre cada una de las tres administraciones del anestésico de lidocaína.

25 En la primera administración, se pulverizó en la boca de los sujetos 10 veces, lo que fue equivalente a 100 mg de lidocaína (tratamiento estándar en la clínica es de 2 - 3 pulverizaciones). Hicieron gárgaras con la solución durante 1 minuto y la tragaron. En la segunda administración, los sujetos recibieron 5 ml de una solución de lidocaína, que era equivalente a 100 mg de lidocaína. Hicieron gárgaras con la solución durante 1 minuto y la tragaron. En la tercera administración, los sujetos recibieron una gragea de 100 mg de lidocaína. Cuando la gragea se disolvió completamente en la boca (o inmediatamente después de tragar la solución de lidocaína, en la primera y la segunda administración), los sujetos hicieron gárgaras con una solución al 0,25 % de capsaicina durante 1 minuto y la escupieron. Justo después se realizó una evaluación EVA del dolor, en la que 0 era ausencia de dolor y 100 era dolor máximo. Las evaluaciones EVA se realizaron cada 10 minutos durante una hora. Los resultados de 0 a 30 minutos se muestran en la tabla 2. Se tuvo que retirar a dos sujetos, ya que un sujeto experimentó molestias intensas cuando recibió la solución de capsaicina y el otro sujeto entendió mal la EVA y, por tanto, no se pudieron usar los resultados.

N=4 sujetos	Capsaicina (EVA media)																							
	Zona central de la lengua				Labio superior				Labio inferior				Carrillo derecha				Carrillo izquierdo				Faringe			
	0	10	20	30	0	10	20	30	0	10	20	30	0	10	20	30	0	10	20	30	0	10	20	30
Gragea de bupivacaína	50	25	7	2	26	18	5	2	18	12	2	2	20	9	3	2	21	8	3	1	44	20	18	4
Gragea fundida de bupivacaína	75	44	18	7	56	27	10	3	57	27	8	1	52	27	8	0	58	28	16	0	51	28	14	4
Gragea de lidocaína	63	31	17	5	50	41	15	2	46	40	17	5	34	34	14	6	34	33	14	4	33	22	5	3
Pulverizador de lidocaína	53	68	29	15	36	47	13	10	39	47	13	10	45	53	19	13	53	54	16	13	52	38	18	15
Solución de lidocaína	60	38	14	3	24	26	9	8	23	28	7	4	33	34	11	3	34	34	12	3	24	24	10	3
Capsaicina basal	67	42	15	4	40	18	8	2	40	17	8	2	44	22	14	2	45	22	9	2	54	39	18	9

Tabla 2

40 La gragea comprimida de bupivacaína tuvo, de forma consistente, el mejor efecto (es decir, los sujetos tenían la puntuación EVA más baja) en términos de dolor de la parte central de la lengua, los labios superior e inferior, y los carrillos derecho e izquierdo. Solo en relación con la faringe otro tratamiento funcionó mejor, es decir, la gragea de lidocaína durante la mayoría del periodo de 30 minutos (funcionando mejor la solución de lidocaína en los primeros 8 minutos más o menos).

REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación sostenida que comprende un compuesto de amida anestésico local que tiene un valor del coeficiente de reparto de octanol/agua de al menos 100, o una sal del mismo, formulada para administración local en la boca o la garganta de un sujeto en forma de una gragea para su uso en el tratamiento de la mucositis bucal en un sujeto en tratamiento para el cáncer.
2. La composición de liberación sostenida de la reivindicación 1, en la que el compuesto tiene un valor del coeficiente de reparto de octanol/agua de al menos 300.
3. La composición de liberación sostenida de la reivindicación 1, en la que el compuesto es bupivacaína, ropivacaína, etidocaína o levobupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de cualquiera de estos compuestos, tal como el clorhidrato.
4. La composición de liberación sostenida para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es bupivacaína o una sal farmacéuticamente activa de este compuesto, tal como el clorhidrato.
5. La composición de liberación sostenida para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el anestésico local o una sal farmacéuticamente activa del mismo están presentes en una cantidad de 0,1 a 75 mg, preferentemente de 0,1 a 50 mg, por ejemplo 5 mg, 10 mg, 25 mg o 50 mg, por forma de dosificación oral.
6. La composición de liberación sostenida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está formulada para proporcionar liberación sostenida del anestésico local o de una sal farmacéuticamente activa del mismo durante un periodo de tiempo de al menos 20 minutos, por ejemplo, al menos 60 minutos, por ejemplo, de aproximadamente 70 minutos, tal como hasta aproximadamente 80 minutos, por ejemplo, hasta aproximadamente 90 minutos, tal como hasta aproximadamente 100 minutos, por ejemplo, hasta aproximadamente 2 horas, tal como hasta aproximadamente 3 horas, por ejemplo, hasta aproximadamente 4 horas, tal como hasta aproximadamente 5 horas, por ejemplo, hasta aproximadamente 6 horas.
7. La composición de liberación sostenida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración máxima en sangre en un ser humano, después de la administración oral de la composición al ser humano y la retención de la composición en la cavidad bucal del ser humano hasta la disolución completa de la composición es, como promedio, de 15 a 45 minutos, preferentemente de 25 a 35 minutos, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos, después de dicha disolución.
8. La composición de liberación sostenida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste en grageas a base de polvo, grageas a base de jarabe y grageas granuladas, grageas con aplicador/piruleta.
9. La composición de liberación sostenida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el anestésico local o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el único principio activo.
10. La composición de liberación sostenida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un segundo principio activo seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, tales como agentes antivirales, agentes antifúngicos y antibióticos; agentes antiinflamatorios, productos biológicos, agentes quimioterapéuticos/anticancerosos, preparados para la tos y el resfriado, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, antitusivos, expectorantes, descongestivos, compuestos liberadores de fluoruro y otros productos de higiene dental, agentes estimulantes de la saliva, otros agentes anestésicos y antieméticos.
11. La composición de liberación sostenida para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende
- 0,1– 5 % (p/p) de anestésico local o de una sal farmacéuticamente activa del mismo,
 - 70 – 85 % (p/p) de carga o aglutinante,
 - 0 - 10 % (p/p) de deslizante o lubricante,
 - 0,5 – 5 % (p/p) de agente edulcorante que no es azúcar y
 - 5 – 20 % (p/p) de aromatizante.
12. La composición de liberación sostenida para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende
- 0,01– 5 % (p/p) de anestésico local o de una sal farmacéuticamente activa del mismo,
 - 70 – 95 % (p/p) de base,
 - 3 – 20 % (p/p) de aromatizante.
13. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el

tratamiento da lugar a una disminución de la gravedad de los síntomas correspondiente a una disminución de la puntuación medida de acuerdo con la puntuación EVA de al menos el 15 % en un plazo de 10 minutos desde el inicio del tratamiento y/o de al menos el 20 % tras 30 minutos de tratamiento y/o de al menos el 30 % 1 hora después del inicio del tratamiento.

