



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 276 162**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 36/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03811855 .0**

(86) Fecha de presentación : **03.03.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1569625**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

(54) Título: **Composición mucoadhesiva sólida.**

(30) Prioridad: **27.11.2002 IL 153124**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

(73) Titular/es: **Izun Pharmaceuticals Corporation**
675 Highway One
North Brunswick, New Jersey 08902, US

(72) Inventor/es: **Levine, William y**
Saffer, Aron

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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 mucoadhesiva sólida.

5 La presente invención está relacionada con una forma de dosificación sólida adhesiva, conteniendo una mezcla de extractos herbales como el ingrediente activo, adecuados particularmente para el tratamiento de lesiones mucosales.

10 Las enfermedades orales constituyen un grupo diverso de dolencias que son responsables de gran parte del sufrimiento humano. Además de las enfermedades de los tejidos duros en la cavidad oral (e.g. caries dental), existen muchas dolencias patológicas diferentes que afectan a la mucosa oral y a los tejidos periodontales. Este grupo incluye las dolencias que se dan usualmente, como la gingivitis, enfermedad periodontal, ulceración aftosa y lesiones por *Herpes simplex*, así como las manifestaciones orales de las dolencias menos frecuentes de tipo vesicular-buloso, tales como el penfigoide buloso, el pénfigus, el eritema multiforme y el liquen plano, así como muchas otras dolencias inflamatorias de origen autoinmune.

15 En algunas circunstancias, las lesiones localizadas de los tejidos de la mucosa oral (y otros) pueden ser tratadas por medio de regímenes de tratamiento sistémico. Sin embargo, en muchos casos el enfoque sistémico puede ser ineficaz o estar acompañado de efectos adversos inaceptables.

20 Aunque existen métodos para el tratamiento local de las lesiones mucosales, muchos de estos métodos no son particularmente efectivos. Por ejemplo, los medicamentos dados como grageas pueden ser absorbidos parcialmente por la circulación sistémica a través de los vasos sanguíneos en la mucosa, al mismo tiempo que no consiguen una concentración lo suficientemente alta en el lugar de la lesión. Otros medicamentos, tales como aquéllos cuyo propósito es el alivio de las lesiones ulcerativas dolorosas, son administrados algunas veces en forma de ungüentos, lociones o pastas. Éstos son a menudo difíciles de aplicar, ya que no se adhieren a la superficie de la mucosa, normalmente húmeda, la cual necesita, por lo tanto, ser secada antes de la utilización de estos preparados, con el fin de conseguir una adhesión mayor. Además, las pastas y ungüentos tienen la desventaja de que son a menudo difíciles de aplicar en un área pequeña localizada, existiendo una tendencia a esparcirse por los tejidos sanos adyacentes. Este problema, combinado con una disolución rápida de la fina capa de crema o ungüento, provoca una pérdida rápida de la concentración terapéuticamente efectiva deseada en el lugar de la lesión. Finalmente, con la mayor parte de los preparados para uso tópico en las membranas mucosales, puede resultar imposible el mantener la administración de forma sostenida en la lesión, debido a la rápida disolución del preparado (e.g. con grageas, pastillas, etc.), o debido a la absorción sistémica, como ya ha sido mencionado más arriba.

35 En muchas dolencias del tejido blando oral -con independencia de si éstas son debidas a trauma mecánico, térmico o químico, a infección localizada o a desórdenes autoinmunes- puede ser obtenido un alivio inicial rápido al cubrir físicamente las lesiones.

40 Han sido descritas en la literatura existente en este campo algunas formulaciones mucoadhesivas sólidas, y específicamente tabletas, para la utilización sobre la piel y/o tejidos mucosales. Sin embargo, la producción de estas tabletas se encuentra por lo general con una dificultad asociada a las pobres propiedades de fluencia de la mezcla conteniendo los componentes adhesivos.

45 Es un propósito de la presente invención el proporcionar una composición sólida comprendiendo una composición herbal terapéutica para la aplicación adhesiva en la mucosa oral.

