

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 125**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2015 PCT/EP2015/058439**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15162070**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2015 E 15717004 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 3134075**

54 Título: **Sistema de liberación oral**

30 Prioridad:

22.04.2014 DE 202014101882 U

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2017

73 Titular/es:

ARNOLD, CHRISTIAN (50.0%)
Marienplatz 4
85560 Ebersberg, DE y
ARMANI, ARMIN (50.0%)

72 Inventor/es:

ARNOLD, CHRISTIAN y
ARMANI, ARMIN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 647 125 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

Sistema de liberación oral

La presente invención se refiere a un sistema de liberación oral para el tratamiento y/o prevención de enfermedades periodontales, periimplantares así como otras enfermedades bacterianas y virales o enfermedades por hongos en la cavidad bucofaríngea, así como halitosis (en lo sucesivo: alteraciones patológicas causadas por patógenos).

Las alteraciones patológicas causadas por patógenos ocurren muy frecuentemente y son la causa principal para la pérdida de dientes/pérdida de implantes y halitosis en humanos con una edad superior a 35 años. Puede entenderse por una modificación patológica causada por patógenos, por ejemplo una infección o inflamación de las bolsas gingivales, las cuales en varios pasos, pueden provocar la pérdida de hueso, que retiene el diente/implante. Existen diferentes peculiaridades de la severidad de la enfermedad. Los casos más suaves se refieren a la gingivitis denominada clínica, mientras los casos más graves se denominan clínicamente como periodontitis/periimplantitis.

Una gingivitis es una inflamación de la gingiva (o de la encía), la cual es desencadenada frecuentemente por una mala higiene oral y/o el estado hormonal del paciente. Se asume que la gingivitis no tratada desarrolla una periodontitis/periimplantitis. La periodontitis es una enfermedad bacteriana, que ataca el tejido de la encía, los dientes, implantes y los huesos, que circundan los dientes/implantes.

La cavidad oral es esencialmente un ambiente aerobio, que es mojado por la saliva. Contrario a esto, el microambiente periodontal/periimplantar es más bien anaerobio y es mojado por un filtrado de plasma, que se denomina "líquido de los surcos gingivales". El crecimiento de microorganismos dentro de este microambiente es considerado el responsable de la ocurrencia de una alteración patológica causada por patógenos. Por ello el tratamiento de esta alteración está orientado a la vigilancia e interferencia de este crecimiento.

Los ensayos para el tratamiento de alteraciones patológicas condicionadas por patógenos, mediante principios activos, por ejemplo principios activos antibacterianos que son añadidos en la cavidad bucal, se destacan por regla general como ineficaces, puesto que esencialmente las bolsas periodontales/periimplantares no están accesibles. Por otro lado, la administración sistémica de antibióticos conduce sólo a un bajo éxito en el tratamiento de enfermedades periodontales.

Los principios activos antibacterianos como clorhexidina y sales de amonio cuaternario en forma de enjuagues bucales han probado ser más bien eficaces en la profilaxis/tratamiento de alteraciones patológicas provocadas por patógenos. Sin embargo, estos principios activos tienen diferentes desventajas. Así, ocurren frecuentemente efectos secundarios, como la coloración de los dientes, lengua, mucosa, o de prótesis dental. Además, frecuentemente estos principios activos exhiben mal sabor y perjudican la sensación de sabor del paciente. Además, frecuentemente con estos principios activos ocurren interferencias en la curación de heridas. Además, frecuentemente se presenta también resorción del principio activo por la mucosa de la piel o por el tracto gastrointestinal, lo cual puede conducir a efectos sistémicos. Además, con los principios activos mencionados surgen frecuentemente productos tóxicos de degradación. Otra desventaja consiste en que usualmente los principios activos mencionados tienen que ser usados en concentraciones muy elevadas, para alcanzar un efecto correspondiente. Además se observó potencial alergénico. Además, los mencionados principios activos actúan frecuentemente de modo irritante y no tienen una duración particularmente larga. Adicionalmente se observó que para estos principios activos, se influye en la eficacia por la sangre o la proteína.

Se desarrollaron composiciones farmacéuticas, que exhiben una liberación de principios activos y que están en capacidad de ser usadas en la cavidad periodontal y que liberan lentamente un principio activo antimicrobiano. Por ejemplo los documentos US 4.764.377 y US 4.892.736 divulgan la incorporación de tetraciclina en fibras de polímero no degradable, que pueden ser enrolladas alrededor de los dientes y liberan el antibiótico en la cavidad periodontal por varios días. Sin embargo, las fibras tienen que ser fijadas con un adhesivo en su sitio y ser eliminadas nuevamente al final del procedimiento de tratamiento.

