



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 049**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02721011 .1**
96 Fecha de presentación : **15.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1363600**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54 Título: **Formulaciones líquidas para la prevención y el tratamiento de enfermedades y trastornos de la mucosa.**

30 Prioridad: **15.02.2001 US 269049 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Access Pharmaceuticals, Inc.**
Suite 176, 2600 N. Stemmons Freeway
Dallas, Texas 75207-2107, US

72 Inventor/es: **Jacob, Jeremy, E.;**
Nowotnik, David, P. y
Baud, Christiane, M.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Formulaciones líquidas para la prevención y el tratamiento de enfermedades y trastornos de la mucosa.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones y procedimientos de fabricación de formulaciones líquidas estables, viscosas, mucoadherentes y al uso de estas composiciones para recubrir las superficies mucocutáneas, tales como las de la cavidad oral, la cavidad nasal, los tractos gastrointestinal y respiratorio, la vagina y la vejiga urinaria, etc., para prevenir y/o tratar enfermedades y trastornos de la mucosa, incluidas aquéllas que son ulcerosas, inflamatorias y/o erosivas. Las formas farmacéuticas líquidas son lo bastante móviles como para recubrir una amplia área de la superficie mucosa, pero también son mucoadherentes y viscosas para proporcionar una retención prolongada sobre la superficie de la mucosa. Las composiciones líquidas se usan sin un compuesto farmacéuticamente activo conocido.

15 **Información básica**

Las membranas mucosas proporcionan una capa protectora sobre la superficie de varias cavidades corporales, tales como la cavidad oral, la cavidad nasal, los tractos gastrointestinal y respiratorio, la vagina y la vejiga urinaria. Las células en el interior o en las glándulas adyacentes a estas membranas secretan moco, un fluido o gel compuesto principalmente por agua, lípidos, sales inorgánicas y glucoproteínas de mucina, que sirven para formar una barrera protectora para inhibir el paso de materiales dañinos al tejido subyacente. Existen varias enfermedades y trastornos de estas superficies mucosas que pueden tener como resultado dolor intenso, irritación, eritema y/o ulceración. Ejemplos de estas enfermedades en la cavidad oral incluyen úlceras aftosas, penfigoide ampolloso, liquen plano oral y dermatitis de contacto de la membrana mucosa oral; ejemplos de enfermedades de la membrana mucosa nasal incluyen sinusitis y rinitis; un ejemplo para la vejiga urinaria es la cistitis intersticial. Ciertas enfermedades, tal como el síndrome de Behçet, pueden afectar a las membranas mucocutáneas de varias regiones del cuerpo. Se conocen muchas otras enfermedades mucocutáneas ulcerosas. Asimismo, existen trastornos ulcerosos dolorosos de las superficies mucosas, que se producen como un efecto secundario adverso de ciertas terapias, tales como quimioterapia y radioterapia. Ejemplos de tales efectos secundarios incluyen mucositis, esofagitis y proctitis por radiación.

La siguiente sección proporciona una breve descripción de estas afecciones.

Úlceras aftosas

Las úlceras aftosas (también conocidas como estomatitis aftosa y úlceras bucales) son llagas abiertas benignas de la boca, que aparecen en forma de una llaga (úlcer) dolorosa de color blanco o amarillo rodeada de una zona roja brillante. Las úlceras aftosas se pueden clasificar en tres grupos:

Úlceras aftosas menores, el tipo más habitual, que recurre en grupos de 1 a 5 lesiones, de un diámetro inferior a 1 cm cada una, y que normalmente afectan a los labios, la mucosa bucal, los surcos mucobucuales y mucolabiales, y la lengua.

Úlceras aftosas mayores, que tienen un diámetro superior a 2 cm, comienzan como nódulos solitarios y, posteriormente, destruyen el tejido más profundo, lo que da lugar a una cicatrización que afecta a las superficies de la mucosa oral móvil y de la mucosa posterior; y

Úlceras herpetiformes, que son lesiones superficiales, recurrentes, múltiples (de 10 a 100), en forma de punta de alfiler, de 1 a 2 mm de diámetro, que pueden afectar a cualquier parte de la mucosa. La causa de cualquiera de los tres tipos se desconoce, aunque se sospecha la existencia de mecanismos autoinmunitarios.

