



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 790**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 31/4425 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05777078 .6**

96 Fecha de presentación : **19.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1799186**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54

Título: **Tabletas para chupar que contienen octenidina contra las enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea.**

30

Prioridad: **12.10.2004 DE 10 2004 049 798**
28.10.2004 DE 10 2004 052 308

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73

Titular/es: **Divapharma GmbH**
Motzener Strasse 41
12277 Berlin, DE

72

Inventor/es: **Miething, Holger**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Tabletas para chupar que contienen octenidina contra las enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de una dosificación sólida para chupar, particularmente en forma de una tableta para chupar, para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea, donde la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente activa de octenidina, particularmente en forma del dihidrocloruro de octenidina.

10 Adicionalmente, la presente invención se refiere a la utilización de octenidina, particularmente en forma del dihidrocloruro de octenidina, para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea o para la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea.

15 Enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea, es decir inflamaciones en el campo de la cavidad bucal y del espacio garganta-faringe, se presentan a menudo como efectos secundarios de enfermedades causadas por enfriamiento e infecciones gripales, pero también como enfermedades independientes. Tales procesos inflamatorios de la cavidad bucofaríngea, están asociadas en muchos casos con un síndrome doloroso desagradable para los pacientes afectados. Ejemplos no limitantes de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea de este tipo son inflamaciones de la garganta, particularmente anginas, inflamaciones de la laringe (laringitis), inflamaciones de la mucosa faríngea (faringitis) e inflamaciones de las adenoides (amigdalitis). Asimismo, inflamaciones en el campo de la cavidad bucal, tales como p.ej. estomatitis, gingivitis, lesiones de la mucosa bucal y análogas, pertenecen a las enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea. Para particularidades adicionales de las enfermedades citadas anteriormente puede remitirse por ejemplo a Roche-Lexikon Medizin, 3ª edición, 1993, Urban & Schwarzenberg, Munich/Viena/Baltimore, así como a Pschyrembel, Diccionario Médico, edición 257, 1993, Nikol Verlagsgesellschaft mbH, Hamburgo. El concepto “enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea” debe entenderse por consiguiente en el contexto de la presente invención de modo muy general y comprende todas las enfermedades inflamatorias, que pueden aparecer en el campo de la cavidad bucal, de la faringe y de la garganta.

20 El tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la boca y la faringe se realiza -dependiendo de la gravedad del cuadro clínico- en general por terapia tópica y opcionalmente terapia sistémica adicional en los casos graves. Mientras que en los casos más graves se aplican antibióticos sistémicos, pueden emplearse como ayuda y en ciertas circunstancias en casos más leves exclusivamente para tratamiento tópico sintomático a menudo antisépticos y agentes inhibidores de la inflamación (así, p.ej. antiflogísticos, agentes de acción antiinflamatoria, antibióticos locales, etc.), que pueden administrarse por ejemplo en forma de lavados faríngeos, sprays o tabletas chupables.

25 Como principio activo para el tratamiento tópico de los procesos inflamatorios de la cavidad bucofaríngea ha dado buenos resultados particularmente el cloruro de 1-hexadecilpiridinio (nombre comercial internacional: “cloruro de cetilpiridinio” (CPC)). En este caso se trata de un compuesto de amonio cuaternario con acción bactericida y fungicida, que entre otras modalidades se emplea en tabletas chupables. En cuanto a este principio activo es inconveniente el hecho de que en el caso de dosificación elevada y consumo excesivo pueden producirse molestias estomacales e intestinales, disnea, y una formación incrementada de metahemoglobina, particularmente en los niños.

30 Adicionalmente, se ha acreditado también como antiséptico tópico o desinfectante para la boca, la garganta y la mucosa faríngea la 1,3-bis(2-etilhexil)-hexahidro-5-metil-5-piridinamina (nombre comercial internacional: “hexetidín”), que puede aplicarse por ejemplo como spray o en forma de soluciones de lavado o enjuague bucal. En el caso de aplicación durante largo tiempo y dosificación más fuerte puede emplearse también aquí la misma para afecciones estomacales e intestinales y adicionalmente para irritaciones del gusto. La forma de aplicación del spray o de las soluciones de lavado y enjuague bucal es inconveniente por cuanto que no puede administrarse fácilmente una dosificación exacta. Las soluciones de lavado y enjuague bucal no son aplicables además en todas las partes y en cualquier momento. Adicionalmente, las soluciones presentan el inconveniente de una estabilidad relativamente limitada del principio activo.

35 Por otra parte pueden emplearse principios activos de origen natural, así p.ej. los denominados fármacos expectorantes o sus extractos, como p.ej. musgo de Islandia (*Lichen islandicus*). Sin embargo, los preparados de este tipo no siempre ofrecen el éxito terapéutico deseado.

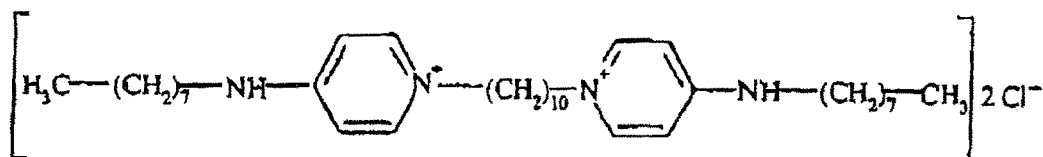
40 La presente invención tiene como base por tanto el objetivo de poner a disposición una preparación farmacéutica, que es apropiada para el tratamiento tópico eficiente de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea (es decir, por tanto de enfermedades inflamatorias del espacio garganta-faringe y de la cavidad bucal) y evita particularmente los inconvenientes de la técnica anterior arriba citados por lo menos sensiblemente o los atenúa como mínimo.

45 La solicitante ha encontrado ahora sorprendentemente que el problema citado arriba puede resolverse de tal modo que se formula una preparación farmacéutica en forma de una dosificación sólida para chupar, particularmente en forma de una tableta para chupar, basada en octenidina, particularmente en forma del dihidrocloruro de octenidina, opcionalmente junto con al menos un anestésico local apropiado para aplicación tópica. Una composición farmacéutica de este tipo es apropiada particularmente para la producción de tabletas chupables, preferiblemente basadas en caramelos duros, que pueden emplearse para aplicación tópica en el caso de las enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea.