Es otro objetivo de la invención el proporcionar una composición sólida que supere los problemas asociados a la producción industrial a gran escala de mezclas adhesivas poseyendo pobres características de fluencia, sin disminuir la adhesividad de la composición.

50 Es otro propósito más de la invención el proporcionar tal composición sólida que supere los problemas y desventajas de las composiciones sólidas previamente existentes en este campo.

55 Otros objetivos y ventajas adicionales de la presente invención irán siendo evidentes conforme se avance con la descripción.

La presente invención está dirigida principalmente a la consecución de una composición terapéutica sólida adhesiva, conteniendo un ingrediente activo que comprende un extracto de una planta seleccionada de entre el grupo consistente en la *Sambucus nigra*, la *Centella asiatica* y la *Echinacea purpurea*, o mezclas de las mismas, y excipientes, comprendiendo dichos excipientes (i) un ingrediente a granel, el cual es preferiblemente la lactosa, (ii) un polímero adhesivo de ácido acrílico y (iii) polivinilpirrolidona.

65 Los inventores han descubierto inesperadamente que la combinación del ingrediente(s) activo herbal con los excipientes definidos más arriba puede ser formulada con efectividad en forma de tableta plana, adecuada para administración local en la mucosa oral, exhibiendo dicha tableta una excelente adhesividad y dureza. Conforme a una realización especialmente preferida de la invención, la tableta posee características estructurales únicas, estando recubierta parcialmente la superficie de la tableta con un recubrimiento no adhesivo, de tal forma que una cara de la tableta no es adhesiva. La tableta es administrada al paciente poniendo en contacto la cara adhesiva de la tableta con el lugar

mucosal a ser tratado, mientras que la cara recubierta no adhesiva se proyecta hacia afuera de dicho lugar a ser tratado, evitando de esta forma la adhesión no deseada de dicha tableta a otros tejidos mucosales y, en particular, a la mucosa lingual. De esta forma, un aspecto de la invención está relacionado con una tableta mucoadhesiva comprendiendo un ingrediente activo, el cual es un extracto de una planta seleccionada de entre el grupo consistente en la *Sambucus nigra*, la *Centella asiatica* y la *Echinacea purpurea*, o mezclas de las mismas, y excipientes, comprendiendo dichos excipientes (i) un ingrediente a granel, el cual es preferiblemente la lactosa, (ii) un polímero adhesivo de ácido acrílico y (iii) polivinilpirrolidona, en donde la superficie de dicha tableta se encuentra recubierta parcialmente con un material no adhesivo, de tal forma que dicha tableta es proporcionada con un primer lado adhesivo y un segundo lado recubierto no adhesivo.

En una realización especialmente preferida de la invención, el ingrediente activo es una mezcla de extractos de las plantas *Sambucus nigra*, *Centella asiatica* y *Echinacea purpurea*.

Conforme a una realización preferida de la invención, la proporción en peso entre el componente de polímero adhesivo poliacrílico y el componente de polivinilpirrolidona se encuentra en el rango de 5:7 a 7:5, estando preferiblemente el porcentaje en peso de dichos componentes (en relación con el peso total de la tableta de la invención) en el rango de 20 a 40%, y más preferiblemente en el rango de 25 a 35%.

Preferiblemente, la composición terapéutica sólida adhesiva conforme a la invención comprende del 0,1 al 15% en peso del ingrediente(s) herbal activo, del 50 al 65% en peso de lactosa, del 10 al 20% en peso de un polímero adhesivo de ácido acrílico, el cual es preferiblemente el carbopol 974P®, y del 10 al 20% en peso de polivinilpirrolidona, la cual es preferiblemente la povidona K-90® o la povidona K-29-32®.

La composición terapéutica sólida adhesiva conforme a la invención puede comprender adicionalmente un lubricante, el cual es preferiblemente el estearato de magnesio; un agente fluidificante, el cual es preferiblemente el dióxido de sílica coloidal; y uno o más agentes aromáticos.

