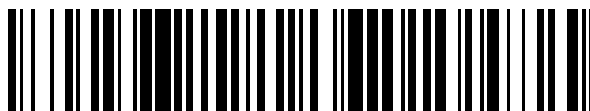


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 729**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2015** **PCT/EP2015/081246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016** **WO16102708**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2015** **E 15822952 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019** **EP 3236938**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas acuosas tópicas orales de flurbiprofeno y dexpantenol**

30 Prioridad:

25.12.2014 TR 201415759

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

25.11.2019

73 Titular/es:

SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S.
(100.0%)

Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14 Istinye,
Sariyer
34460 Istanbul, TR

72 Inventor/es:

TÜRKYILMAZ, ALI;
PEHLIVAN AKALIN, NUR;
SUCUOGLU, ESRA y
KAPLAN, GÜLCAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 732 729 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

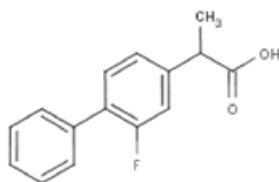
Composiciones farmacéuticas acuosas tópicas orales de flurbiprofeno y dexpanantenol

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas tópicas orales estables que comprenden flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y dexpanantenol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Además, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas tópicas orales estables que comprenden flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y dexpanantenol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y clorhexidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas tópicas orales estables de estas combinaciones que tienen niveles deseados de solubilidad, sabor mejorado y absorción de la superficie de la mucosa, en donde el pH de la solución está entre 6 y 7.

15 Antecedentes de la invención

El flurbiprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo bien conocido que tiene actividades analgésicas y antiinflamatorias. Se utiliza en trastornos musculoesqueléticos y articulares, como espondilitis anquilosante, osteoartritis y artritis reumatoide, en trastornos de tejidos blandos como esguinces y distensiones y para dolores postoperatorios. Su estructura química se ilustra con la Fórmula I que figura a continuación.



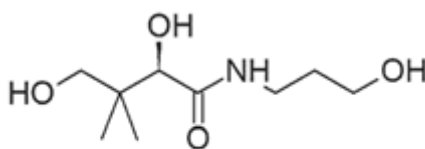
Fórmula I

El flurbiprofeno se administra principalmente por vía oral. Una desventaja de la administración oral de composiciones que comprenden flurbiprofeno es que es probable que el paciente experimente efectos secundarios desagradables, incluida la irritación gastrointestinal. El uso de flurbiprofeno en el tratamiento de dolores locales e inflamaciones puede causar un problema, especialmente para aquellos que tienen trastornos del sistema gastrointestinal. Es posible desarrollar varias formas tópicas de flurbiprofeno administrables localmente, para evitar los efectos secundarios sistémicos del mismo.

Otra desventaja del flurbiprofeno es que es prácticamente insoluble en agua. Esto dificulta la preparación de sus soluciones acuosas.

El dexpanantenol (D-pantenol) es un precursor alcohólico estable del ácido pantoténico, que representa la sustancia biológicamente activa. En los tejidos, incluida la piel, el dexpanantenol es rápido y se metaboliza completamente cuando se aplica tópicamente. El dexpanantenol es absorbido por la piel, donde se convierte en ácido pantoténico (vitamina B5) y, por lo tanto, es una provitamina de B5. El dexpanantenol actúa como un humectante, mejorando la hidratación del estrato córneo, reduciendo la pérdida transdérmica de agua y promoviendo la elasticidad de la piel. Por otro lado, su actividad de regeneración cutánea se debe a la activación de la proliferación de fibroblastos, que es relevante en la curación de heridas y de la membrana mucosa lesionada.

El dexpanantenol y sus sales tienen la desventaja de tener un sabor amargo. Por lo tanto, existe la necesidad de enmascarar el sabor amargo de estos compuestos para que el cumplimiento del paciente se incremente de manera efectiva. Su estructura química se ilustra con la fórmula II que se presenta a continuación.



Fórmula II

Además, esta formulación también puede comprender clorhexidina además de flurbiprofeno y dexpanantenol. La clorhexidina es un antiséptico y desinfectante contra una amplia variedad de bacterias, hongos y algunos virus. Se utiliza clínicamente en diversas preparaciones para desinfectar, como enjuagues orales y limpiadores para la piel. A

menudo se utiliza en el enjuague bucal diseñado para reducir la placa dental y las bacterias orales y para tratar y prevenir la gingivitis.