Objeto de la presente invención es por tanto una composición farmacéutica en forma de dosificación sólida para chupar, particularmente en forma de una tableta chupable, para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea, donde la preparación contiene una cantidad terapéuticamente activa de octenidina, preferiblemente en forma del dihidrocloruro de octenidina. En este contexto, el concepto "tratamiento tópico" debe entenderse en sentido muy amplio y abarca tanto el tratamiento tópico profiláctico, particularmente para fines de desinfección en relación con el espacio bucofaríngeo, como para en el tratamiento tópico terapéutico o curativo en el caso del estadio inflamatorio agudo de las enfermedades de la cavidad bucofaríngea mencionadas anteriormente.

La solicitante ha comprobado sorprendentemente que la octenidina, particularmente en forma del dihidrocloruro de octenidina, es extraordinariamente apropiada para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea, cuando se aplica en forma de una dosificación sólida para chupar, particularmente como tableta chupable, preferiblemente en forma de un denominado caramelo duro, que libera una cantidad terapéuticamente activo de octenidina, preferiblemente dihidrocloruro de octenidina, durante el chupado, cuando la forma de dosificación sólida para chupar se administra al espacio bucofaríngeo de un paciente y se chupa.

El dihidrocloruro de octenidina es el nombre comercial internacional para el desinfectante de acción bacteriostática 1,1'-(1,10-decanodifil)bis[4-(octilamino)-piridinio]-dicloruro o 1,1'-decameten[(1,4-dihidro-4-octilimino)piridinio] dicloruro, $C_{36}H_{64}N_4Cl_2$. Este compuesto puede representarse por la fórmula estructural siguiente:



El dihidrocloruro de octenidina insoluble en agua pertenece al grupo de los compuestos de amonio cuaternario y contiene, a diferencia de las otras sustancias de esta clase de compuestos, como p.ej. cloruro de benzalconio y cloruro de cetilpiridinio, dos centros catiónicos activos. Una estructura análoga tiene el cloruro de dequalinio. El dihidrocloruro de octenidina está admitido entre otras cosas para la desinfección de la piel previa a operaciones, para el cuidado sencillo de heridas y suturas así como para desinfección higiénica y quirúrgica de las manos. El efecto se presenta rápidamente y es de larga duración.

Aunque el principio activo como tal se ha incluido ya en una solicitud de patente en 1977 (DE 27 08 331 C2) y desde entonces se han dado a conocer numerosas aplicaciones de la octenidina y se han establecido también en Medicina, el potencial farmacéutico de la octenidina con relación al tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea no se ha reconocido por completo hasta ahora y como consecuencia no se ha alcanzado su aplicación óptima. De hecho existen numerosos productos en el mercado, que aplican octenidina para fines de desinfección de heridas (verbigracia el producto comercial Octenisept® de Schülke & Mayr, GmbH), pero la octenidina se emplea en este caso principalmente en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o acuoso-alcohólicas.

Adicionalmente se conocen por los documentos WO 03/067988 A1, EP 0 144 960 A2, WO 87/05501 A1, WO 93/16681 A1 y DE 100 26 716 A1 diversas composiciones que contienen octenidina en forma de soluciones, pastas dentales y soluciones para enjuague bucal. Por el contrario, en dichos lugares no se describen preparaciones que contienen octenidina en forma de una dosificación sólida para chupar.

El potencial farmacéutico de acción de la octenidina en lo referente al tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea sigue siendo por consiguiente desconocido hasta ahora, particularmente en forma de dosificación sólida para chupar. Este conocimiento debe atribuirse exclusivamente a la solicitante. De hecho, por primera vez la solicitante ha formulado el principio activo octenidina en forma de una preparación galénica sólida para chupar, particularmente en forma de una tableta chupable, por lo que de este modo se incorpora el potencial de acción de la octenidina, particularmente del dihidrocloruro de octenidina, en lo que respecta a su acción bactericida, fungicida y virucida, para ser empleado en el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea. En ello debe apreciarse el mérito particular de la presente invención.

La cantidad de octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, en la composición farmacéutica correspondiente a la invención puede variar dentro de un intervalo amplio. Por regla general, la cantidad de octenidina, en particular dihidrocloruro de octenidina, está comprendida en el intervalo de 0,01 a 5% en peso, particularmente 0,025 a 3% en peso, preferiblemente 0,05 a 2,5% en peso, referida a la composición farmacéutica correspondiente a la invención. Sin embargo, es posible salirse de los intervalos cuantitativos mencionados anteriormente, en particular cuando ello es ventajoso o necesario condicionado por la aplicación.

La composición farmacéutica correspondiente a la invención es particularmente apropiada para tratamiento temporal exclusivo o adyuvante en el caso de inflamaciones de la cavidad bucofaríngea, dado que la composición farmacéutica correspondiente a la invención actúa como inhibidora de la inflamación o calmante de la inflamación y de este modo produce también un alivio eficaz del dolor.

El concepto “composición farmacéutica” debe entenderse en sentido muy amplio y comprende todo tipo de composición farmacéutica o preparación galénica posible, particularmente medicamentos o fármacos como tales, pero también productos medicinales, agentes homeopáticos, etc.

La actividad terapéutica de la composición farmacéutica correspondiente a la invención puede aumentarse todavía añadiendo a la misma al menos un anestésico local. La cantidad de anestésico local en la composición farmacéutica correspondiente a la invención puede variar dentro de límites amplios. Ventajosamente, la misma está comprendida en el intervalo de 0,01 a 5% en peso, particularmente 0,05 a 4% en peso, preferiblemente 0,1 a 2,5% en peso, de modo particularmente preferible 0,2 a 0,6% en peso, referida a la composición farmacéutica correspondiente a la invención. Sin embargo, puede ser ventajoso o necesario salirse de los intervalos cuantitativos mencionados anteriormente dependiendo de la aplicación o dependiendo de los casos individuales.

