(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 652 649**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013** **E 13180739 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017** **EP 2698149**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de flurbiprofeno y clorhexidina**

(30) Prioridad:

17.08.2012 TR 201209600

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2018

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S. (100.0%)
Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14 Istinye 34460 Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI y
MUTLU, ONUR

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 2 652 649 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

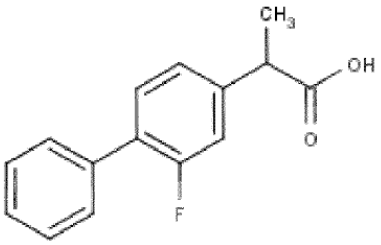
Composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de flurbiprofeno y clorhexidina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas acuosas tópicas estables que comprenden flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y clorhexidina o sales de la misma. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa tópica bucal estable de esta combinación que tiene niveles deseados de velocidad de disolución, solubilidad, sabor potenciado y absorción desde la superficie de la mucosa, que comprende aceite de menta o aceite de eucalipto y en la que el pH de la solución está entre 6 y 7.

Antecedentes de la invención

El flurbiprofeno es un fármaco antinflamatorio no esteroide bien conocido que tiene actividades analgésicas y antinflamatorias. Se usa en trastornos musculoesqueléticos y articulares, tales como espondilitis anquilosante, artrosis y artritis reumatoide, en trastornos de partes blandas, tales como esguinces y distensiones, y para dolores posoperatorios. Su estructura química se ilustra con la fórmula I proporcionada a continuación.

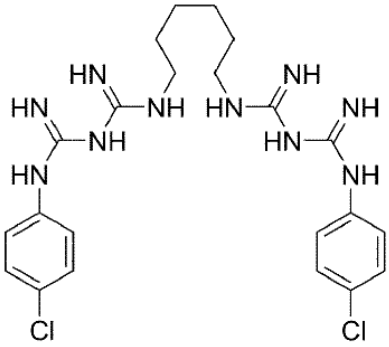


Fórmula I

El flurbiprofeno se administra principalmente por vía oral. Una desventaja de la administración oral de las composiciones que comprenden flurbiprofeno es que es probable que el paciente experimente efectos secundarios desagradables, incluyendo irritación digestiva. El uso de flurbiprofeno en el tratamiento de inflamaciones y dolores locales puede provocar un problema especialmente para quienes tienen trastornos del aparato digestivo. Es posible desarrollar diversas formas tópicas de flurbiprofeno que se puedan administrar por vía local a fin de evitar los efectos secundarios sistémicos del mismo.

Otra desventaja del flurbiprofeno es que es prácticamente insoluble en agua. Esto hace que sea difícil preparar sus soluciones acuosas.

La clorhexidina es un antiséptico y desinfectante eficaz frente a una amplia variedad de bacterias, hongos y algunos virus. Se usa clínicamente en diversas preparaciones para propósitos de desinfección, tales como enjuagues bucales y limpiadores de cutis. A menudo se usa en colutorios diseñados para reducir la placa dental y las bacterias bucales y para tratar y prevenir la gingivitis. Su estructura química se ilustra con la fórmula II proporcionada a continuación.



Fórmula II

La clorhexidina es una base fuerte y es más estable en forma de sales, tales como digluconato y diclorhidrato. El derivado usado más comúnmente es la sal de digluconato debido a su solubilidad en agua más alta.

La clorhexidina y sus derivados tienen la desventaja de que tiñen los dientes con un uso repetido y tienen un sabor amargo. De esta manera, existe la necesidad de incrementar la solubilidad en agua de la clorhexidina y sus derivados y enmascarar el sabor amargo de estos compuestos de modo que se puedan incorporar mejor en las composiciones con base acuosa para disminuir significativamente el nivel de tinción de los dientes y encontrar una mayor aceptabilidad por el usuario.

La solicitud de patente PCT WO 95/04520 describe el uso de clorhexidina y un agente antinflamatorio no esteroide para el tratamiento del tejido mucoepidérmico y epidérmico. Se indica que el agente antinflamatorio no esteroide incluye flurbiprofeno. Sin embargo, este documento no describe una formulación específica para esta combinación.

Una solicitud de patente canadiense, CA 2275049-A1, describe un dispositivo similar a una aguja adaptado para su inserción en un conducto radicular y una cámara pulpar de un diente del paciente, que comprende clorhexidina y otro agente activo biológico, en el que el agente activo biológico consiste en flurbiprofeno y otros agentes. Sin embargo, no describe una formulación acuosa tópica de esta combinación.