5 La clorhexidina y sus derivados tienen la desventaja de que tiñen los dientes con un uso repetido y tienen un sabor amargo. Por lo tanto, existe la necesidad de aumentar la solubilidad en agua de la clorhexidina y sus derivados y de enmascarar el sabor amargo de estos compuestos para que puedan incorporarse más en las composiciones de base acuosa para disminuir el nivel de tinción de los dientes significativamente y encontrar una mayor aceptabilidad para el usuario.

10 Por consiguiente, para el tratamiento de la mucosa oral y las inflamaciones de la cavidad oral, estomatitis, aftas, enfermedades periodontales e infecciones e inflamaciones epidérmicas y muco-epidérmicas no específicas, surge la necesidad de composiciones orales tópicas acuosas que comprendan flurbiprofeno y dexpantenol o flurbiprofeno y dexpantenol y clorhexidina, que optimiza la liberación de los mismos a través de la superficie de la mucosa oral.

15 Resumen de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica acuosa tópica oral de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y dexpantenol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tengan los niveles deseados de solubilidad mejorados en sabor y absorción en la mucosa.

20 Los inventores de la presente invención han descubierto que mediante el uso de un agente alcalinizante, el pH de la solución se ajusta a un pH de 6 a 7, por lo que la solubilidad del flurbiprofeno aumenta y la absorción a través de la superficie de la mucosa oral alcanza los niveles deseados. Por lo tanto, es otro objeto de la invención proporcionar una composición farmacéutica acuosa tópica ora de flurbiprofeno o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo y dexpantenol o sales farmacéuticamente aceptables en las que el pH de la solución está entre 6 y 7.

25 Además de esto, los inventores de la presente invención han descubierto que el mentol no solo enmascara el sabor amargo del flurbiprofeno y el dexpantenol, sino que también aumenta la solubilidad y mejora la claridad de la solución. Por lo tanto, es otro objeto de la invención proporcionar una composición farmacéutica acuosa tópica oral de esta combinación que comprende mentol y en la que el pH de la solución está entre 6 y 7.

30 La invención proporciona además un método para el tratamiento de la mucosa oral y las inflamaciones de la cavidad bucal, la estomatitis, aftas, las enfermedades periodontales y las infecciones epidérmicas y muco-epidérmicas no específicas y la inflamación utilizando dichas preparaciones. Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas acuosas tópicas orales fácilmente aplicables de flurbiprofeno o sus sales farmacéuticamente aceptables y dexpantenol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tengan niveles deseados de solubilidad y que tengan un sabor mejorado.

35 Además, esta composición farmacéutica también puede comprender clorhexidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma además de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y dexpantenol o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Por lo tanto, otro objeto de la invención es proporcionar una composición que evite la tinción de los dientes causada por el uso regular de clorhexidina.

40 Un objeto adicional de la presente invención es obtener una composición farmacéutica acuosa tópica estable de flurbiprofeno y dexpantenol o flurbiprofeno y dexpantenol y clorhexidina durante el período de validez y presentar una alta seguridad cuando se aplica a la superficie de la mucosa oral.

45 Un objeto adicional de la presente invención es obtener una formulación con efecto anestésico local, con el mentol usado en dichas combinaciones estimulando los receptores por los que se percibe la sensación de frío.

50 Otras ventajas y realizaciones de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción

Descripción detallada de la invención

55 De acuerdo con la presente invención, se obtiene sorprendentemente una nueva composición farmacéutica acuosa tópica oral con actividades antiinflamatorias y antisépticas, que tiene los niveles deseados de solubilidad, sabor mejorado y se absorbe rápidamente por la mucosa oral.

60 El flurbiprofeno útil de acuerdo con esta invención incluye las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de flurbiprofeno, e incluye además la mezcla racémica usada convencionalmente que comprende los enantiómeros S y R de flurbiprofeno. Las composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de la invención comprenden de 0,01 a 5,0% de flurbiprofeno, preferiblemente de 0,05 a 3,0%, más preferiblemente de 0,10 a 2,0% en peso de la composición total.

65 Las composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de la invención comprenden de 0,10 a 10,0% de dexpantenol o sales y sus ésteres, preferiblemente de 0,50 a 8,0%, más preferiblemente de 1,0 a 7,5% en peso de la composición

total.