Por lo que concierne al anestésico local empleado de acuerdo con la invención, pueden emplearse en principio todos los anestésicos locales apropiados para aplicación tópica.

Los anestésicos locales suprimen de modo reversible y limitado localmente la irritabilidad de los órganos finales sensibles transmisores del dolor y la conductividad de las fibras nerviosas sensibles. Como consecuencia de ello, la sensación de dolor se reduce en gran parte temporalmente sin deterioro de la consciencia. El efecto de los anestésicos locales sobre las terminaciones nerviosas sensoriales no es específico, siendo por el contrario las diversas estructuras irritables diferentemente sensibles. El hecho de que por ejemplo las funciones motoras en el caso de las dosificaciones habituales para anestésicos locales no se deterioran, está basado ante todo en que las fibras nerviosas motoras poseen un diámetro mayor que las fibras sensoras, importantes para la “transmisión del dolor”. Para particularidades adicionales en cuanto a anestésicos locales puede remitirse por ejemplo a E. Mutschler *et al.* “Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie”, 8ª edición, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001, páginas 267 y siguientes, y Römpp Chemie-Lexikon, 10ª edición, volumen 3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/Nueva York, 1997, página 2442, palabra clave: “Lokalanästhetika”, así como a la bibliografía citada respectivamente en dichos documentos.

Anestésicos locales apropiados de acuerdo con la invención son por ejemplo anestésicos locales basados en ésteres de ácidos o aminas de ácidos orgánicos. Preferiblemente, se selecciona un anestésico local de tipo éster. Ejemplos de anestésicos locales de tipo éster son benzocaína (etoformo), procaína y tetracaína. Anestésicos locales de tipo amida son por ejemplo lidocaína, etidocaína, pridocaína, mepivacaína, bupivacaína, S-ropivacaína y articaína.

Muy particularmente se prefiere emplear como anestésico local benzocaína en la composición farmacéutica correspondiente a la invención. De hecho, la solicitante ha encontrado sorprendentemente que, en el contexto de la composición farmacéutica correspondiente a la invención, la benzocaína junto con octenidina o dihidrocloruro de octenidina despliega el efecto óptimo. Sin pretender ligarse a una teoría determinada, el efecto particularmente satisfactorio de la benzocaína, una amida primaria neutra no ionizable, puede atribuirse posiblemente a que el bloqueo de la transmisión de la irritación provocado por la benzocaína está basado en que la estructura normal de la membrana se desintegra debido al “almacenamiento” de la benzocaína en la fase lipídica de tal modo que se llega indirectamente a un bloqueo de los canales de sodio, es decir que este mecanismo de acción es diferente del de los otros anestésicos locales del tipo clásico (p.ej. basados en amidas secundarias o terciarias). Este diferente mecanismo de acción es importante, en la medida en que el tejido inflamado, a consecuencia de una acidosis local por lactato, exhibe un valor de pH reducido frente al tejido normal. Los anestésicos locales clásicos del tipo de aminas secundarias o terciarias se encuentran por tanto ionizados en su mayor parte para un valor de pH de 7,4 e inferior en la fase acuosa, con lo cual el poder de penetración se reduce y -en contraposición a la benzocaína no ionizable- puede tener lugar una pérdida de acción. Por tanto, una combinación farmacéutica de octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, con benzocaína es particularmente ventajosa. Sin embargo, la combinación de octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, con otros anestésicos locales (p.ej. lidocaína) despliega también un espectro de acción eficiente.

Adicionalmente puede ser ventajoso en ocasiones que la composición farmacéutica correspondiente a la invención contenga además como mínimo un fármaco expectorante y/o su extracto. En el contexto de la presente invención, pueden emplearse una multiplicidad de fármacos expectorantes o sus extractos. Fármacos expectorantes apropiados de acuerdo con la invención pueden seleccionarse particularmente de musgo de Islandia (*Lichen islandicus*), malvavisco (*Althaea officinalis* L.) llantén menor (*Plantago lanceolata* L.), malva (*Malva sylvestris* L. y *M. neglecta* WALLR. y otras), trébol de cuerno de vaca (*Trigonella foenum-graecum* L.), salep y membrillo (*Cydonia oblonga* MILL.). De acuerdo con la invención, se prefieren el musgo de Islandia (*Lichen islandicus*) y/o malvavisco (*Althaea officinalis* L.), sea solos o en combinación de ambos. Los fármacos expectorantes individuales o sus extractos son conocidos desde hace largo tiempo como tales por los expertos. Para particularidades adicionales en cuanto a fármacos expectorantes y sus preparaciones, efectos y aplicaciones, puede emitirse a H. Wagner “Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe”, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/Nueva York, 1985, particularmente las páginas 280 y siguientes.

Por lo que concierne al fármaco expectorante empleado opcionalmente de acuerdo con la invención, éste puede añadirse a la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en forma del fármaco propiamente dicho, particularmente en forma de partes de plantas o componentes de plantas triturados o pulverizados. Adicionalmente existe la posibilidad de (laguna) el fármaco expectorante en forma de un extracto, particularmente de un extracto seco, que puede obtenerse por ejemplo a partir de un extracto acuoso, alcohólico o acuoso-alcohólico del fármaco. El empleo de un extracto de un fármaco expectorante ofrece frente al empleo del fármaco como tal la ventaja decisiva de

que pueden emplearse altas concentraciones del fármaco expectorante, con lo que se alcanza una acción terapéutica particularmente satisfactoria.

Por lo que concierne a la cantidad del fármaco o fármacos expectorantes opcionalmente presentes y/o su o sus extractos en la composición farmacéutica correspondiente a la invención, la cantidad puede variar dentro de límites amplios. Por lo general, la cantidad del o de los fármacos expectorantes y/o su o sus extractos está comprendida en el intervalo de 0,1 a 25% en peso, preferiblemente 0,5 a 20% en peso, de modo particularmente preferible 1 a 10% en peso, referida a la composición farmacéutica, es decir referida a la forma de dosificación sólida. Sin embargo, puede ser opcionalmente ventajoso o necesario salirse de los datos cuantitativos mencionados anteriormente, dependiendo de la aplicación.