La causa es desconocida. Puede haber una predisposición hereditaria a su desarrollo. También puede haber un vínculo con el sistema inmunitario. Las úlceras se pueden desarrollar como respuesta a lesiones en la boca, como procedimientos dentales o una limpieza dental agresiva. Se pueden producir en el lugar de un mordisco, en el que se muerde la lengua o el carrillo. También pueden desencadenarse por estrés, deficiencias en la dieta (especialmente de hierro, ácido fólico o vitamina B12), periodos menstruales, cambios hormonales, alergias alimentarias y situaciones similares. Se pueden producir sin causa identificable. Normalmente, las úlceras bucales aparecen en tejido no queratinizado de la boca, incluida la superficie interna de los carrillos y los labios, la lengua, el paladar blando y la base de las encías. Normalmente comienzan con una sensación de hormigueo o ardor, seguido por un punto o bulto rojo que se ulcera. El dolor desciende espontáneamente en 7 a 10 días, con una curación completa en 1 a 3 semanas. En ocasiones, cuando es grave puede acompañarse de síntomas inespecíficos de enfermedad, tales como fiebre o malestar. La recurrencia es habitual y puede continuar durante años (fuentes: WebMD, Rakel: Conn's Current Therapy 2000, 52 ed).

En ocasiones, las úlceras aftosas se asocian con anemias macrocíticas o enteropatía sensible al gluten, y pueden ser más frecuentes y graves en asociación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (fuente: Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21 Ed.)

Síndrome de Behçet

La enfermedad de Behçet es una enfermedad crónica que afecta a múltiples sistemas y que se caracteriza por aftas orales y genitales, artritis, lesiones cutáneas y manifestaciones oculares, gastrointestinales y neurológicas. Fue descrito por primera vez por el dermatólogo turco Hulusi Behçet en 1937 como “úlceras aftosas orales recurrentes, úlceras genitales y ‘uveítis-hipopión’”. El diagnóstico de la enfermedad de Behçet se basa en criterios clínicos establecidos por O’Duffy y Goldstein y el Grupo de Estudio Internacional. La aftosis compleja es la presencia de forma constante de múltiples aftas orales u orales y genitales en ausencia de manifestaciones sistémicas. Estos pacientes han de distinguirse de los que presentan enfermedad de Behçet.

La prevalencia de la enfermedad de Behçet es mayor en el oriente medio y en Japón, donde es de aproximadamente 1 de cada 1000. La enfermedad es mucho menos frecuente en el norte de Europa, Estados Unidos y el Reino Unido. La medida de edad del inicio varía desde mitad a finales de la tercera década de vida a la cuarta década de vida, según varios estudios, con una proporción ligeramente mayor en varones que en mujeres. Es relativamente poco frecuente en niños y en ancianos. La enfermedad de Behçet es también poco frecuente entre negros africanos que, cuando están afectados, tienden a tener más características mucocutáneas. Aunque no se ha elucidado un patrón definitivo de herencia, se han notificado casos en familias. Probablemente, los pacientes con aftosis compleja son una subpoblación de pacientes con estomatitis aftosa, que se define como la recurrencia de 1 o más úlceras orales dolorosas a intervalos variables de días a meses. La prevalencia de la aftosis recurrente varía del 5% al 66%. El inicio se puede producir en la infancia o la adolescencia y algunos pacientes experimentan una disminución de la frecuencia con el avance de la edad. (Fuente: J. V. Ghate y J. L. Jorizzo, “Behçet’s disease and complex aphthosis”, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999, 40 (1), 1-18).

Penfigoide ampolloso

El penfigoide ampolloso (PA) es una enfermedad autoinmunitaria subepidérmica en la que se forman ampollas. Las dianas antigénicas son componentes del hemidesmosoma; el antígeno 1 del penfigoide ampolloso de 230 kD y el antígeno 2 del penfigoide ampolloso de 180 kD. Normalmente afecta a pacientes en su séptima década de vida. Alrededor del 40% de los pacientes experimentará afectación oral durante la evolución de su enfermedad.

El pilar fundamental del tratamiento del PA lo constituyen los corticosteroides sistémicos. Normalmente, el penfigoide ampolloso es exquisitamente sensible a estos fármacos, pero la aparición de efectos secundarios significativos, principalmente en la población de pacientes ancianos, limita su uso prolongado a dosis terapéuticas. Los agentes ahorradores de esteroides, como dapsona, metotrexato y azatioprina, se han usado con éxito. Además, se ha demostrado que la tetraciclina y la niacinamida son eficaces, y con frecuencia esta combinación se prueba primero para evitar la toxicidad producida por otros fármacos. (Fuente: J. L. Popovsky y C. Camisa, “NET and emerging therapies for diseases of the oral cavity”, *Dermatologic Clinics*, 2000, 18(1), 113-125).

