

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 048**

51 Int. Cl.:

A61P 11/04 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2005 PCT/FR2005/050062**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2005 WO05074885**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2005 E 05726342 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 1711162**

54 Título: **Composición para la utilización en el tratamiento local de afecciones bucofaríngeas que comprende ibuprofeno o ketoprofeno**

30 Prioridad:

03.02.2004 FR 0450194

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2018

73 Titular/es:

PEROVITCH, PHILIPPE (50.0%)
9 Rue des Marins Les Jacquets
33950 Lege Cap Ferret, FR y
MAURY, MARC (50.0%)

72 Inventor/es:

PEROVITCH, PHILIPPE y
MAURY, MARC

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

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

ES 2 657 048 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para la utilización en el tratamiento local de afecciones bucofaríngeas que comprende ibuprofeno o ketoprofeno

5 La presente invención se relaciona con una composición que emplea un procedimiento de difusión a través de las mucosas de la boca y de la garganta de moléculas insolubles en medio acuoso, particularmente para el tratamiento de afecciones bucofaríngeas.

A título de ejemplo, las afecciones inflamatorias y dolorosas de la esfera bucofaríngea son penalizantes para los pacientes y es necesario constatar que la farmacopea es pobre para aportar un alivio rápido, eficaz, de duración suficiente y que limite los efectos secundarios.

10 Estas afecciones bucofaríngeas son de orígenes diversos y se desarrollan en la parte anterior, en la mucosa del suelo bucal y las paredes de la boca o en la parte posterior, en la mucosa faríngea.

15 La esfera bucofaríngea es una vía de acceso constante y privilegiado para todos los gérmenes y sustancias irritantes aportadas por las vías respiratoria y alimentaria. Esta zona mucosa es también un lugar de desarrollo privilegiado de poblaciones bacterianas, virus más o menos patógenos que justifican un tratamiento de las inflamaciones que se generan.

Estas inflamaciones pueden ser más o menos importantes e invalidantes yendo desde la simple sensación de molestia localizada a la presencia de lesiones macroscópicamente visibles del tipo de las generadas por las aftosas.

Estas inflamaciones están a menudo desprovistas de signos clínicos mayores como fiebre o formaciones ganglionares.

20 Los tratamientos actuales prevén la utilización de productos antiinflamatorios y/o antálgicos con administración local: pulverizaciones, pastillas para chupar, enjuagues bucales.

En cuanto a los medicamentos disponibles, son extremadamente limitados después de la desaparición de numerosos productos a título de medicamento, es decir composiciones que tienen una Autorización de Comercialización.

Es así que los productos comprenden asociaciones de enzimas, lisozima, papaína, anestésicos de contacto o antibióticos locales han perdido su Autorización de Comercialización o la van a perder.

25 En efecto, tales productos como los anestésicos, enmascaran el dolor más bien que tratar el mal, disimulando la realidad de la inflamación.

Una solución consiste en recurrir a antiinflamatorios potentes que permiten reducir los dolores tratando también las inflamaciones asociadas.

Tales principios activos son administrados por vía digestiva con todos los inconvenientes asociados.

30 El principio activo por lo tanto debe ser metabolizado por el organismo induciendo una distribución generalizada de la molécula en el conjunto de los órganos y tejidos.

Esta amplia difusión es inútil en gran parte puesto que para tratar el 2% que representa la esfera bucofaríngea, se trata el 100% del organismo.

De hecho, aparecen varios problemas para solucionar.

35 El primero es que hay que administrar una dosis suficiente al paciente teniendo en cuenta la dilución y la dispersión en el organismo, para que la parte significativamente activa que alcance la zona afectada sea eficaz.

El segundo es el tiempo de latencia debido a la metabolización y a la difusión en el organismo antes de que la molécula actúe y que el paciente experimente los beneficios.

40 El tercero resulta de las consecuencias que una tal difusión masiva de la molécula activa puede provocar en el organismo, consecuencias que se traducen en efectos secundarios conocidos.

Es así como dos moléculas conocidas, el ibuprofeno y el ketoprofeno, antiinflamatorios muy eficaces, pueden ser utilizados para tratar afecciones severas de la esfera bucofaríngea, pero con las consecuencias expresadas anteriormente.

45 Es así que, para el ibuprofeno, se pueden administrar dosis de 200 mg o más y para el ketoprofeno, se pueden administrar dosis de 50 mg o más con el fin de tener en cuenta la dilución en el organismo.

Se sabe también que el inicio de la eficacia terapéutica para el paciente interviene lo más pronto 45 minutos después de la toma, correspondiente al retardo de la absorción digestiva, de la metabolización y de la difusión tisular.