El documento US 4.569.837 manifiesta el uso de sustancias poliméricas solubles en agua (por ejemplo metilcelulosa, gelatina, etc.) como una matriz de polímero para un implante periodontal.

El documento US 5.002.769 manifiesta un sistema biológicamente degradable, para la administración oral con liberación diferida, para el tratamiento de las enfermedades periodontales. El principio activo está incrustado en una matriz de gelatina hidrolizada, la cual está entrecruzada con glutaraldehído.

El documento DE102012019194 (A1) describe un preparado medicinal que contiene a) un antiséptico elegido de

entre el grupo consistente en polihexanida, octenidina y mezclas de ellos y b) un soporte.

5 El documento US2009214606 (A1) describe partículas porosas antimicrobianas, que contienen principio activo. Las partículas porosas pueden ser incorporadas en una multiplicidad de productos, por ejemplo goma de mascar. Además, en las partículas puede estar presente un gran número de principios activos, por ejemplo polihexanida.

El documento US2012107258 (A1) describe formulaciones que contienen un agente antimicrobiano, para combatir el olor corporal. Esas formulaciones pueden estar en forma de una goma de mascar. La polihexanida es mencionada en una lista de los agentes conservantes que pueden usarse para composiciones dermatológicas.

10 Las composiciones descritas anteriormente tienen diferentes eficacias en la reducción de las cantidades de bacterias de las bolsas periodontales y en la reducción de la profundidad de las bolsas. Además, estas composiciones exhiben frecuentemente las desventajas mencionadas anteriormente.

La presente invención basa su objetivo en poner a disposición un sistema de liberación eficaz para el tratamiento y/o prevención de alteraciones patológicas causadas por patógenos, el cual sea de aplicación sencilla y al mismo tiempo efectivo.

15 El objetivo es logrado mediante un sistema de liberación oral de la técnica mencionada al comienzo, que comprende polihexanida.

20 Se ha manifestado que la polihexanida es particularmente efectiva en el uso en sistemas de liberación oral para el tratamiento y/o prevención de enfermedades periodontales. La polihexanida se usa en particular en aquellos sistemas de liberación en los cuales debiera alcanzarse una lenta liberación en la zona de las cavidades de la encía, de modo que pueda alcanzarse un tiempo de acción prolongado.

De acuerdo con la invención, el sistema de liberación oral está presente en una forma sólida de administración, en forma de una goma de mascar. Una forma sólida de administración tiene en particular ventajas en el uso del sistema.

25 Las gomas de mascar tienen entre otras, la ventaja de contrarrestar el retardo de entrada en acción observado para polihexanida, puesto que ellas pueden ser usadas por los pacientes sin problema por un mayor periodo de tiempo. Esto es un problema por ejemplo en enjuagues bucales.

En general, las gomas de mascar están compuestas de los siguientes grupos de materias primas: gomas base o masas para mascar, plastificantes, materiales de relleno, lubricantes, grasas, emulsificantes, aromas, colorantes, antioxidantes, y ácidos de los alimentos para aromatizar.

30 Como masas para mascar pueden usarse materiales naturales, como chicle, gutapercha, látex, benjuí o goma arábica, o aportadores de consistencia, termoplásticos sintéticos como acetato de polivinilo, en cantidades de hasta 65 % de la masa para mascar, poli-butadieno-estireno, poliisobutileno, isopreno, poliviniléter y polietileno.

35 Son plastificantes típicos los emulsificantes, resinas, ceras o glucitol. Los materiales de relleno típicos son estearato de magnesio, tiza, carbonato de calcio, silicato o celulosas. Los materiales de relleno o sustancias auxiliares técnicas obtienen la fluidez o impiden la adhesión de las partículas a baja presión. Como lubricantes, grasas o emulsificantes se usan normalmente aceites minerales, ceras microcristalinas o aceites vegetales. Estas sustancias auxiliares impiden la adhesión de las herramientas o a las herramientas.

40 Debido a su elevado contenido de azúcar, las gomas de mascar corrientes pueden promover fuertemente las caries, pero también masajean la encía y las glándulas salivares para la sequedad de la boca. Mediante las sustancias aromáticas añadidas, la goma de mascar actúa también de modo refrescante, estimulante y/o calmante de la sed.