Conforme a otra realización de la invención, la composición comprende un polímero adhesivo de derivado de la celulosa, el cual es preferiblemente la hidroxipropil celulosa (Klucel XHF®).

Todas las características y ventajas anteriores de la presente invención, así como otras más, serán entendidas mejor conforme a la siguiente descripción ilustrativa y no limitadora de las realizaciones preferidas de la misma.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La composición sólida adhesiva de la presente invención, conforme es explicada aquí, comprende extractos de una o más plantas. Ha de ser tomado en cuenta que el término “extracto” es utilizado aquí para incluir todos los tipos de preparados que contienen algunos de los ingredientes activos, o todos, encontrados en las plantas de interés. De esta forma, los extractos pueden ser producidos por medio de técnicas de extracción en frío, utilizando una variedad de solventes de extracción diferentes incluyendo, aunque sin estar limitados a los mismos, el agua, los solventes grasos (tales como el aceite de oliva) y los solventes alcohólicos (e.g. etanol 70%). Las técnicas de extracción en frío son aplicadas provechosamente a las partes más blandas de la planta, como las hojas y las flores, o en casos en donde los componentes activos deseados de la planta son lábiles al calor. Alternativamente, los solventes antes mencionados pueden ser utilizados para producir extractos de las plantas deseadas por medio de una técnica de extracción por calor, en donde dichos solventes son calentados hasta una alta temperatura, dependiendo el valor preciso de dicha temperatura de las propiedades del solvente escogido, y mantenidos a esa temperatura a lo largo del proceso de extracción. Las técnicas de extracción por calor son aplicadas más usualmente a las partes más duras y resistentes de la planta, tales como la corteza, las ramas arbóreas y las raíces más grandes. En algunos casos, las extracciones secuenciales necesitan ser llevadas a cabo en más de un solvente y a diferentes temperaturas. Finalmente, los extractos farmacológicamente activos pueden ser producidos también por medio de extracción en punto crítico, por ejemplo, con el dióxido de carbono líquido.

Los procedimientos estándares para la producción de extractos de plantas (incluyendo la extracción por calor, la extracción en frío y otras técnicas) son descritos en muchas publicaciones, incluyendo: “Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel” (en hebreo), autor: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986; y “Making plant medicine”, autor: R. Cech, publicado por Horizon Herbs, 2000.

Las mezclas de los extractos de diferentes especies de plantas (tales como las de la presente invención) pueden ser preparadas utilizando diferentes proporciones de cada extracto. Por ejemplo, en una realización especialmente preferida, la composición de la presente invención comprende preferiblemente una mezcla de extractos de la *Centella asiatica*, de la *Echinacea purpurea* y de la *Sambucus nigra* en el siguiente rango de proporciones en peso:

0,5-7 : 0,5-3 : 2-25

Por ejemplo, en una realización de la tableta de la invención, el peso de la cual es de 100 mg, se encuentra presente la siguiente mezcla de extractos herbales: 3,42 mg de *Sambucus nigra*, 0,8 mg de *Centella asiatica* y 0,07 mg de *Echinacea purpurea*.

Con el fin de tratar lesiones mucosales en un paciente con una composición terapéutica sólida adhesiva de la presente invención, conteniendo una mezcla de extractos herbales conforme es descrito más arriba, es necesario el administrar dicha composición en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, en una cantidad que proporcione una concentración de los extractos herbales en el lugar de tratamiento que sea capaz de producir el efecto terapéutico deseado. Se ha descubierto, en términos generales, que la composición sólida de la presente invención necesita ser administrada en cantidades tales que, normalmente, cada tableta contenga entre 0,05 mg y 15 mg (peso en seco) de cada extracto herbal.

Es necesario administrar la composición sólida de la presente invención durante periodos de tiempo que sean lo suficientemente largos como para permitir el contacto óptimo de las cantidades terapéuticamente efectivas de los extractos herbales con las lesiones a ser tratadas. Normalmente, la composición aquí explicada necesita permanecer en contacto con la lesión a ser tratada durante un periodo de entre 1 y 5 horas. Este tratamiento puede ser repetido hasta 5 veces por día, conforme se requiera, y conforme sea determinado por un médico competente.