5

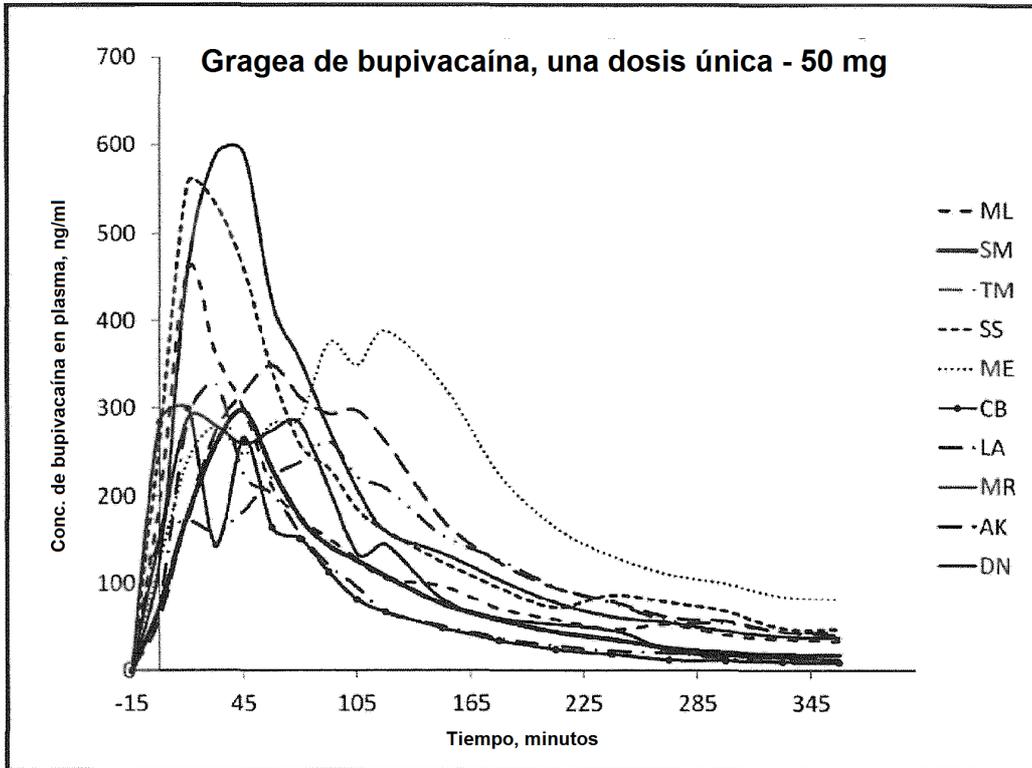


Figura 1

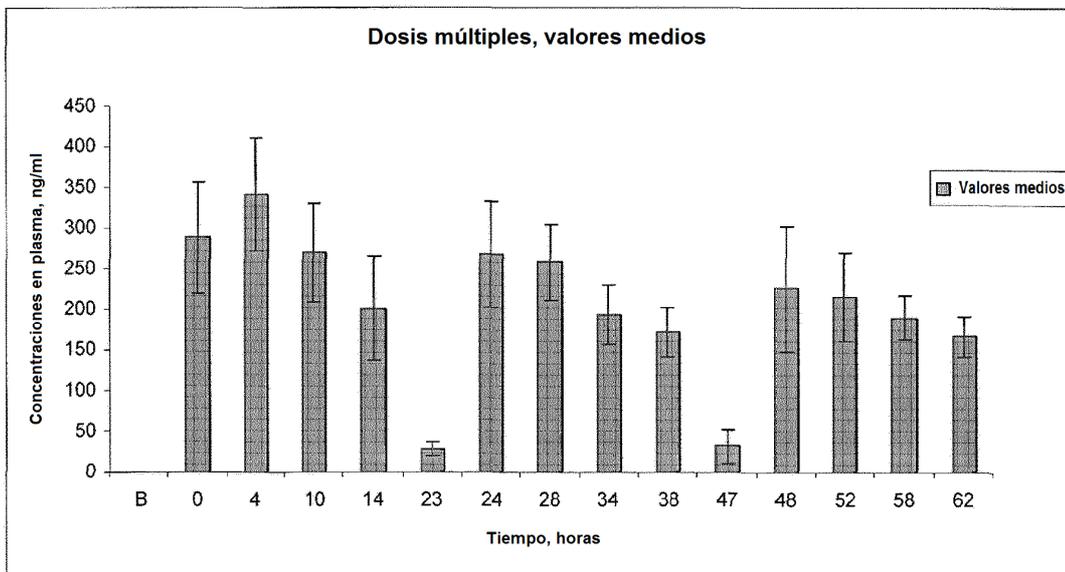


Figura 2