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 aproximadamente a un pH de 6 a 7 ayuda a mejorar la disolución, el grado de penetración en la mucosa oral, especialmente el tejido muco-epidérmico y epidérmico y la biodisponibilidad. También ayuda a aumentar la solubilidad del flurbiprofeno, que de otra manera es insoluble en agua, lo que dificulta las formulaciones acuosas y puede causar una solución borrosa. Ajustar el pH a aproximadamente 6 a 7 ayuda a mejorar la solubilidad del flurbiprofeno, el dexpanthenol y la clorhexidina, además de aumentar la velocidad de absorción de los mismos de la superficie de la mucosa oral y, por lo tanto, también se obtiene una solución clara y homogénea.

De acuerdo con esta realización, la composición farmacéutica acuosa oral de la presente invención comprende, en peso,

- (i) flurbiprofeno de 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
- (ii) dexpanthenol 0,10 a 10,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
- (iii) hidróxido de sodio 0,1 a 5,0% para ajustar el pH de la solución entre 6 y 7.

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. Preferiblemente, el agente alcalinizante es hidróxido de sodio. Los agentes alcalinizantes adecuados son preferiblemente de 0,1 a 5,0%, más preferiblemente de 1,0 a 4,0% en peso de la composición total.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de la invención comprenden mentol, de 0,01 a 2,0%, preferiblemente de 0,05 a 1,0%, más preferiblemente de 0,1 a 0,5% en peso de la composición total. El mentol ayuda a la composición de la presente invención a mejorar y aumentar las propiedades de penetración y propagación a través de la superficie de la mucosa oral. También ayuda a aumentar la solubilidad del flurbiprofeno y el dexpanthenol y, por lo tanto, se obtiene una solución homogénea y transparente. Por consiguiente, el mentol se usa como agente aromatizante y enmascara el sabor amargo del dexpanthenol y el flurbiprofeno. Cuando se usan otros agentes aromatizantes, se obtiene una solución poco clara y borrosa. Los presentes inventores descubrieron que el uso de mentol como potenciador del gusto resuelve este problema y se obtiene una solución clara según se desee.

Además, el mentol utilizado en la formulación proporciona un efecto anestésico en el lado de la administración como resultado de la estimulación de los receptores mediante los cuales se percibe la sensación de frío. El mentol, cuando se usa con flurbiprofeno y dexpanthenol, proporciona un alivio significativo del dolor asociado con la mucosa oral y las inflamaciones de la cavidad oral, la enfermedad periodontal y las infecciones epidérmicas y muco-epidérmicas no específicas. También el mentol ayuda a enmascarar el mal olor de los otros excipientes para obtener un buen cumplimiento del paciente cuando se aplica dentro de la boca.

De acuerdo con estas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa oral de la presente invención comprende, en peso,

- (i) flurbiprofeno de 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
- (ii) dexpanthenol 0,10 a 10,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
- (iii) mentol 0,01 a 2,0%.

En una realización preferida, la composición farmacéutica acuosa oral de la presente invención comprende, en peso,

- (i) flurbiprofeno 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
- (ii) dexpanthenol 0,10 a 10,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
- (iii) mentol 0,01 a 2,0%
- (iv) hidróxido de sodio 0,1 a 5,0% para ajustar el pH de la solución entre 6 y 7.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados comprenden, pero no se limitan a, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, disolventes y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención opcionalmente comprenden además un colorante.

Los disolventes adecuados pueden comprender, pero sin limitación, alcohol etílico, glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol isopropílico, agua purificada y mezclas de los mismos. Preferiblemente se usan alcohol etílico, sorbitol, glicerina y agua purificada. El alcohol etílico también se utiliza como conservante microbiológico. Los disolventes adecuados se utilizan en una cantidad de 5 a 45%, preferiblemente de 10 a 35% en peso de la composición total.

Los conservantes adecuados pueden incluir, entre otros, metilparabeno, propilparabeno y sales de los mismos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), benzoato de sodio, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado o mezclas de los mismos. Preferiblemente, los conservantes son metilparabeno y propilparabeno en una cantidad de 0,01 a 0,50% en peso de la composición total, más preferiblemente en una cantidad de 0,01 a 0,15% en peso de la composición total.