5 La concentración máxima del principio activo en la sangre es alcanzada por el ibuprofeno después de 90 minutos y para el ketoprofeno al cabo de 75 minutos sabiendo que sus efectos farmacológicos respectivos son de una duración de 2 horas aproximadamente para el ibuprofeno y de 1,5 horas para el ketoprofeno.

En cuanto a los efectos secundarios, son generados por la difusión de moléculas en los compartimientos vasculares y tisulares del organismo puesto que estas moléculas son de naturaleza lipófila confiriéndole una fuerte biodisponibilidad.

10 Estos efectos se traducen en náuseas, vómitos, gastralgias, dispepsias, hemorragias ocultas o no, problemas del tránsito de las reacciones de hipersensibilidad cutáneas o respiratorias, vértigos o cefaleas o incluso efectos secundarios hepáticos, renales o hematológicos.

Se constata por lo tanto que las consecuencias secundarias generadas o susceptibles de serlo por la absorción de tales moléculas son inconmensurables con los dolores e inflamaciones bucofaringeas, siendo invalidantes localmente.

15 Los documentos WO97/20572, WO98/52539, WO92/00725, WO98/5254 y WO97/18802 describen las composiciones del estado de la técnica.

El documento WO97/20572 describe una composición farmacéutica para aplicación bucal que comprende un AINS y ceramidas, bajo forma de dentífrico, enjuague bucal o gel.

El documento WO98/52539 describe un procedimiento de fabricación de pastillas de flurbiprofeno racémico, que utiliza una técnica de azúcares cocidos.

20 El documento WO98/52540 describe composiciones farmacéuticas, bajo la forma de pastillas azucaradas o de pulverizaciones que comprende un AINS. No se describe ninguna forma de comprimido para chupar que contenga lisinato de ibuprofeno o de ketoprofeno.

El documento WO92/00725 describe composiciones farmacéuticas líquidas.

25 El documento WO97/18802 describe composiciones farmacéuticas que comprenden el flurbiprofeno, bajo la forma de pastillas azucaradas o de pulverizaciones. No se describe ninguna forma de comprimido para chupar que contenga el lisinato de ibuprofeno o ketoprofeno.

La composición según la presente invención, dada a título de ejemplo, tiene por objeto paliar estos problemas actuando localmente a nivel incluso de lesiones e inflamaciones con dosis muy reducidas, no pudiendo por lo tanto provocar efectos secundarios e induciendo un efecto terapéutico inmediato.

30 La presente invención tiene por objeto una composición según la reivindicación 1. En las reivindicaciones 2 a 4 se describen modos de realización ventajosos. La presente invención tiene también por objeto un comprimido según las reivindicaciones 5 o 6 y una utilización según la reivindicación 7.

35 La composición según la invención con base en derivados de la familia de los arilcarboxílicos se describe ahora en detalle poniendo de relieve las ventajas inducidas y las soluciones aportadas a los problemas expuestos por las terapias actualmente propuestas.

Hay que resaltar como preámbulo que hay varios prejuicios fuertes por vencer antes de pensar en administrar localmente derivados de la familia de los arilcarboxílicos. En efecto, estos compuestos activos son habitualmente poco solubles en agua y en los medios biológicos.

40 Esto induce a la utilización de este tipo de composición en un procedimiento que permite dos efectos, a priori antagonistas, la disolución del principio activo a pesar de su carácter insoluble y su difusión activa facilitada a través de los tejidos mucosos gracias a su carácter lipófilo.

Además, el sabor de los compuestos retenidos, como ejemplo de empleo del procedimiento, es totalmente inaceptable, más particularmente del ibuprofeno, impide la puesta en contacto directa con los órganos y las mucosas gustativas.

45 Conviene por lo tanto recurrir a formulaciones galénicas que aseguren una difusión lenta, permitiendo el uso local bucal bucofaringeo y, gracias a su perfecta disolución, que aseguren un paso fácil por la mucosa del principio activo, con el fin de poder actuar a nivel de las lesiones afectadas.

El procedimiento consiste en recurrir a una sal de estos compuestos. En este caso, la composición recubre al ibuprofeno y al ketoprofeno bajo forma de lisinato resultante de la combinación de un aminoácido, la lisina y de moléculas de ibuprofeno y de ketoprofeno.

5 Estos compuestos son de tipo antiinflamatorio y antálgicos periféricos. Actúan bajo los mediadores de la inflamación, a saber, las enzimas tisulares, particularmente las ciclooxigenasas 1 y 2 y las prostaglandinas.