Conforme a una realización preferida de la invención, la composición terapéutica sólida adhesiva es proporcionada en forma de una tableta adhesiva adecuada para la administración bucal. Sin embargo, la composición de la invención puede ser administrada también (en forma de una tableta adhesiva o en cualquier otra forma adecuada) a otros tejidos mucosales, incluyendo, aunque sin estar limitados a los mismos, las mucosas anal y vaginal. Las tabletas pueden ser obtenidas utilizando métodos de sobra conocidos en este campo, lo cuales usualmente incluyen la mezcla de los distintos ingredientes y el granulado en húmedo de dicha mezcla, después de lo cual los gránulos son secados, molidos y comprimidos para proporcionar las tabletas.

Preferiblemente, el procedimiento para producir las tabletas conforme a la presente invención comprende la mezcla del ingrediente a granel -el cual es preferiblemente la lactosa- con una cantidad parcial de polivinilpirrolidona -la cual es preferiblemente povidona K-90- y granulando en húmedo dicha mezcla en agua, después de lo cual los gránulos resultantes son secados y molidos. La operación de mezcla es llevada a cabo preferiblemente utilizando un mezclador de alta tasa de corte. Los consiguientes secado y molido son llevados a cabo usualmente utilizando un secador de lecho fluido, a 100°C, y equipo convencional de molienda.

El granulado molido seco obtenido es mezclado con extractos activos de una o mas de las plantas *Sambucus nigra*, *Centella asiatica* y *Echinacea purpurea*, con el polímero adhesivo de ácido poliacrílico -el cual es preferiblemente el carbómero 974P- y con la cantidad adicional de povidona K-90 y, opcionalmente, con un polímero adhesivo de un derivado de la celulosa -el cual es preferiblemente la hidroxipropil celulosa (Klucel XHF®)- y, si así se desea, con agentes fluidificantes, tales como el dióxido de sílica coloidal, y con agentes aromáticos. La operación de mezcla es llevada a cabo preferiblemente en un mezclador en forma de V durante varios minutos. Es introducido en esta fase un lubricante, el cual es más preferiblemente el estearato de magnesio, dentro de la mezcla resultante y se continúa con la mezcla de uno a tres minutos más. La mezcla puede ser comprimida utilizando una tableteadora rotatoria con el fin de producir las tabletas base.

Conforme a una realización particularmente preferida de la invención, la tableta obtenida siguiendo la fase de compresión es recubierta parcialmente, de tal forma que es producido en una lado (o cara) de la tableta un recubrimiento no adhesivo, mientras que el otro lado de la tableta mantiene las propiedades adhesivas atribuidas a la sorprendente combinación del ingrediente activo con el componente poliacrílico y con la polivinilpirrolidona. Con este fin, es colocada una placa perforada sobre una superficie adecuada, siendo el grosor de dicha placa y la sección transversal de los agujeros en dicha placa esencialmente del mismo tamaño que el grosor y la sección transversal de la tableta, respectivamente, de tal forma que las tabletas puedan ser situadas en dichos agujeros, apoyándose sus caras inferiores en dicha superficie. Preferiblemente, la superficie es proporcionada con agujeros de diámetro pequeño, con el fin de permitir la salida de las cantidades residuales del material recubridor, evitando así la acumulación no deseada de dicho material recubridor sobre dicha superficie o dentro de los agujeros de dicha placa. A continuación, las caras superiores de las tabletas son recubiertas con un material impermeable no adhesivo adecuado, como la etilcelulosa, preferiblemente por medio del rociado sobre dichas caras superiores de una dispersión acuosa conteniendo dicho material impermeable no adhesivo, junto con uno o más plastificantes, tales como el citrato de trietilo, opcionalmente en presencia de un pigmento de color, después de lo cual las tabletas son secadas para proporcionar la forma de dosificación sólida deseada final, conforme a la presente invención.