Un documento de patente japonesa, JP 8268854, divulga una composición que contiene un agente antinflamatorio no esteroide ácido, un agente antimicrobiano catiónico, un antibiótico de tetraciclina y un ácido inorgánico para su uso en cavidades bucales. Se indica que el flurbiprofeno y la clorhexidina son un agente antinflamatorio no esteroide y un agente antimicrobiano catiónico, respectivamente. Esta composición comprende adicionalmente un antibiótico y un ácido. Este documento no divulga la combinación específica de flurbiprofeno y clorhexidina. Además de esto, la composición descrita en el documento JP 8268854 contiene un ácido que disminuye la solubilidad del flurbiprofeno y, de esta manera, su disolución y el grado de penetración en el tejido epidérmico y mucoepidérmico.

Por consiguiente, para el tratamiento de las enfermedades periodontales y la infección e inflamación epidérmicas y mucoepidérmicas, surge la necesidad de obtener una composición acuosa tópica bucal que comprenda flurbiprofeno y clorhexidina que optimice la administración de los mismos a través de la superficie de la mucosa bucal.

Sumario de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica acuosa tópica bucal de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y clorhexidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma que tenga niveles deseados de velocidad de disolución, solubilidad, sabor potenciado y absorción desde la superficie de la mucosa.

Los inventores de la presente invención han descubierto que, usando un agente alcalinizante, el pH de la solución se ajusta a pH 6-7, de esta manera, se incrementa la solubilidad del flurbiprofeno y se logra que la absorción a través de la superficie de la mucosa bucal esté en los niveles deseados. Por lo tanto, otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica acuosa tópica bucal de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y clorhexidina o sales farmacéuticamente aceptables en la que el pH de la solución esté entre 6 y 7.

Además de esto, los inventores de la presente invención han descubierto que el aceite de menta o aceite de eucalipto no solo enmascara el sabor amargo del flurbiprofeno y clorhexidina, sino que también incrementa la velocidad de disolución, la solubilidad, y mejora la transparencia de la solución. De esta manera, otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica acuosa tópica bucal de esta combinación que comprenda aceite de menta o aceite de eucalipto y en la que el pH de la solución esté entre 6 y 7.

La invención proporciona adicionalmente un tratamiento para las enfermedades periodontales y la inflamación e infecciones mucoepidérmicas y epidérmicas no específicas usando dichas preparaciones.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas acuosas tópicas bucales aplicables fácilmente de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y clorhexidina o sales de la misma que tengan niveles deseados de velocidad de disolución, solubilidad, y que tengan un sabor potenciado y que prevengan la tinción de los dientes provocada por el uso regular de clorhexidina.

Un objeto adicional de la presente invención es obtener una composición farmacéutica acuosa tópica estable de flurbiprofeno y clorhexidina durante el tiempo de conservación y que presente alta seguridad cuando se aplique a la superficie de la mucosa bucal.

Un objeto adicional de la presente invención es obtener una formulación con efecto anestésico local, estimulando el aceite de menta o aceite de eucalipto usada en dicha combinación los receptores mediante los que se percibe la sensación de frío.

Las ventajas y los modos de realización adicionales de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se obtiene sorprendentemente una novedosa composición farmacéutica

acuosa tópica bucal con actividades antinflamatorias y antisépticas, que tiene niveles deseados de velocidad de disolución, solubilidad, sabor potenciado y se absorbe rápidamente desde la mucosa bucal. Adicionalmente, esta formulación no provoca la tinción de los dientes, que es un efecto no pretendido de la clorhexidina en las preparaciones acuosas bucales.

El flurbiprofeno útil de acuerdo con la presente invención incluye ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de flurbiprofeno e incluye adicionalmente la mezcla racémica usada convencionalmente que comprende los enantiómeros S y R de flurbiprofeno. Las composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de la invención comprenden desde un 0,01 a un 4,75 % de flurbiprofeno, preferentemente desde un 0,05 a un 2,5 %, más preferentemente desde un 0,15 a un 1,25 % en peso de la composición total.

Las composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de la invención comprenden desde un 0,01 a un 4,0 % de clorhexidina o sales y ésteres de la misma, preferentemente desde un 0,02 a un 3,0 %, más preferentemente desde un 0,08 a un 2,0 % en peso de la composición total.

Las composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de la invención comprenden aceite de menta o aceite de eucalipto, preferentemente aceite de menta, desde un 0,001 a un 2,75 %, preferentemente desde un 0,05 a un 1,0 %, más preferentemente desde un 0,06 a un 0,25 % en peso de la composición total. El aceite de menta y aceite de eucalipto ayudan a que se mejoren y potencien las propiedades de dispersión y penetración a través de la superficie de la mucosa bucal de la composición de la presente invención. También ayudan a incrementar la solubilidad del flurbiprofeno y clorhexidina y, de esta manera, se obtiene una solución transparente y homogénea. Por consiguiente, se usa aceite de menta o aceite de eucalipto como un agente saborizante y enmascara el sabor amargo de la clorhexidina y flurbiprofeno. Cuando se usan otros agentes saborizantes, tales como mentol, se obtiene una solución no transparente y turbia. Los autores de la presente invención descubrieron que este problema se resuelve usando aceite de menta o aceite de eucalipto como potenciador del sabor y se obtiene una solución transparente según se desee.