Además del principio activo y de los ingredientes mencionados anteriormente, la composición farmacéutica correspondiente a la invención puede contener todavía otros principios activos y/o ingredientes, por ejemplo adyuvantes de la elaboración, aromas y perfumes, materiales saborizantes, colorantes, edulcorantes y agentes de endulzamiento, agentes de acidificación, estabilizadores y/o antisépticos. La cantidad de estos principios activos y/o ingredientes adicionales puede variar dentro de límites amplios; por regla general la misma está comprendida en el intervalo de 0,01 a 10% en peso, particularmente 0,1 a 5% en peso, referida a la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. Sin embargo, puede ser opcionalmente necesario salirse de las cantidades mencionadas anteriormente, en particular en el caso de que ello pueda ser necesario dependiendo de la aplicación.

Por regla general, la composición farmacéutica correspondiente a la invención contiene los principios activos y/o ingredientes en una matriz o masa sólida. Los principios activos y/o ingredientes se incorporan o incluyen por tanto en una matriz, a fin de que los mismos estén protegidos eficazmente y distribuidos homogéneamente.

La forma de dosificación sólida para chupar y la incorporación de los principios activos y/o ingredientes en una matriz o masa sólida ofrece una serie de ventajas: por una parte, de este modo pueden dosificarse mejor los principios activos y los ingredientes, es decir se consigue una exactitud de dosificación mejorada. Por otra parte, de este modo se mejora la posibilidad de aplicación o de toma, es decir la posibilidad de toma por los pacientes se hace generalizada por decirlo así (p.ej. durante viajes, al aire libre, etc.), dado que no tienen que mezclarse en ningún caso formas de preparación especiales. Además, la forma de dosificación sólida proporciona la decisiva ventaja de que los principios activos en las preparaciones sólidas son por regla general más estables al almacenamiento que en la forma de soluciones o suspensiones. Por otra parte, la forma de dosificación sólida ofrece un tiempo de permanencia o duración de permanencia definidos en el espacio bucofaríngeo y por tanto una terapia eficiente y controlada. Finalmente, la forma de dosificación sólida permite, particularmente por la incorporación de los principios activos e ingredientes en la matriz, una combinación mejorada con otros principios activos y su distribución uniforme y homogénea en la matriz.

Como matriz o masa para la inclusión de los principios activos e ingredientes son apropiados particularmente azúcares de todo tipo y/o sustitutivos de azúcar de todo tipo. Ejemplos de azúcares apropiados de acuerdo con la invención son por ejemplo sacarosa, glucosa, particularmente dextrosa, y fructosa así como sus mezclas recíprocas. Materiales sustitutivos de azúcar apropiados de acuerdo con la invención se seleccionan particularmente de alcoholes-azúcar. Materiales sustitutivos de azúcar preferidos de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo de manita, xilita, sorbita, isomaltita, jarabe de maltita, lactita, leucrosa, fructo-oligosacáridos, glucanos y poliglucosa.

Si bien los azúcares y materiales edulcorantes se designan conjuntamente como agentes de endulzamiento, se emplean -en contraposición a los edulcorantes de sabor intensivo- materiales tecnológicamente sustitutivos de azúcar como sacarosa, es decir que poseen un "cuerpo" y un valor combustible fisiológico ("sustancias de intercambio de azúcar nutritivas"). El poder edulcorante corresponde dentro de amplios límites aproximadamente al de la sacarosa. La ventaja fisiológica de los materiales sustitutivos de azúcar en comparación con la sacarosa reside en la metabolización independiente de insulina (lo cual es ventajoso p.ej. para los diabéticos) y en el efecto cariogénico parcialmente reducido. Para algunos sustitutivos de azúcar (p.ej. xilita) se ha descrito un efecto anticariogénico.

El concepto "alcohol-azúcar" es la designación de grupo para los compuestos polihidroxilados que se forman a partir de monosacáridos por reducción del grupo carbonilo, que no son azúcares, pero sin embargo tienen sabor dulce y por tanto pueden encontrar opcionalmente empleo como sustitutivos de azúcar. Se distinguen entre estos polioles, por regla general cristalinos y solubles en agua, según el número de los grupos hidroxilo contenidos en la molécula, las denominadas tetritas, pentitas, hexitas, etc. Alcoholes-azúcar existentes en la naturaleza son p.ej. glicerina, trefta y eritrita, adonita (ribita), arabita (anteriormente: lixita) y xilita, dulcita (galactita), manita y sorbita (glucita).

Para particularidades más detalladas en cuanto a los conceptos "azúcar", "sustitutivos de azúcar" y "alcoholes-azúcar" puede remitirse por ejemplo a Römpp Chemie-Lexikon, 10ª edición, volumen 6, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Nueva York, 1999, páginas 5096 a 5100, entradas: "azúcar", "alcoholes-azúcar" y "sustitutivos de azúcar".

La cantidad de matriz o masa sólida, particularmente de azúcares y/o sustitutivos de azúcar, puede variar dentro de límites amplios. La cantidad de masa matriz (es decir azúcares y/o sustitutivos de azúcar) está comprendida por regla general en el intervalo de 70 a 99,95% en peso, particularmente 80 a 99,95% en peso, preferiblemente 90 a 99% en peso, y de modo especialmente preferible 93 a 99% en peso, referida a la composición farmacéutica. Sin embargo, puede ser opcionalmente necesario o ventajoso salirse de las cantidades indicadas anteriormente, dependiendo de la aplicación o en ciertos casos.

ES 2 309 790 T3

De acuerdo con una forma de realización particularmente preferida, la composición farmacéutica correspondiente a la invención o la forma de dosificación sólida correspondiente a la invención está presente como tableta para chupar, particularmente en forma de un caramelo duro. Cuando la forma de dosificación sólida correspondiente a la invención está conformada a base de tabletas para chupar, esto conlleva que la forma de dosificación sólida libera durante el chupado una cantidad terapéuticamente activa de los principios activos y/o ingredientes, cuando la forma de dosificación sólida se administra al espacio bucofaríngeo de un paciente y se chupa.