Son proporcionados los siguientes ejemplos a efectos ilustrativos y con el fin de explicar y describir con más detalle la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a la realización particular revelada en los ejemplos.

60 Ejemplos

Ejemplo 1

Fueron mezclados 955,0 g de monohidrato de lactosa USP/NF, EP, BP, JP (Pharmatose DCL, 119 secado por spray) y 45,0 g de Povidona USP K-90, durante tres minutos en un mezclador de alta tasa de corte (KG-5, fabricado por Key Instruments), estando ajustadas la velocidad impelente y la velocidad de corte a 200 rpm y a 2.500 rpm, respectivamente. Fue añadido agua (125 g) a la mezcla, bajo mezclado (estando ajustadas la velocidad impelente y la velocidad de corte a 300 rpm y a 5.500 rpm, respectivamente), y se permitió que la mezcla continuara durante cuatro

ES 2 276 162 T3

minutos más. El granulado obtenido fue secado en un secador de lecho fluido (Uniglat, fabricado por Glatt) a 100°C. El granulado seco fue molido con un Quadro comill (SR:197-0678).

El granulado molido seco (282,5 g), Carbopol 974P (75 g), Dióxido de Silicona coloidal (15 g), Povidona USP K-90 (75 g), el ingrediente activo (45 g) y Durarom 501334 con sabor a fresa (2,5) fueron mezclados en el mezclador PK-Blender durante 5 minutos, después de lo cual fue añadido estearato de magnesio (5,0 g, tamizado # 30) y se permitió que la mezcla continuara durante dos minutos más. La composición obtenida fue comprimida (Betapress, fabricado por Mansety) con el fin de producir tabletas de 100 mg de la siguiente composición:

TABLA I

Ingrediente	Porcentaje en peso
Extractos herbales de <i>Sambucus nigra</i> , <i>Centella asiatica</i> y <i>Echinacea purpurea</i>	9,00
Monohidrato de lactosa	53,96
Carbopol 974	15,00
Povidona USP K-90	17,54
Dióxido de Silicona Coloidal (Aerosil 200)	3,00
Durarome con sabor a fresa 501334	0,50
Estearato de magnesio, NF	1,00

La composición recubridora fue preparada como sigue: 300,0 g de una dispersión acuosa de etilcelulosa (Aquacoat ECD) y 21,6 g de citrato de trietilo fueron mezclados durante 30 minutos. Fue mezclado 1,0 g de un material colorante (FD&C Azul n° 1 Alum Lake) con agua desionizada en un Homogenizador Silverson, con el fin de obtener una suspensión homogénea, la cual fue añadida a continuación a la mezcla comprendiendo etilcelulosa y citrato de trietilo. La composición obtenida fue utilizada para recubrir una cara de alrededor de 200 tabletas, utilizando el sistema rociador de cubeta de recubrimiento perforada (Thai - F.C. 15", fabricado por Thai). Las tabletas parcialmente recubiertas fueron secadas por medio de un ventilador caliente.

Fueron medidos los siguientes parámetros para las tabletas antes y después del recubrimiento parcial:

TABLA II

Propiedad	Tableta no recubierta	Tableta parcialmente recubierta
Peso medio (mg)	102,1	104,8
Dureza* media (Kp)	3,8	4,2
Grosor medio (mm)	1,2	1,2
Fuerza** adhesiva (g)	590	

* La dureza fue medida utilizando un Medidor de dureza Vankel VK 200.

** La adhesividad fue medida conforme al procedimiento descrito en Chary *et al.*, "In Vitro and In Vivo Adhesion Testing of Mucoadhesive Drug delivery Systems", Drug Development and Industrial Pharmacy 25, páginas 685-690 (1999).