Los agentes tensioactivos adecuados pueden comprender, entre otros, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, polisorbato, estearato de polioxietileno, polioxilglicéridos, monooleato de glicerilo, ácido sórbico, butilparabeno, fosfolípidos y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente tensioactivo es derivado de aceite de ricino de polioxietileno, más preferiblemente aceite de ricino hidrogenado polioxil 40. La cantidad de derivado de aceite de ricino de polioxietileno es de 0,1 a 5,0%, preferiblemente de 0,5 a 2,5% en peso de la composición total. Estas cantidades de derivados de aceite de ricino de polioxietileno mejoran las propiedades de extensión y minimizan el secado de las composiciones acuosas de la presente invención cuando se aplican dentro de la boca mediante pulverización, o enjuague bucal.

Los potenciadores de viscosidad adecuados pueden comprender, pero sin limitación, glicerina, carboxil metilcelulosa sódica, dextrano, celulosa y derivados, quitosán, carbómero y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el potenciador de la viscosidad es glicerina y la cantidad es de 5,0 a 25,0%, preferiblemente de 10,0 a 25%, más preferiblemente de 10,0 a 20,0% 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 la vida útil.

Los agentes saborizantes adecuados pueden comprender, entre otros, mentol, aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de clavel, aceite de jengibre, aceite de lavanda, aceite de naranja dulce y sus mezclas. Preferiblemente es mentol y la cantidad es de 0,01 a 2,0%, preferiblemente de 0,05 a 1,0%, más preferiblemente de 0,1 a 0,5% en peso de la composición total.

Los agentes edulcorantes adecuados pueden comprender, entre otros, sorbitol, sacarina, sacarina sódica, aspartamo, fructosa, isomaltosa, maltitol, maltosa, manitol, sacarosa, xilitol, glicerina y sus mezclas, y la cantidad es de 0,01 a 2,0%, preferiblemente de 0,1 a 1,0% en peso de la composición total. Preferiblemente, el agente edulcorante es sacarina sódica.

Los colorantes adecuados pueden comprender, pero no se limitan a, azul patente, amarillo de quinolina, naranja G y mezclas de los mismos. El colorante preferido es azul patente E 131.

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende más preferiblemente en base al peso:

- (i) flurbiprofeno 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
- (ii) dexpantenol 0,10 a 10,0% o sales del mismo,
- (iii) mentol 0,01 a 2,0%,
- (iv) hidróxido de sodio 0,1 a 5,0%,
- (v) sorbitol 5,0 a 20,0%,
- (vi) sacarina de sodio 0,01 a 2,0%,
- (vii) glicerina 5,0 a 25%,
- (viii) aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 0,1 a 5,0%,
- (ix) metilparabeno 0,01 a 0,50%,
- (x) propilparabeno 0,01 a 0,20%,
- (xi) alcohol etílico 5,0 a 15,0%,
- (xii) azul patente de 0,0001 a 0,001%

En otra realización, esta composición farmacéutica también puede comprender clorhexidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma además de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y dexpantenol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que no provoca la coloración de los dientes, lo cual es un efecto no deseado de la clorhexidina en preparaciones acuosas orales.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas acuosas tópicas de la invención comprenden de 0,01 a 3,00% de clorhexidina o sales y sus ésteres, preferiblemente de 0,05 a 2,50%, más preferiblemente de 0,10 a 2,0% en peso de la composición total.

De acuerdo con esta realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende más preferiblemente en una base en peso:

- (i) 0,01 a 5,0% de flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
- (ii) 0,10 a 10,0% de dexpantenol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
- (iii) 0,01 a 3,0% de clorhexidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma;

De acuerdo con la realización más preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende lo más preferiblemente en una base en peso:

- 5 (i) flurbiprofeno 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
- (ii) dexpantenol 0,10 a 10,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
- (iii) clorhexidina 0,01 a 3,00% o sales farmacéuticamente aceptables de la misma
- (iv) mentol 0,01 a 2,0%,
- (v) hidróxido de sodio 0,1 a 5,0%,
- 10 (vi) sorbitol 5,0 a 20,0%,
- (vii) sacarina de sodio 0,01 a 2,0%,
- (viii) glicerina 5,0 a 25%,
- (ix) aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 0,1 a 5,0%,
- (x) alcohol etílico 5,0 a 15,0%,
- 15 (xi) azul patente de 0,0001 a 0,001%

En una realización, las composiciones tópicas de la invención pueden estar en forma de enjuague bucal, y pulverización.