En el caso de la realización preferida de la composición farmacéutica correspondiente a la invención en forma de una tableta chupable, basada particularmente en caramelos duros, el peso de la tableta chupable puede variar dentro de límites amplios. Por regla general el peso total de la tableta chupable es 0,5 a 5 g, preferiblemente 1 a 4 g.

De acuerdo con una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica correspondiente a la invención está formada por una tableta chupable, particularmente basada en caramelos duros, teniendo la tableta chupable un peso total de 0,5 a 5 g, particularmente 1 a 4 g, y conteniendo, por cada tableta:

- octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, en cantidades de 0,1 a 10 mg, particularmente 0,25 a 7,5 mg, y preferiblemente 0,5 a 5 mg;
- opcionalmente al menos un anestésico local en cantidades de 1 a 55 mg, particularmente 2,5 a 30 mg, preferiblemente 5 a 20 mg;
- opcionalmente al menos un principio activo y/o ingrediente seleccionado del grupo de adyuvantes de elaboración, aromas y perfumes, saborizantes, edulcorantes y agentes de endulzamiento, agentes de acidificación, estabilizadores, antisépticos y/o colorantes, en cantidades de 5 a 500 mg, particularmente 10 a 250 mg, y preferiblemente 15 a 100 mg;
- opcionalmente al menos un fármaco expectorante y/o su extracto en cantidades de 10 a 250 mg, particularmente 30 a 150 mg;
- resto: azúcares y/o sustitutivos de azúcar como masa y/o matriz.

La preparación de la composición farmacéutica correspondiente a la invención se realiza de una manera conocida en sí misma. Para particularidades adicionales a este respecto puede remitirse también a los ejemplos de realización siguientes.

En el caso de la preparación de tabletas para chupar basadas en caramelos duros puede procederse por ejemplo de tal manera que inicialmente se pesan los principios activos e ingredientes -opcionalmente después de trituración- y a continuación se incorporan en la sustancia básica previamente calentada basada en azúcares o sustitutivos de azúcar (p.ej. isomalta), seguido por una conformación de tabletas chupables y enfriamiento subsiguiente. Procedimientos de preparación de este tipo son bien conocidos por los expertos como tales.

La producción de caramelos duros puede realizarse típicamente como sigue: para la preparación de tabletas chupables correspondientes a la invención, particularmente en forma de caramelos duros, se disuelven inicialmente en agua el azúcar o los sustitutivos de azúcar o sucedáneos de azúcar o materiales sustitutivos de azúcar; se calienta seguidamente a temperaturas (p.ej. a temperaturas entre 120 y 140°C) y finalmente se lleva a vacío. En esta masa caliente o muy caliente pueden dosificarse luego los principios activos e ingredientes, es decir octenidina y opcionalmente otros ingredientes, como p.ej. anestésicos locales, fármacos expectorantes o sus extractos, colorantes, aromas, edulcorantes, etc., en forma sólida o líquida. Después de enfriamiento controlado (p.ej. a temperaturas inferiores a aproximadamente 75°C) pueden troquelarse los caramelos duros en la forma deseada. Las formas pueden -según se desee- ser por ejemplo redondas o poligonales. Finalmente, los caramelos duros pueden enfriarse de modo controlado a la temperatura ambiente y seleccionarse. El empaquetado de los caramelos duros producidos de este modo puede realizarse aisladamente en envases burbuja o bolsitas o incluso colectivamente en bolsas o cucuruchos.

La composición correspondiente a la invención es por tanto muy apropiada globalmente para tratamiento tópico profiláctico o curativo de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea, y particularmente también para fines de desinfección de la cavidad bucofaríngea, por ejemplo en caso de dolores de garganta, enronquecimiento, catarras, resfriados, anginas e inflamaciones de la cavidad bucofaríngea y de las encías. La composición farmacéutica correspondiente a la invención es eficaz en el campo de indicaciones tanto frente a bacterias típicas, como p.ej. *Staphylococcus aureus*, *Echerichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* y *Haemophilus influenzae*, como frente a virus típicos de amigdalitis, como p.ej. adenovirus y herpesvirus.

Una finalidad adicional de la presente invención es la utilización de la composición farmacéutica anteriormente descrita según la presente invención para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea o para la producción de un medicamento para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea, así como para fines de desinfección de la cavidad bucofaríngea, donde se aplica la octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, como composición farmacéutica en forma de una dosificación sólida para chupar, particularmente como tableta chupable, preferiblemente en forma de un caramelo duro. Para particularidades

adicionales con respecto al empleo de acuerdo con la invención pueden remitirse a las realizaciones indicadas anteriormente para la composición farmacéutica correspondiente a la invención, que son aplicables respectivamente en lo que concierne a la utilización correspondiente a la invención.

5 Otras realizaciones, modificaciones y variaciones así como ventajas de la presente invención son reconocibles y realizables sin más para los expertos después de la lectura de la descripción, sin salirse del marco de la presente invención.

10 Los ejemplos de realización siguientes sirven exclusivamente para ilustración de la presente invención, sin que los mismos limiten el alcance de ésta.

Ejemplos de realización

1. Ejemplos de Preparación

15 *Preparación de tabletas chupables basadas en caramelos duros de acuerdo con la invención*

Se preparan diversas tabletas chupables correspondientes a la invención basadas en caramelos duros. Para la variante que contiene azúcar pueden emplearse p.ej. jarabe de sacarosa y/o de glucosa, mientras que para la variante sin azúcar se pueden emplear materiales sustitutivos de azúcar, particularmente alcoholes-azúcar, como p.ej. maltita (maltitol) o isomalta o isomaltita (palatinita®), como base de tabletas chupables o base (matriz) de caramelos duros, pudiendo añadirse opcionalmente, tanto en el caso de la variante que contiene azúcar como en el caso de la variante sin azúcar, otros principios activos y/o ingredientes (p.ej. anestésicos locales, fármacos expectorantes o sus extractos, adyuvantes de elaboración, aromas y perfumes, materiales saborizantes, edulcorantes y agentes de endulzamiento, 25 agentes de acidificación, estabilizadores, antisépticos, colorantes etc). Los principios activos e ingredientes respectivos se incorporan en la matriz. La preparación de las tabletas chupables o caramelos duros se realiza en este caso como sigue:

30 El azúcar o los sucedáneos de azúcar/sustitutivos de azúcar se disuelven en agua y a continuación se hierven a temperaturas comprendidas entre 120 y 140°C y se llevan a vacío. En esta masa caliente se dosifican el principio activo (dihidrocloruro de octenidina) y opcionalmente otros principios activos y/o ingredientes, como se ha citado arriba, en forma sólida o líquida. Después de enfriamiento controlado a temperaturas inferiores a 75°C se troquelan los caramelos duros en la forma deseada y se empaquetan seguidamente.