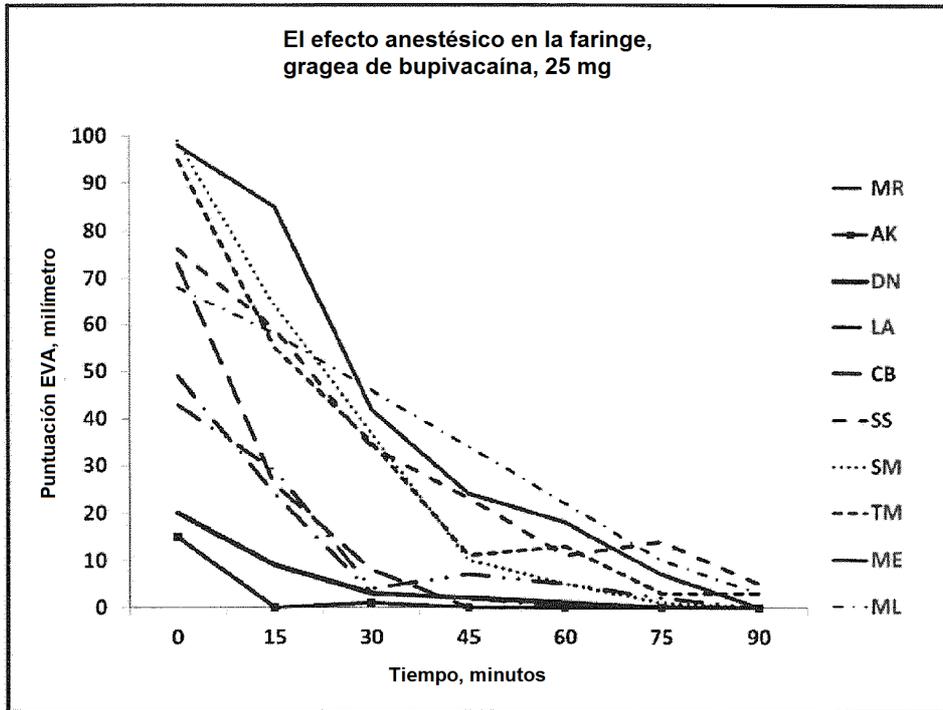


Figura 3

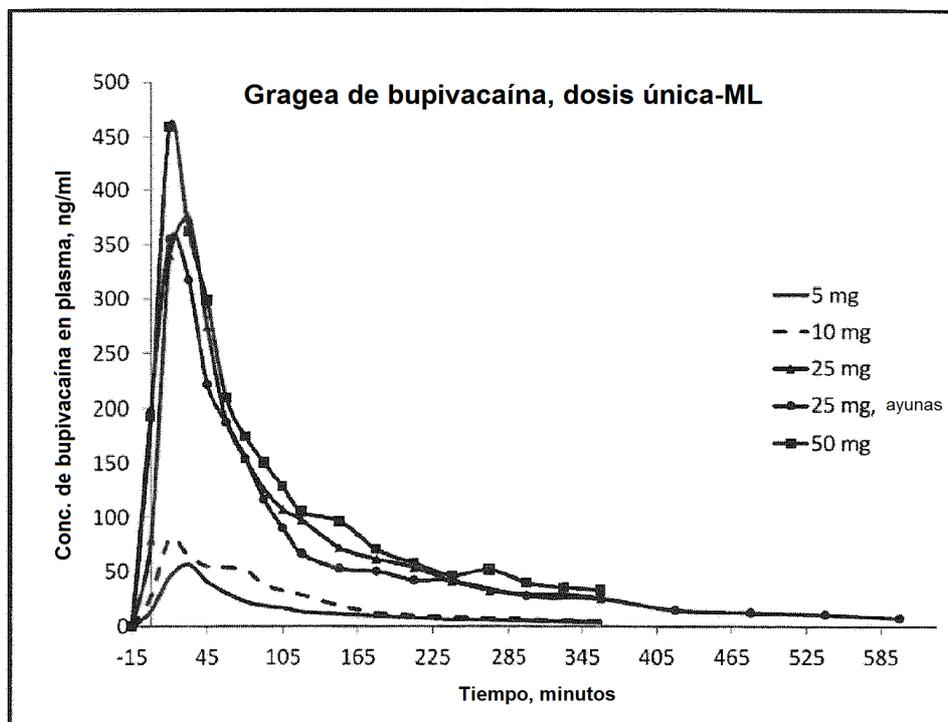


Figura 4