20 Por consiguiente, dichas composiciones farmacéuticas acuosas tópicas orales de la presente invención pueden usarse para tratar inflamaciones de la mucosa oral y de la cavidad oral, estomatitis, aftas, enfermedades periodontales e infecciones e inflamación epidérmica y muco-epidérmica no específica.

25 Esta invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos. Aunque los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, deben considerarse a la luz de la descripción detallada anteriormente.

Ejemplo 1

(flurbiprofeno 0,25% y dexpantenol 5,0% en solución acuosa tópica oral de 30 ml)

Componentes	Cantidad (mg/ml)
Flurbiprofeno	2,5
Dexpantenol	50,0
Sorbitol 70	100,0
Sacarina sódica	1,5
Glicerina	150,0
Aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40	10,0
Metilparabeno	0,9
Propilparabeno	0,2
Alcohol etílico	80,0
Azul patente E131	0,004
Mentol	1,6
Hidróxido de sodio (pH = 6,7)	30,0-40,0
Agua purificada	c.s.
c.s.: cantidad suficiente	

Preparación de la solución acuosa tópica oral:

35 Paso 1: Se disuelve el flurbiprofeno en alcohol etílico, metilparabeno y propilparabeno y se agita hasta que se disuelva (aprox. 10 min.)

Paso 2: Se agita el dexpantenol en agua purificada hasta que se disuelva (aprox. 10 min.)

40 Paso 3: El paso 1 y el paso 2 se mezclan durante 10 min.

Paso 4: Se agrega hidróxido de sodio a la solución en el paso 3 y se agita durante 10 min.

45 Paso 5: Se añaden a la solución aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, glicerina y sorbitol 70 en el paso 4 y se agita durante 15 min.

Paso 6: Se agrega sacarina sódica a la solución en el paso 5 y se agita durante 10 min. y luego se agrega el azul patente E131 y se agita durante 5 minutos más.

50 Paso 7: el mentol se disuelve en alcohol etílico y se agrega a la solución en el paso 6 y se agita durante 10 minutos.

Paso 8: El pH de la solución se ajusta a 6,7 agregando hidróxido de sodio a la solución y se agrega una cantidad suficiente de agua purificada a la solución final para obtener el volumen de la solución.

Ejemplo 2

5

(flurbiprofeno 0,25%, dexpantenol 5,0% y clorhexidina 0,12% en solución oral tópica oral de 30 ml)

Componentes	Cantidad (mg/ml)
Flurbiprofeno	2,5
Dexpantenol	50,0
Gluconato de clorhexidina	1,2
Sorbitol 70	100,0
Sacarina sódica	1,5
Glicerina	150,0
Aceite de ricino hidrogenado Polioxil 40	10,0
Alcohol etílico	80,0
Azul patente E131	0,004
Mentol	1,6
Hidróxido de sodio (pH = 6,7)	30,0-40,0
Agua purificada	c.s.
c.s.: cantidad suficiente	

Preparación de la solución acuosa tópica oral:

10

Paso 1: Se disuelve el flurbiprofeno en alcohol etílico y se agita hasta que se disuelva (aprox. 10 min.)

Paso 2: Se agrega hidróxido de sodio a la solución del paso 1 y se agita durante 10 minutos.

15

Paso 3: Se añade a la solución aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, glicerina, sorbitol 70 y agua purificada en el paso 2 y se agita durante 15 min.

Paso 4: Se agrega gluconato de clorhexidina con agua purificada a la solución en el paso 3 y se agita durante 10 min. (Mezcla 1)

20

Paso 5: se disuelve el dexpantenol en agua purificada en otro recipiente (Mezcla 2)

Paso 6: La mezcla 1 y la mezcla 2 se mezclan durante 10 min.

25

Paso 7: Se agrega sacarina sódica a la solución en el paso 6 y se agita durante 10 min. y luego se agrega el azul patente E131 y se agita durante 5 minutos más.

Paso 8: El mentol se disuelve en alcohol etílico y se agrega a la solución en el paso 7 y se agita durante 10 min.