35 De este modo se obtienen diversas formulaciones de tabletas chupables correspondientes a la invención con cantidades variables de ingredientes:

Formulación 1

40 *Tabletas chupables, sin azúcar (isomalta)*

Dihidrocloruro de octenidina:	0,05-2,0% en peso
45 Isomalta:	93,0-99,95% en peso
Agentes de acidificación, colorantes, edulcorantes y aromas:	<u>0-5,0% en peso</u>
50 Suma:	1,000-4,000 mg

Formulación 2

55 *Tableta chupable, sin azúcar (maltitol)*

Dihidrocloruro de octenidina:	0,05-2,0% en peso
60 Maltitol:	93,0-99,95% en peso
Agentes de acidificación, colorantes, edulcorantes y aromas:	<u>0-5,0% en peso</u>
65 Suma:	1,000-4,000 mg

ES 2 309 790 T3

Formulación 3

Tabletas chupables, sin azúcar (maltitol/isomalta)

5	Dihidrocloruro de octenidina:	0,05-2,0% en peso
	Maltitol/isomalta 1:0,10-4:	93,0-99,95% en peso
10		(sustancia seca)
	Agentes de acidificación, colorantes, edulcorantes y aromas:	<u>0-5,0% en peso</u>
15	Suma:	1,000-4,000 mg

Formulación 4

20 *Tabletas chupables, con azúcar (sacarosa/jarabe de glucosa)*

	Dihidrocloruro de octenidina:	0,05-2,0% en peso
25	Sacarosa/jarabe de glucosa 1:0,5-4:	93,0-99,95% en peso
		(sustancia seca)
	Agentes de acidificación, colorantes, edulcorantes y aromas:	<u>0-5,0% en peso</u>
30	Suma:	1,000-4,000 mg

35 2. Comprobación de la actividad farmacológica

Informe de prueba

Test cuantitativo en suspensión para la determinación de la acción bactericida conforme a DIN EN 1040

Realización

Acción bactericida (dilución-neutralización)

Identificación de la muestra

Tabletas chupables de dihidrocloruro de octenidina basadas en caramelos duros

Condiciones de la prueba

50	Gérmenes de test:	Staphylococcus (S.) aureus	ATCC 6538
		Escherichia (E.) coli	ATCC 10536
55		Streptococcus (Str.) pyogenes	ATCC 12344
		Pseudomonas (P.) aeruginosa	ATCC 15442
60		Streptococcus (Str.) pneumoniae	ATCC 33400
		Streptococcus (Str.) mutans	ATCC 25175
		Streptococcus (Str.) sanguis	ATCC 10556
65		Haemophilus (H.) influenzae	ATCC 49247

ES 2 309 790 T3

Aspecto del producto: tabletas chupables de color salmón

Tratamiento de las muestras: tabletas chupables de 2,6 g se disolvieron en 10 ml de saliva artificial (véase más adelante) a 37°C en el baño de agua agitado.

Saliva artificial:	Solución de prueba 1 según 82.10-1 constituida por:	
	NaHCO ₃ , para análisis	4,2 g
	NaCl, para análisis	0,5 g
	K ₂ CO ₃ , para análisis	0,2 g
	Agua destilada	1000 ml
	Recopilación oficial del proceso de investigación según § 35 LMBG	
Temperatura de prueba:	20°C ± 1°C	
Tiempo de acción:	15 min ± 10 s	
Procedimiento de conteo:	Procedimiento de superficie	
Introducción de incubación:	48 horas, 37°C ± 1°C	

Procedimiento de prueba y su validación

Procedimiento:	Dilución-neutralización
Combinación de desactivación:	3,0% Tween 80 + 3,0% saponina + 0,1% histidina + 0,1% cisteína en caldo de caseína-peptona de harina de soja
Resultados de la prueba: Véase la Tabla 1 siguiente	

ES 2 309 790 T3

Resultado

Con una concentración de test de 2,6 g/10 ml de saliva artificial, las tabletas chupables de dihidrocloruro de octenidina correspondientes a la invención basadas en caramelos duros alcanzaron, después de un tiempo de acción de 15 minutos la reducción de gérmenes exigida según DIN EN1040 de > 5,0 grados logarítmicos frente a los gérmenes de test *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Str. mutens*, *Str. Sanguis* y *H. influenzae*.

Con una concentración de test de 2,6 g/10 ml de saliva artificial, las tabletas chupables de dihidrocloruro de octenidina correspondientes a la invención después de un tiempo de acción de 15 minutos alcanzaron la reducción máxima alcanzable de gérmenes de > 4,0 grados logarítmicos frente a los gérmenes de ensayo *F. aureus*, *Str. Byogenes* y *Str. Pneumoniae*.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