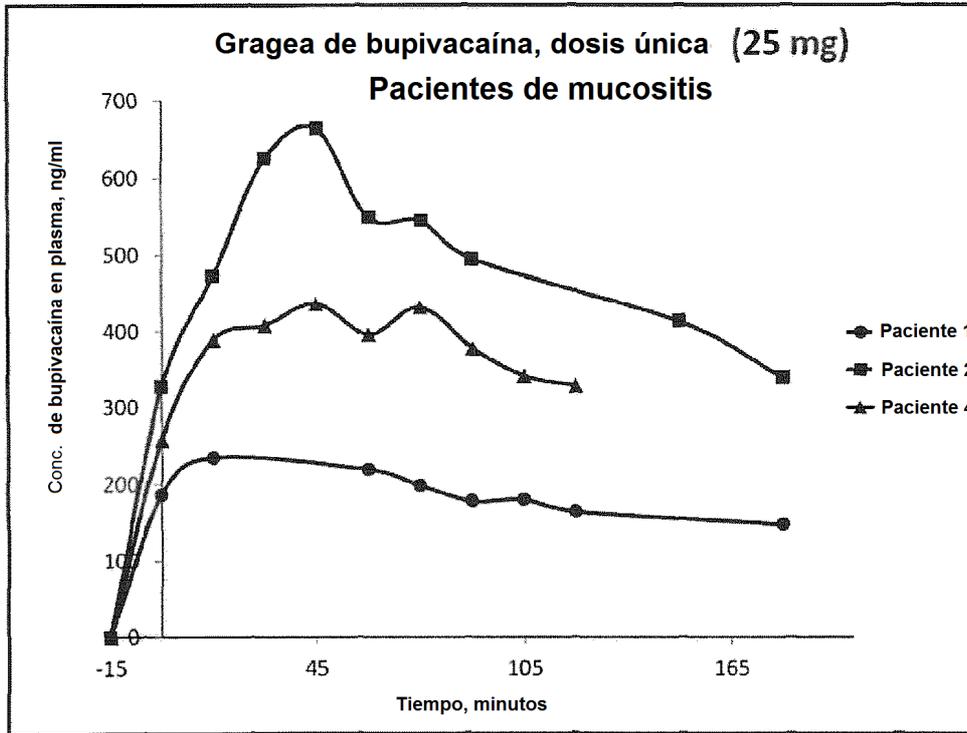


Figura 5

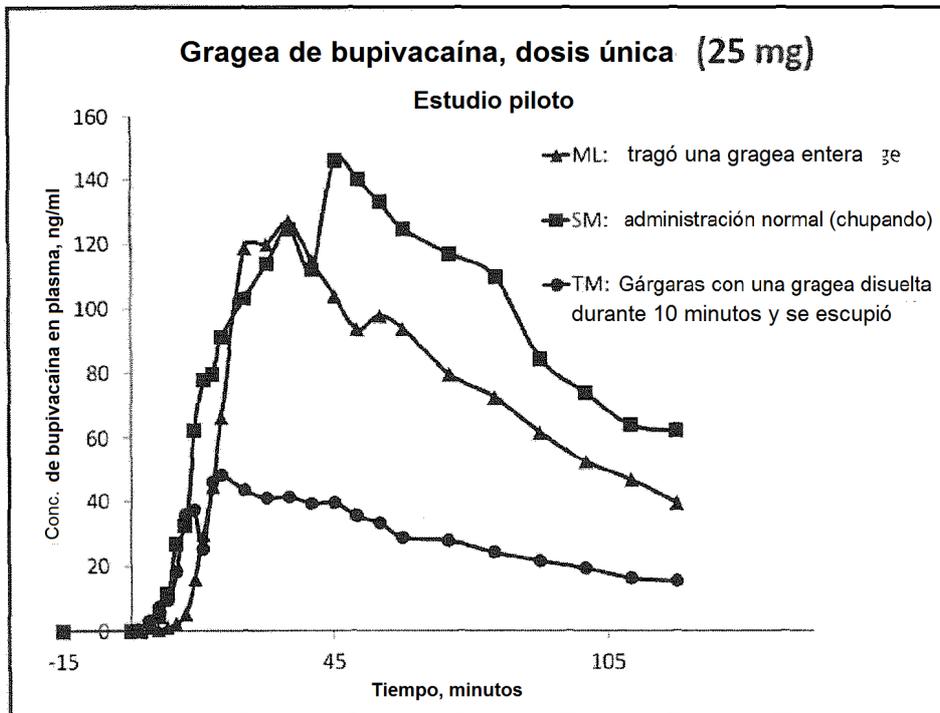


Figura 6