Además, el aceite de menta o aceite de eucalipto usada en la formulación proporciona un efecto anestésico en el lugar de administración como resultado de la estimulación de los receptores mediante los que se percibe la sensación de frío. Cuando se usa con flurbiprofeno y clorhexidina, el aceite de menta o aceite de eucalipto proporciona un alivio significativo del dolor asociado con la enfermedad periodontal y las infecciones mucoepidérmicas y epidérmicas no específicas. También el aceite de menta o aceite de eucalipto ayuda a enmascarar el mal olor de los demás excipientes para obtener un buen cumplimiento por parte del paciente cuando se aplica en el interior de la boca.

Las composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de la invención comprenden un agente alcalinizante para ajustar el pH de la solución a pH 6-7. Ajustar el pH de la solución a aproximadamente pH 6 a 7 ayuda a potenciar la disolución, el grado de penetración en el tejido epidérmico y mucoepidérmico y la biodisponibilidad. También ayuda a incrementar la solubilidad del flurbiprofeno, que, de otro modo, es insoluble en agua, dificultando de esta manera las formulaciones acuosas de este. Ajustar el pH a aproximadamente 6-7 ayuda tanto a mejorar la solubilidad del flurbiprofeno y clorhexidina como a incrementar la velocidad de absorción de los mismos desde la superficie de la mucosa bucal.

Los agentes alcalinizantes adecuados comprenden, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, dietanolamina, monoetanolamina, bicarbonato de potasio, citrato de potasio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio deshidratado, trietanolamina y mezclas de los mismos. Preferentemente, el agente alcalinizante es hidróxido de sodio. Los agentes alcalinizantes adecuados están preferentemente desde un 0,1 a un 2,5 %, más preferentemente desde un 0,12 a un 2,2 % en peso de la composición total.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención también puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados comprenden, pero no se limitan a, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, disolventes y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden opcional y adicionalmente un colorante.

Los tensioactivos adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, polisorbato, estearatos de polioxietileno, polioxilglicéridos, monooleato de glicerilo, ácido sórbico, butilparabeno, fosfolípidos y mezclas de los mismos. Preferentemente, los agentes tensioactivos son derivados de aceite de ricino polioxietilenado, más preferentemente aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40. La cantidad de derivado de aceite de ricino polioxietilenado es desde un 0,1 a un 5,0 %, preferentemente desde un 0,5 a un 2,5 % en peso de la composición total. Estas cantidades de derivados de aceite de ricino polioxietilenado mejoran las propiedades de dispersión y minimizan el secado de las composiciones acuosas de la presente invención cuando se aplican en el interior de la boca por medio de espray, enjuague bucal o colutorio.

Los potenciadores de la viscosidad adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, glicerina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrano, celulosa y derivados, quitosano, carbómero y mezclas de los mismos.

Preferentemente el potenciador de la viscosidad es glicerina y la cantidad es desde un 5,0 a un 25,0 %, preferentemente desde un 10,0 a un 20 %, más preferentemente desde un 12,0 a un 18,0 % en peso de la composición total. La glicerina también tiene un efecto de estabilización cuando se usa en estas cantidades y ayuda a que la formulación sea estable durante el tiempo de conservación.

Los agentes saborizantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de clavel, aceite de jengibre, aceite de lavanda, aceite de naranja dulce y sus mezclas.

Los edulcorantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, sorbitol, sacarina, sacarina de sodio, aspartamo, fructosa, isomaltosa, maltitol, maltosa, manitol, sacarosa, xilitol, glicerina y sus mezclas, y la cantidad es desde un 0,1 a un 15,0 %, preferentemente desde un 5,0 a un 12,0 % en peso de la composición total.

Los disolventes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol isopropílico, glicerina, sorbitol, agua purificada y mezclas de los mismos. Preferentemente se usan alcohol etílico, sorbitol, glicerina y agua purificada. También se utiliza alcohol etílico como conservante microbiológico. Los disolventes adecuados se usan en una cantidad de desde un 5 a un 40 %, preferentemente desde un 10 a un 30 % en peso de la composición total.