Germen de prueba	Prueba de validación					Test	
	Suspensión bacteriana	Controles de toxicidad de la combinación de desactivación	Controles de desactivación	Suspensión de prueba bacteriana	Etapas de dilución de la mezcla de neutralización de la muestra	Etapa de dilución de la mezcla de neutralización de la muestra	Tiempo de acción 15 min
S. aureus ATCC 6538	Vc: 284	Vc: 200/216	Vc: -/- C = *	Vc: 284 N = 2,8 x 10 ⁸	10 ⁰		Vc: 0/0
	Nv: 2,8 x 10 ³	B = 2,1 x 10 ²			10 ⁻¹		Vc: 0 Na: <1,5x10 ³ R: >1,9x10 ⁴ = > 4,28 log
			Vc: 276/296 C = 2,9 x 10 ²		10 ⁻²		Vc: 0
			Vc: 300/352 C = 3,3 x 10 ² Vc: 236/238 C = 2,4 x 10 ²		10 ⁻³		Vc: 0
E. coli ATCC 10536	Vc: 250	Vc: 308/268	Vc: 214/246 C = 2,3 x 10 ²	Vc: 250 N = 2,5 x 10 ⁸	10 ⁰		Vc: 0/0 Na: <1,5x10 ² R: > 1,7x10 ⁵ = > 5,23 log
	Nv = 2,5 x 10 ³	B = 2,9 x 10 ⁷			10 ⁻²		Vc: 0
					10 ⁻³		Vc: 0
Str. pyogenes ATCC 12344	Vc: 236	Vc: 268/284	Vc: -/- C = *	Vc: 236 N = 2,4 x 10 ⁸	10 ⁰		Vc: 0/0
	Nv = 2,4 x 10 ³	B = 2,8 x 10 ²					

(continuación)

Germen de prueba	Suspensión bacteriana	Controles de toxicidad de la combinación de desactivación	Controles de desactivación	Suspensión de prueba bacteriana	Test	
			Vc: 300/328 C = $3,1 \times 10^2$		10 ⁻¹	Vc: 0 Na: $<1,5 \times 10^3$ R: $>1,6 \times 10^4$ = $> 4,20 \log$
			Vc: 288/276 Vc: 288/276 C = $2,8 \times 10^2$			Vc: 0
			Vc: 272/244 C = $2,6 \times 10^2$		10 ⁻³	Vc: 0
			Vc: 292/276 C = $2,8 \times 10^2$	Vc: 200 N = $2,0 \times 10^8$	10 ⁰	Vc: 0/0 Na: $<1,5 \times 10^2$ R: $>1,3 \times 10^5$ = $> 5,11 \log$
P. aeruginosa ATCC 15442	Vc: 200 Nv = $2,0 \times 10^3$	Vc: 216/252 B = $2,3 \times 10^2$			10 ⁻² 10 ⁻³	Vc: 0 Vc: 0
Str. pneumoniae ATCC 33400	Vc: 288 Nv: = $2,9 \times 10^3$	Vc: 284/348 B = $3,2 \times 10^2$	Vc: 48/76* C = *	Vc: 288 N = $3,0 \times 10^8$	10 ⁰	Vc: 0/0
			Vc: 200/226 C = $2,1 \times 10^2$		10 ⁻¹	Vc: 0 Na: $<1,5 \times 10^2$ R: $>1,9 \times 10^4$ = $> 4,28 \log$
			Vc: 232/272 C = $2,5 \times 10^2$		10 ⁻²	Vc: 0
			Vc: 328/264 C = $3,0 \times 10^2$		10 ⁻³	Vc: 0
Str. mutans ATCC 25175	Vc: 240	Vc: 284/292	Vc: 252/246	Vc: 240	10 ⁰	Vc: 0/0 Na: $<1,5 \times 10^2$

(continuación)

Germen de prueba	Prueba de validación				Test	
	Suspensión bacteriana	Controles de la combinación de desactivación	Controles de desactivación	Suspensión de prueba bacteriana	Etapas de dilución de la mezcla de neutralización de la muestra	Tiempo de acción 15 min
	Nv = $2,4 \times 10^3$	B = $2,9 \times 10^2$	C = $2,5 \times 10^2$	N = $2,4 \times 10^8$		R: $>1,6 \times 10^3$ = $> 5,20 \log$
					10-2	Vc: 0
					10-3	Vc: 0
Str. sanguis ATCC 10556	Vc: 180 Nv = $1,8 \times 10^3$	Vc: 210/222 B = $2,2 \times 10^2$	Vc: 204/250 C = $2,3 \times 10^2$	Vc: 180 N = $1,8 \times 10^8$	10°	Vc: 0/0 Na: $<1,5 \times 10^2$ R: $>1,2 \times 10^5$ = $> 5,08 \log$
					10-2	Vc: 0
					10-3	Vc: 0
H. influenzae ATCC 49247	Vc: 214 Nv = $2,1 \times 10^3$	Vc: 160/172 B = $1,7 \times 10^2$	Vc: 186/180 C = $1,8 \times 10^2$	Vc: 214 N = $2,1 \times 10^8$	10°	Vc: 0/0 Na: $<1,5 \times 10^2$ R: $>1,4 \times 10^5$ = $>5,15 \log$
					10-2	Vc: 0
					10-3	Vc: 0

ES 2 309 790 T3

Aclaraciones a la Tabla 1:

Vc = número de gérmenes vivos

5 N = número de KBE/ml de la suspensión de prueba bacteriana

Nv = Número de KBE/ml de la suspensión de prueba bacteriana diluida (= suspensión de bacterias)

10 Na = Número de KBE por ml en la mezcla de prueba

B = Número medio de KBE/ml de la mezcla bacterias + combinación de desactivación (toxicidad de control)

C = Número medio de KBE/ml en el ensayo de control para la dilución-neutralización (= desactivación de control)