Ejemplo 2

(Comparativa)

- 5 Con el fin de comparar, fue preparada una tableta sin contener ingrediente activo, utilizando el procedimiento descrito más arriba:

TABLA III

Ingrediente	Porcentaje en peso
Extractos herbales de <i>Sambucus nigra</i> , <i>Centella asiatica</i> y <i>Echinacea purpurea</i>	0,00
Monohidrato de lactosa	62,55
Carbopol 974	15,00
Povidona USP K-90	17,95
Dióxido de Silicona Coloidal (Aerosil 200)	3,00
Durarome con sabor a fresa 501334	0,50
Estearato de magnesio, NF	1,00

Fueron determinados los parámetros físicos de interés con respecto a ambas formas, la recubierta y la no recubierta, de las tabletas “placebo” anteriormente descritas, siendo obtenidos los siguientes resultados:

TABLA IV

Propiedad	Tableta no recubierta	Tableta parcialmente recubierta
Peso medio (mg)	99,8	101,4
Dureza media (Kp)	3,6	4,1
Grosor medio (mm)	1,1	1,2
Fuerza adhesiva (g)	372	

Es obvio considerando la comparación de resultados presentada en las Tablas II y IV que el ingrediente activo, conforme a la presente invención, hace una contribución significativa a la fuerza adhesiva de la composición sólida revelada y reivindicada aquí (fuerza adhesiva con ingrediente activo: 590 g / sin ingrediente activo: 372 g). Esta inesperada propiedad permite la preparación de composiciones sólidas presentando concentraciones reducidas del polímero adhesivo y/o de la polivinilpirrolidona (exhibiendo de tal modo características mejoradas de fluidez), *al tiempo que no reducen* la fuerza adhesiva de las mismas.

ES 2 276 162 T3

Ejemplo 3

Utilizando el procedimiento general descrito más arriba, fue preparada la siguiente tableta:

TABLA V

Ingrediente	Porcentaje en peso
Extractos herbales de <i>Sambucus nigra</i> , <i>Centella asiatica</i> y <i>Echinacea purpurea</i>	9,00
Monohidrato de lactosa	51,1
Carbopol 974	15,00
Hidroxipropil Celulosa (Klucel HXF)	15,00
Povidona USP K-90	5,4
Dióxido de Silicona Coloidal (Aerosil 200)	3,00
Durarome con sabor a fresa 501334	0,50
Estearato de magnesio, NF	1,00

La fuerza adhesiva de la tableta fue de 589 g. La correspondiente tableta “placebo” exhibió una fuerza adhesiva de 335 g.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición terapéutica sólida adhesiva, conteniendo un ingrediente activo, el cual es un extracto de una planta seleccionada de entre el grupo consistente en la *Sambucus nigra*, la *Centella asiatica* y la *Echinacea purpurea*, o mezclas de las mismas, y excipientes, comprendiendo dichos excipientes (i) un ingrediente a granel, (ii) un polímero adhesivo de ácido acrílico y (iii) la polivinilpirrolidona.
- 10 2. Una composición terapéutica sólida adhesiva, conforme a la reivindicación 1, proporcionada en forma de una tableta, en donde la superficie de dicha tableta se encuentra parcialmente recubierta con un material no adhesivo, de tal forma que dicha tableta es proporcionada con un primer lado adhesivo y un segundo lado recubierto no adhesivo.
- 15 3. Una composición terapéutica sólida adhesiva, conforme a la reivindicación 1, comprendiendo de un 5 a un 15% en peso del ingrediente activo, de un 50 a un 65% en peso de lactosa, de un 10 a un 20% en peso de un polímero adhesivo de ácido acrílico, y de un 10 a un 20% en peso de polivinilpirrolidona.
- 20 4. Una composición terapéutica sólida adhesiva, conforme a la reivindicación 3, en donde el ingrediente activo es una mezcla de los extractos de las plantas *Sambucus nigra*, *Centella asiatica* y *Echinacea purpurea*.
5. Una composición terapéutica sólida adhesiva, conforme a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, la cual comprende adicionalmente hidroxipropil celulosa.

25

30

35

40

45

50

55

60

65