A la vez que los principios activos ibuprofeno y ketoprofeno son de naturaleza lipófila, prácticamente insolubles en agua, las formas de lisinato son perfectamente hidrosolubles.

10 De hecho, en el caso de la composición según la presente invención, se produce en un primer tiempo la solubilización en la saliva bucal y en un segundo tiempo, siendo baja la unión con la sal de lisina, sobreviene la disociación rápida y confiere de nuevo a los principios activos su carácter lipófilo.

Este carácter lipófilo le permite entonces franquear fácil y pasivamente las membranas celulares mucosas, también lipídicas puesto que están constituidas de fosfolípidos.

Habiendo penetrado, estas sustancias inducen un bloqueo de los mediadores tisulares de la inflamación.

15 A continuación, con el fin de mantener el o los principios activos estrechamente en contacto con las mucosas afectadas, las de la esfera bucofaríngea, conviene formular estos principios activos con al menos un agente combinado.

Este primer agente tiene por rol, además de crear una película bioadhesiva sobre las mucosas, ralentizar la disolución y la liberación del principio activo en la saliva y mantenerlo situado localmente con el fin de limitar su pérdida por deglución.

20 De hecho, este primer agente es de tipo polimérico y asegura simultáneamente en sus acciones una disolución en el seno mismo de la matriz polimérica.

Este agente es seleccionado en las siguientes familias:

1/ derivados celulósicos:

- 25
- carboximetilcelulosa sódica,
 - hidroxietilcelulosa,
 - hidroxipropilcelulosa,
 - hidroxipropilmetilcelulosa o promelosa, o
 - carboxilmetilcelulosa.

2/ gomas:

- 30
- guar,
 - xantano, o
 - goma arábica.

3/ polímeros:

- 35
- ácido algínico y derivados,
 - polímero carboxivinílico,
 - carbómeros,
 - Macrogoles,
 - polietilenglicol,
 - gelatina,

40

 - povidona, o
 - pectinas.

Este agente polimérico se integra en la forma galénica final en proporciones del orden de 2 a 20%.

La forma galénica retenida para la administración de esta composición es un comprimido para chupar y con desleimiento lento.

45 A este efecto, un sustrato preferencial para la fabricación de un tal comprimido es un sustrato soluble y muy hidrófilo. Por estas propiedades, su sola presencia provoca un flujo osmótico en la boca que facilita la emisión del principio activo disuelto.

Este sustrato representa la gran mayoría del comprimido final.

Es importante durante la fabricación prever una muy fuerte homogeneidad en la distribución de los principios activos.

5 En efecto, hay que evitar un aporte localizado importante debido a una concentración resultante de una no homogeneidad de repartición, pues conviene que el principio activo haya sido disuelto en la fracción polimérica gracias al agua que absorbe para sus propiedades fuertemente hidrófilas y no en la cavidad bucal.

Como los polímeros de las familias consideradas son muy ávidos de agua, los principios activos no son puestos en contacto directo con las mucosas y no hay reaparición del gusto antes del paso por la mucosa.

10 Además, una concentración demasiado rápida o demasiado importante del principio activo liberado crearía un efecto de saturación de la capacidad de absorción de la mucosa e induciría simultáneamente recristalizaciones de los principios activos y ulceraciones locales, lo que no es necesario e incluso irritativo y por lo tanto perjudicial para una buena administración.

15 La asociación del sustrato con el agente polimérico permite evitar estos fenómenos de saturación y se opone a la recristalización de los principios activos asegurando una disolución lenta y una impregnación regular de los principios activos por la mucosa. Esta asociación impide igualmente la deglución y la eliminación por vía digestiva. de los principios activos

Así, el efecto conjugado del sustrato y del agente polimérico asociado ejerce un doble rol de vector de los principios activos y de protector de la mucosa contra los riesgos de ulceraciones de los tejidos puestos en contacto con estos mismos principios activos.

Un tal sustrato será escogido entre la familia de los carbohidratos:

- 20 • lactosa
- glucosa,
- sacarosa,
- sorbitol,
- manitol, y
- 25 • xilitol.

Una tal formulación galénica presenta la ventaja de conferir a la composición una estabilidad farmacéutica en el tiempo para los principios activos utilizados.

Se pueden citar dos ejemplos de formulación con uno u otro de los principios activos preferibles considerados.