15 * = Indicación de desactivación insuficiente

20 R = Disminución del número de gérmenes vivos, $\frac{N \times 10^{-1}}{Na}$

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica en forma de una dosificación sólida para chupar, particularmente tabletas para chupar, para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea, donde la composición contiene una cantidad terapéuticamente activa de octenidina.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene la octenidina en forma de dihidrocloruro de octenidina.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, que contiene octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, en cantidades de 0,1 a 5% en peso, particularmente 0,025 a 3% en peso, preferiblemente 0,05 a 2,5% en peso, referida a la composición farmacéutica.
4. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones anteriores, que contiene adicionalmente al menos un anestésico local, particularmente en cantidades de 0,01 a 5% en peso, particularmente 0,05 a 4% en peso, preferiblemente 0,1 a 2,5% en peso, y de modo particularmente preferible 0,2 a 0,6% en peso, referido a la composición farmacéutica.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en donde el anestésico local es un anestésico local basado en un éster de ácido o amida de ácido orgánico, preferiblemente un éster de ácido, y/o donde el anestésico local se selecciona del grupo de anestésicos locales de tipo éster o tipo amida, preferiblemente de tipo éster.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 ó 5, en donde el anestésico local se selecciona del grupo de benzocaína, procaína, tetracaína, lidocaína, etidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína, S-ropivacaína y articaína, preferiblemente benzocaína.
7. Composición farmacéutica según una o varias de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el anestésico local es benzocaína.
8. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones anteriores, que contiene adicionalmente como mínimo un fármaco expectorante y/o su extracto, particularmente en cantidades de 0,1 a 25% en peso, preferiblemente 0,5 a 20% en peso, y de modo particularmente preferible 1 a 10% en peso, referido a la composición farmacéutica.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde el fármaco expectorante se añade en forma del fármaco, particularmente en forma de partes de plantas o componentes de plantas triturados o pulverizados.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en donde el fármaco expectorante se añade en forma de un extracto, particularmente en forma de un extracto seco.
11. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 8 a 10, donde el fármaco expectorante se selecciona de musgo de Islandia, (*Lichen islandicus*), malvavisco (*Althaea officinalis* L.) llantén menor (*Plantago lanceolata* L.), malva (*Malva sylvestris* L. y *M. neglecta* WALLR. y otras), trébol de cuerno de vaca (*Trigonella foenum-graecum* L.), salep y membrillo (*Cydonia oblonga* MILL.).
12. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones anteriores, que contiene además otros principios activos y/o ingredientes adicionales, seleccionados particularmente del grupo de adyuvantes de elaboración, aromas y perfumes, sustancias saborizantes, edulcorantes y agentes de endulzamiento, agentes de acidificación, estabilizadores, antisépticos y/o colorantes.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, que contiene los principios activos y/o ingredientes adicionales en cantidades de 0,01 a 10% en peso en total, preferiblemente 0,1 a 5% en peso, referidas a la composición farmacéutica.
14. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones anteriores, que contiene los principios activos y/o ingredientes en una matriz y/o masa sólida.
15. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones anteriores, que contiene los principios activos y/o ingredientes en una matriz y/o masa basada en azúcares y/o sustitutivos de azúcar.
16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, donde los azúcares se seleccionan del grupo de sacarosa, glucosa, particularmente dextrosa, y fructosa y/o donde los sustitutivos de azúcar se seleccionan de alcoholes-azúcar y/o del grupo de manita, xilita, sorbita, isomaltita, jarabe de maltita, lactita, leucrosa, fructo-oligosacáridos, glucanos y poliglucosa.
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 15 ó 16, que contiene azúcares y/o sustitutivos de azúcar en cantidades de 70 a 99,95% en peso, particularmente 80 a 99,95% en peso, preferiblemente 90 a 99% en peso, y de modo particularmente preferible 93 a 99% en peso, referidas a la composición farmacéutica.

18. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones anteriores, donde la forma de dosificación sólida es una tableta chupable, particularmente en forma de un caramelo duro, y/o donde la forma de dosificación sólida está conformada a base de tabletas chupables, de tal modo que la forma de dosificación sólida libera una cantidad terapéuticamente activa de los principios activos y/o ingredientes durante el chupado, cuando la forma de dosificación sólida se administra al espacio bucofaríngeo de un paciente y se chupa.

19. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones anteriores, particularmente para el tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea, basada en tabletas chupables, donde la forma de dosificación sólida contiene dihidrocloruro de octenidina, opcionalmente junto con al menos un anestésico local, particularmente benzocaína o lidocaína.

20. Composición farmacéutica según una o más de las reivindicaciones anteriores, donde la composición farmacéutica se encuentra en forma de una tableta chupable, particularmente basada en caramelos duros, donde la tableta chupable tiene un peso total de 0,5 a 5 g, particularmente 1 a 4 g, que contiene por cada tableta chupable:

- octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, en cantidades de 0,1 a 10 mg, particularmente 0,25 a 7,5 mg, y preferiblemente 0,5 a 5 mg;
- opcionalmente al menos un anestésico local en cantidades de 1 a 55 mg, particularmente 2,5 a 30 mg, preferiblemente 5 a 20 mg;
- opcionalmente al menos un principio activo y/o ingrediente seleccionado del grupo de adyuvantes de elaboración, aromas y perfumes, saborizantes, edulcorantes y agentes de endulzamiento, agentes de acidificación, estabilizadores, antisépticos y/o colorantes, en cantidades de 5 a 500 mg, particularmente 10 a 250 mg, y preferiblemente 15 a 100 mg;
- opcionalmente al menos un fármaco expectorante y/o su extracto en cantidades de 10 a 250 mg, particularmente 30 a 150 mg;
- resto: azúcares y/o sustitutivos de azúcar como masa y/o matriz.

21. Utilización de octenidina, particularmente en forma del dihidrocloruro de octenidina, para la preparación de un medicamento para tratamiento tópico de enfermedades inflamatorias de la cavidad bucofaríngea y/o para fines de desinfección de la cavidad bucofaríngea, donde la octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, se aplica como composición farmacéutica en forma de una dosificación sólida para chupar, particularmente como tableta chupable, preferiblemente en forma de un caramelo duro.

22. Utilización según la reivindicación 21, donde la forma de dosificación sólida, particularmente tableta chupable, libera una cantidad terapéuticamente activa de los principios activos y/o ingredientes durante el chupado, cuando la forma de dosificación sólida se administra al espacio bucofaríngeo de un paciente y se chupa.

23. Utilización según la reivindicación 21 ó 22, donde la octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, se emplea en combinación con al menos un anestésico local y/o en combinación con al menos un fármaco expectorante y/o su extracto.

24. Utilización según una de las reivindicaciones 21 a 23, donde la octenidina, particularmente dihidrocloruro de octenidina, se administra en dosis de 0,1 a 10 mg, particularmente 0,25 a 7,5 mg, preferiblemente 0,5 a 5 mg, por unidad de dosificación, particularmente por tableta chupable.