Para evitar la acción promotora de caries mencionada anteriormente del azúcar en goma de mascar, desde hace tiempo están en el mercado gomas de mascar libres de azúcar. En éstas, se reemplaza el azúcar por sustancias que son sustituto del azúcar. Ellas son sobre todo sorbitol y xilitol.

45 Las gomas de mascar de acuerdo con la invención sirven para apoyar la higiene dental y bucal así como para el tratamiento/prevención de alteraciones patológicas causadas por patógenos. En particular, ellas sirven de modo pertinente cuando no existe posibilidad de cepillado dental. Las gomas de mascar de acuerdo con la invención son usualmente libres de azúcar y contienen, de modo comparable con la pasta dental, trazas de minerales para la regeneración de los dientes. Así mismo, las gomas de mascar de acuerdo con la invención pueden comprender por
50 lo menos un abrasivo o por lo menos un material abrasivo, en particular carbonato de calcio, fosfato de calcio,

metafosfato, ácido silícico, óxido de aluminio, silicatos y/o talco.

Además, la goma de mascar de acuerdo con la invención puede contener por lo menos un agente de suspensión o un humectante, en particular agua, glicerina, propilenglicol y/o jarabe de sorbitol, así como por lo menos un espesante, estabilizante y/o aglutinante, en particular geles, almidones, alginatos, aceites y/o gomas de celulosa.

- 5 Para el mejoramiento de las propiedades de sabor, a las gomas de mascar puede añadirse por lo menos una sustancia aromática, por lo menos un edulcorante y/o por lo menos una sustancia que reemplaza el azúcar, en particular mentol, aceite de menta, sacarina de sodio, aspartamo, acesulfame, sorbitol, malitol, xilitol y/o fructosa.

- 10 Además, la goma de mascar de acuerdo con la invención puede contener otros aditivos químicos, colorantes y/o reguladores de pH, en particular fluoruro, astringentes, inhibidores de la inflamación, agentes para eliminar la sensibilidad, vitaminas, pantenol, pigmentos blancos y/o hidróxido de sodio.

Mediante el sistema de liberación oral de acuerdo con la invención en forma de una goma de mascar, la polihexanida puede alcanzar de manera particularmente efectiva el sitio de acción, en particular las bolsas de la encía. Mediante el proceso de masticación, la goma de mascar es comprimida con las bolsas de las encías, donde se entrega entonces la polihexanida.

- 15 Además, se manifiesta un sistema de liberación en forma de una pastilla o película, que comprende un polímero farmacéutico razonablemente degradable por vía biológica o erosionable por vía biológica.

- 20 La pastilla o película es adecuada para el implante en una bolsa periodontal y está en capacidad de tratar alteraciones patológicas causadas por patógenos, en las cuales se desea una entrega diferida de polihexanida. La bolsa puede ser una bolsa natural, puede ser causada por un estado de enfermedad o puede ser abierta deliberadamente como parte del tratamiento. Después de su implante, la pastilla o película se ablanda, hincha y se transforma en una pasta blanda que se adhiere a la bolsa.

Preferiblemente la pastilla o película puede comprender por lo menos un agente de entrecruzamiento, que está presente en una cantidad que es suficiente para hacer al polímero insoluble en agua, mientras permite la entrega de la polihexanida desde el sistema de liberación.

- 25 La película o pastilla contiene preferiblemente un agente con actividad superficial, el cual es elegido preferiblemente de entre agentes aniónicos, catiónicos y no iónicos con actividad superficial. Los agentes no iónicos con actividad superficial pueden ser elegidos de entre ésteres de ácidos grasos y polioxietileno-sorbitano (polisorbato) y ésteres de ácidos grasos y sorbitano.

- 30 Preferiblemente la pastilla o película es adaptada para la administración en una bolsa periodontal con propiedades de liberación *in vivo*, que se enfocan a reducir la profundidad de una bolsa periodontal de un paciente.

- 35 De manera ventajosa, la pastilla o película está presente en una forma tal que se degrada por vía biológica en la bolsa periodontal, en la cual se ablanda mediante ello y se adhiere a la bolsa periodontal y en la que, cuando fue usada una vez en una bolsa periodontal, libera gradualmente la polihexanida durante un periodo de tiempo de por lo menos aproximadamente 24 horas, mientras la pastilla o película se transforma en un material blando. La pastilla sirve por consiguiente como medio de liberación de polihexanida como principio activo antimicrobiano para la aplicación en el surco gingival o bolsa de la encía. El tamaño de una pastilla/película está por regla general en 3x3 - 10x10 mm. Por regla general, la base de la pastilla/película es una gelatina entrecruzada con glutaraldehído. Se ha enfatizado que la gelatina entrecruzada es particularmente adecuada para la liberación diferida de polihexanida.