30

Paso 9: El pH de la solución se ajusta a 6,7 agregando hidróxido de sodio a la solución y se agrega una cantidad suficiente de agua purificada a la solución final para obtener el volumen de la solución.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica acuosa tópica oral que comprende:
5 (i) flurbiprofeno o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 (ii) dexpantenol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el pH de la solución está entre 6 y 7.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende en peso,
 (i) flurbiprofeno 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 (ii) dexpantenol 0,10 a 10,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 (iii) hidróxido de sodio 0,1 a 5,0% para ajustar el pH de la solución entre 6 y 7.
15 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además mentol.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende en peso,
20 (i) flurbiprofeno 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 (ii) dexpantenol 0,10 a 10,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 (iii) mentol 0,01 a 2,0%
- 25 6. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 que comprende en peso,
 (i) flurbiprofeno 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 (ii) dexpantenol 0,10 a 10,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 (iii) mentol 0,01 a 2,0%
 (iv) hidróxido de sodio 0,1 a 5,0% para ajustar el pH de la solución entre 6 y 7.
30 7. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además al menos un disolvente en una cantidad de 5,0 al 45,0% en peso de la composición total.
- 35 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el disolvente se selecciona de un grupo que comprende alcohol etílico, glicerina, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol isopropílico, agua purificada y mezclas de los mismos, preferiblemente el disolvente es alcohol etílico, glicerina y sorbitol.
9. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además al menos un agente edulcorante en una cantidad de 0,01 a 2,0% en peso de la composición total.
40 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el agente edulcorante se selecciona del grupo que comprende sacarina sódica, sorbitol, aspartamo, fructosa, isomaltosa, maltitol, maltosa, manitol, sacarosa, xilitol, glicerina y sus mezclas; preferiblemente, el agente edulcorante es sacarina sódica.
- 45 11. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además al menos un agente tensioactivo en una cantidad de 0,1 a 5,0% en peso de la composición total.
- 50 12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el agente tensioactivo se selecciona del grupo que comprende, derivados de de aceite de ricino polioxietilenizado, polisorbato, estearatos de polioxietileno, polioxilglicéridos, monooleato de glicerilo, ácido sórbico, butilparabeno, fosfolípidos y mezclas de los mismos; preferiblemente, el agente tensioactivo es un derivado de de aceite de ricino polioxietilenizado; más preferiblemente, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40.
- 55 13. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además al menos un conservante en una cantidad de 0,01 a 0,50% en peso de la composición total.
- 60 14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el conservante se selecciona del grupo que comprende metilparabeno, propilparabeno y sales del mismo, benzoato de sodio, ácido cítrico, ácido benzoico, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado o mezclas de los mismos; preferiblemente, los conservantes son metilparabeno y propilparabeno.
15. La composición de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, que comprenden en peso:
65 (i) flurbiprofeno 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 (ii) dexpantenol 0,10 a 10,0% o sales del mismo,
 (iii) mentol 0,01 a 2,0%,

- (iv) hidróxido de sodio 0,1 a 5,0%,
 (v) sorbitol 5,0 a 20,0%,
 (vi) sacarina de sodio 0,01 a 2,0%,
 (vii) glicerina 5,0 a 25%,
 5 (viii) aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 0,1 a 5,0%,
 (ix) metilparabeno 0,01 a 0,50%,
 (x) propilparabeno 0,01 a 0,20%,
 (xi) alcohol etílico 5,0 a 15,0%,
 10 (xii) azul patente de 0,0001 a 0,001%
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además clorhexidina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
17. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende en peso,
 15 (i) flurbiprofeno 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 (ii) dexpantenol 0,10 a 10,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 (iii) clorhexidina 0,01 a 3,0% o sales farmacéuticamente aceptables de la misma;
- 20 18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende en peso:
- (i) flurbiprofeno 0,01 a 5,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 (ii) dexpantenol 0,10 a 10,0% o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 25 (iii) clorhexidina 0,01 a 3,00% o sales farmacéuticamente aceptables de la misma
 (iv) mentol 0,01 a 2,0%,
 (v) hidróxido de sodio 0,1 a 5,0%,
 (vi) sorbitol 5,0 a 20,0%,
 (vii) sacarina de sodio 0,01 a 2,0%,
 (viii) glicerina 5,0 a 25%,
 30 (ix) aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 0,1 a 5,0%,
 (x) alcohol etílico 5,0 a 15,0%,
 (xi) azul patente de 0,0001 a 0,001%
19. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición
 35 está en forma de un enjuague bucal o pulverizador.
20. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento de mucosas orales y de inflamaciones de la cavidad oral, estomatitis, aftas, enfermedades periodontales e infecciones e inflamaciones epidérmicas y muco-epidérmicas no específicas.