Para un comprimido de 1000 mg:

- 30 – lisinato de ibuprofeno: 25 mg
- estearato de magnesio: 10 mg
- talco: 50 mg
- aspartame: 15 mg
- metolosa: 70 mg
- 35 – aroma: 20 mg
- sorbitol: 810 mg

Para un comprimido de 1000 mg:

- lisinato de ketoprofeno: 5 mg

- estearato de magnesio: 10 mg
 - talco: 50 mg
 - aspartame: 15 mg
 - metolosa: 70 mg
- 5
- aroma: 20 mg
 - sorbitol: 830 mg

Un comprimido con una tal composición es realizable industrialmente, sin precaución draconiana, de la siguiente manera:

- 10
- introducir en seco los constituyentes en un mezclador con retroceso, con eliminación previa de grumos sobre una rejilla de malla de 1 a 2 mm,
 - mezclar estos constituyentes durante 10 a 20 minutos para asegurar una muy buena homogeneidad de repartición,
 - comprimir la mezcla obtenida en una prensa para comprimidos para obtener un comprimido con un desleimiento, durante la toma por el paciente, del orden de 1 a 5 minutos, y
 - acondicionamiento en blíster o en tubos herméticos, conocido en sí mismo.

- 15
- Un tal comprimido permite administrar una dosis reducida del principio activo, obtener una disolución regular lenta, completa, permitiendo una remanencia bucal para un efecto inmediato y directamente en contacto con las lesiones inflamatorias.

- 20
- El procedimiento que acaba de ser descrito no está limitado a la aplicación que acaba de ser dada a través de los ejemplos, sino que encuentra aplicación más generalmente para moléculas lipofílicas según la reivindicación 1 aptas para ser administradas por vía sublingual a través de la mucosa, mejor en dosis inferiores a 100 mg. Esto permite conservar el beneficio de alcanzar las diferentes zonas vasculares y tisulares antes de sufrir la primera degradación/metabolización hepática.

Se pueden citar como moléculas para uso local:

- 25
- antiinflamatorios: bufexamac, diclofenaco, flurbiprofeno, ácido flufenámico, indometacina, ácido mefenámico, naproxeno, ácido niflúmico, sulindac, ténoxícam, o
 - antimicóticos: econazol, fenticonazol, miconazol.

Se pueden citar como moléculas aptas para beneficiarse del procedimiento para ser administradas por vía sublingual:

- analgésicos morfínicos con acción central: fentanilo
 - antialérgicos antináuseas: difenhidramina.
- 30
- Tales compuestos son difícilmente solubles en agua y el hecho de administrarlos por vías sublingual por mucosa bajo forma de lisinato, permite una acción rápida, eficaz, suprimiendo la degradación unida a la fase digestiva y disminuyendo fuertemente las dosis administradas.

Además, es posible combinarlos para el tratamiento simultáneo de varias afecciones o para acciones complementarias de una misma afección.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para la utilización del tratamiento bucal de afecciones bucofaríngeas por difusión a través de los tejidos mucosos de moléculas de naturaleza lipófila, que comprenden ibuprofeno o ketoprofeno bajo forma de lisinato de estas moléculas, solubilizándose los dichos lisinatos en la saliva bucal y luego disociándose en lisina y las moléculas para devolver a las dichas moléculas su carácter lipófilo para una absorción local de las dichas moléculas a través de las mucosas de la boca y de la garganta, comprendiendo la dicha composición un sustrato seleccionado entre los carbohidratos, más particularmente el sorbitol o el xilitol, caracterizada porque la composición está bajo la forma de un comprimido para chupar y con desleimiento lento.
- 10 2. Composición para la utilización según la reivindicación 1, que comprende además un agente polimérico escogido entre la familia de los derivados celulósicos, más particularmente carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o promelosa, o carboximetilcelulosa.
- 15 3. Composición para la utilización según la reivindicación 1, que comprende además un agente polimérico escogido entre la familia de las gomas tales como guar, goma arábica o xantano.
- 15 4. Composición para la utilización según la reivindicación 1, que comprende además un agente polimérico escogido entre los compuestos: ácido algínico y derivados, polímero carboxivinílico, carbómero, macrogoles, polietilenglicoles, gelatina, povidona o pectinas.
- 20 5. Comprimido que incluye la composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende la siguiente formulación:
 - lisinato de ibuprofeno: 25 mg
 - 20 - estearato de magnesio: 10 mg
 - talco: 50 mg
 - aspartame: 15 mg
 - metolosa: 70 mg
 - aroma: 20 mg
 - 25 - sorbitol: 810 mg
- 30 6. Comprimido que incluye la composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende la siguiente formulación:
 - lisinato de ketoprofeno: 5 mg
 - 30 - estearato de magnesio: 10 mg
 - talco: 50 mg
 - aspartame: 15 mg
 - metolosa: 70 mg
 - aroma: 20 mg
 - 35 - sorbitol: 830 mg
7. Utilización de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento local de afecciones bucofaríngeas.