- 40 De manera ventajosa, el polímero es elegido de entre proteína soluble en agua, celulosa o derivados de celulosa, almidones o derivados de almidón, glicerilmonostearato, carbómero, PVP (polivinilpirrolidona), caucho, goma acacia, goma guar, polivinilalcohol, polihidroxietilmetacrilato, ácido polihidroximetilmetacrilatacrílico, poliácridamida, polietilenglicoles, ácido poliacético, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliacético y ácido poliglicólico, polianhídridos y poliortoésteres. La proteína soluble en agua es elegida preferiblemente de entre el grupo consistente en gelatina, colágeno, albúmina, una enzima y fibrinógeno.

- 45 Además se divulga un sistema de liberación en forma de un gel o pomada. De esta forma por regla general es llevada a la bolsa de la encía, donde la polihexanida es liberada a la vecindad.

- 50 El gel o pomada sirve para la aplicación intraoral, en particular la aplicación en el surco gingival o en una bolsa de encía. La polihexanida actúa aquí nuevamente como principio activo antimicrobiano. El gel/pomada puede basarse en un compuesto corriente de etanol/glicerol/macrogol.

El gel o la pomada pueden estar presentes tanto como preparado listo como también como sistema mixto. Para la

5 presencia de un sistema mixto se mezclan determinados componentes justo antes de aplicación y se aplica en la zona enferma. Con eso, entre otras, la ventaja consiste en que un sistema mixto es bien procesable después de la mezcla. De este modo, en una forma de realización, después de la mezcla puede estar presente primero una masa viscosa, que cura justo después de la aplicación en la boca. Esto facilita notablemente el uso. El sistema mixto puede estar presente por ejemplo en forma de una cápsula mixta.

10 El sistema de liberación oral de acuerdo con la invención tiene, respecto a los principios activos antibacterianos conocidos, como por ejemplo clorhexidina, importantes ventajas. De este modo la polihexanida usada en el sistema de liberación de acuerdo con la invención, no es citotóxica. Además no se observan efectos secundarios como coloración de los dientes, lengua, mucosa o de prótesis dentales. La polihexanida usada tiene sabor neutro y no causa interferencias en el sabor. Además no perturba la curación de heridas y reduce la formación de fibrina. Además no se conoce ninguna resorción en la mucosa o el tracto gastrointestinal. Adicionalmente, en la aplicación no se forman productos tóxicos de degradación. Otra ventaja significativa consiste en que la concentración eficaz de polihexanida es varias veces menor comparada por ejemplo con la de clorhexidina. Adicionalmente, la polihexanida no contiene ningún alérgeno, no es irritante. La polihexanida no es - hasta donde se conoce - sensibilizante. La durabilidad de polihexanida es así mismo mayor que la de los principios activos corrientes. 15 Adicionalmente no se observó formación de resistencia. La polihexanida tiene un espectro de acción amplio y muestra una muy baja reducción en su eficacia por presencia de proteína y sangre (eficacia escasamente afectada por proteína o sangre).

REIVINDICACIONES

1. Sistema de liberación oral para el tratamiento y/o la prevención de alteraciones patológicas causadas por patógenos en la cavidad bucofaríngea, que comprende polihexanida, estando el sistema presente en forma de una goma de mascar.
- 5 2. Sistema de liberación oral de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** al menos una sustancia de suspensión o un agente humectante, en particular agua, glicerina, propilenglicol y/o jarabe de sorbitol.
3. Sistema de liberación oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por** al menos un espesante, un estabilizante y/o un aglutinante, en particular geles, almidones, alginatos, aceites y/o goma de celulosa.
- 10 4. Sistema de liberación oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por** al menos una sustancia aromática, un edulcorante y/o un sustituto del azúcar, en particular mentol, aceite de menta, sacarina de sodio, aspartamo, acesulfame, sorbitol, malitol, xilitol y/o fructosa.
5. Sistema de liberación oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por** otros aditivos químicos, colorantes y/o reguladores de pH, en particular fluoruros, astringentes, agentes para eliminar la sensibilidad, vitaminas, pantenol, pigmentos blancos y/o hidróxido de sodio.
- 15 6. Sistema de liberación oral de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de alteraciones patológicas causadas por patógenos en la cavidad bucofaríngea.