Los colorantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, azul patente, amarillo de quinoleína, naranja G y mezclas de los mismos. El tinte preferente es azul patente.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende lo más preferentemente en una base en peso:

(i) entre un 0,05 y un 2,5 % de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(ii) entre un 0,02 y un 3,0 % de clorhexidina o sales de la misma;

(iii) entre un 0,05 y un 1,0 % de aceite de menta o aceite de eucalipto;

(iv) entre un 0,1 y un 2,5 % de hidróxido de sodio

(v) entre un 5 y un 20 % de sorbitol;

(vi) entre un 0,1 y un 0,5 % de sacarina de sodio;

(vii) entre un 5 y un 25 % de glicerina;

(viii) entre un 0,1 y un 5 % de aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40;

(ix) entre un 5 y un 15 % de alcohol etílico.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas acuosas tópicas bucales de flurbiprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y clorhexidina o sales de la misma. Las composiciones tópicas de la invención pueden estar en forma de colutorio, enjuague bucal y espray.

Por consiguiente, la presente invención se puede usar para tratar las enfermedades periodontales y las inflamaciones e infecciones mucoepidérmicas y epidérmicas no específicas.

La presente invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Aunque los ejemplos no están destinados a limitar el alcance de la presente invención, se deben considerar en vista de la descripción detallada anteriormente.

Ejemplo 1

Preparación de la solución acuosa tópica bucal

Se disolvió flurbiprofeno en alcohol etílico y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de hidróxido de sodio a la mezcla. Se añadieron glicerina, sorbitol, aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40, agua purificada y solución de gluconato de clorhexidina y se agitó durante 15 minutos. Se disolvió sacarina de sodio en agua purificada y se añadió a la solución. La solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió azul patente y se agitó durante 10 minutos. Se añadió aceite de menta y se agitó durante 10 minutos. Se ajustó el pH de la solución a 6,7 añadiendo hidróxido de sodio a la solución. Se añadió agua purificada a la solución para hacer que el volumen de la solución fuera de 200 ml.

Composición final:

Flurbiprofeno	0,50 g
Gluconato de clorhexidina	0,24 g
Sorbitol	20,0 g
Sacarina de sodio	0,30 g
Glicerina	30,0 g
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40	2,0 g
Alcohol etílico	16,0 g
Azul patente	0,0008 g
Aceite de eucalipto	0,15 g
Hidróxido de sodio	0,32 g
Agua purificada, suficiente para	200 ml

Ejemplo 2

Preparación de la solución acuosa tópica bucal

La siguiente formulación se prepara como en el procedimiento de formulación en el ejemplo 1.

Flurbiprofeno	0,50 g
Gluconato de clorhexidina	0,24 g
Sorbitol	20,0 g
Sacarina de sodio	0,30 g
Glicerina	30,0 g
Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40	2,0 g
Alcohol etílico	16,0 g
Azul patente	0,0008 g
Aceite de menta	0,15 g
Hidróxido de sodio	0,32 g
Agua purificada, suficiente para	200 ml

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica acuosa tópica bucal, que comprende:

(i) flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(ii) clorhexidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma;

en la que el pH de la composición está entre 6 y 7; y dicha composición comprende adicionalmente aceite de menta en una cantidad desde un 0,001 % a un 2,75 % en peso de la composición total.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende en una base en peso,

(i) entre un 0,01 y un 4,75 % de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(ii) entre un 0,01 y un 4,0 % de clorhexidina o sales de la misma.

3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, que comprende en una base en peso,

(i) entre un 0,01 y un 4,75 % de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(ii) entre un 0,01 y un 4,0 % de clorhexidina o sales de la misma;

(iii) hidróxido de sodio en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la solución a entre 6 y 7.

4. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente al menos un disolvente en una cantidad de desde un 5 a un 40 % en peso de la composición total.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el disolvente se selecciona de alcohol etílico, glicerina y sorbitol.

6. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente al menos un agente edulcorante en una cantidad de desde un 0,1 a un 15,0 % en peso de la composición total.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente edulcorante se selecciona de sacarina de sodio y sorbitol.

8. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente al menos un tensioactivo en una cantidad de desde un 0,1 a un 5,0 % en peso de la composición total.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el tensioactivo es aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40.

10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende en una base en peso,

(i) entre un 0,05 y un 2,5 % de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(ii) entre un 0,02 y un 3,0 % de clorhexidina o sales de la misma;

(iii) entre un 0,1 y un 2,5 % de hidróxido de sodio

(iv) entre un 5 y un 20 % de sorbitol;

(v) entre un 0,1 y un 0,5 % de sacarina de sodio;

(vi) entre un 5 y un 25 % de glicerina;

(vii) entre un 0,1 y un 5 % de aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40;

(viii) entre un 5 y un 15 % de alcohol etílico

11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición está en forma de colutorio, enjuague bucal o espray.

12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de las enfermedades periodontales y la inflamación e infecciones mucoepidérmicas y epidérmicas no específicas.