Cistitis química y por radiación

El término “cistitis” cubre un abanico de trastornos normalmente conocidos como enfermedad “de la vejiga dolorosa”, en la que se sufren dolor en la vejiga urinaria y/o pélvico y síntomas de micción irritativa (deseo, frecuencia, nicturia, disuria). Existen diversas causas conocidas, entre las que se incluyen los efectos dañinos de la radioterapia en la parte inferior del abdomen, y de agentes citotóxicos y/o sus metabolitos a medida que pasan a través de la vejiga urinaria tras el aclaramiento renal.

La ciclofosfamida (Cytosan), la oxazafosforina más usada, es un agente alquilante que se usó primero en el tratamiento de tumores malignos en Europa en 1957. La ciclofosfamida sigue desempeñando un papel en el tratamiento de los tumores sólidos y los linfomas, así como de los estados inflamatorios benignos, de los que los más frecuentes son la granulomatosis de Wegener o la artritis reumatoide. Desde la década de 1970 se han usado otras oxazafosforinas, ifosfamida, trofosfamida y sufosfamida, para el tratamiento de neoplasias malignas sólidas y de linfomas. La toxicidad limitante de la dosis con estos compuestos normalmente es la toxicidad del tracto urinario.

Tras el tratamiento con estos compuestos se desarrollan síntomas urinarios, incluidos frecuencia, deseo, disuria y nicturia, en hasta un 24% de los pacientes tratados con Cytosan oral.

La patología de la vejiga urinaria se ha atribuido a metabolitos tóxicos de estos compuestos. Las células microsomales hepáticas degradan la ciclofosfamida en hidrociclofosfamida; a continuación las células diana la convierten en aldofosfamida y, después, en mostaza de fosforamida, el metabolito antineoplásico activo, y acroleína, que no posee actividad antitumoral significativa. De igual forma, la ifosfamida se metaboliza en mostaza de ifosforamida y acroleína. Se cree que la excreción en orina de acroleína es la fuente principal de toxicidad urotelial. La mayoría de las células normales pueden degradar los metabolitos tóxicos y disminuyen su efecto. El glutatión es un tiol natural que puede conferir tal protección en la mayoría de las células, pero está presente en la orina en niveles bajos.

En varios modelos animales se ha demostrado la existencia de toxicidad de oxazafosforina mediante su administración sistémica y mediante instilación directa en la vejiga urinaria de sus productos metabólicos normales. La orina de animales a los que se ha administrado estos agentes, cuando se introduce en otras vejigas urinarias animales, re-

producirá estos hallazgos, mientras que la instilación de ciclofosfamida no. La microscopia electrónica sugiere que el efecto tóxico inicial es la alteración de la membrana plasmática y la matriz citoplasmática.

El daño que estos compuestos producen en la vejiga urinaria es acumulativo y, en general, está relacionado con la dosis. La “cistitis por ciclofosfamida” se produce con frecuencia y pronto tras la terapia intravenosa (IV), especialmente en regímenes de dosis intensivas. Normalmente, la cistitis tarda semanas en desarrollarse tras el tratamiento oral, pero se ha observado incluso después de solo una dosis. Se ha encontrado fibrosis en hasta un 25% de los niños tratados con dosis elevadas de ciclofosfamida. En estos pacientes son más frecuentes la hematuria grave y la telangiectasia. La cistitis por oxazafosforina está potenciada por radiación pélvica anterior.

La citoscopia puede revelar un tumor o cambios compatibles con cistitis por ciclofosfamida. Se observa inflamación difusa aguda. Entre los cambios crónicos se incluyen mucosa de la vejiga urinaria pálida con telangiectasia. Pueden existir zonas de edema con zonas hemorrágicas en parche que se tiñen con azul de metileno, un indicador de lesión de la mucosa. Las biopsias revelan hiperemia, hemorragia, edema, adelgazamiento de la mucosa y ulceración del urotelio. Puede haber necrosis de la mucosa, músculo y arteriolas pequeñas y telangiectasia. La atipia puede ser predominante y a menudo se producen abundantes mitosis. Estos hallazgos son similares a los observados tras radioterapia (fuente: DeVita: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5ª ed., Copyright© 1997 Lippincott-Raven Publishers).

Eritema multiforme

El eritema multiforme a menudo afecta a la cavidad oral y con frecuencia es recurrente. Los hallazgos cutáneos clásicos son lesiones en escarapela distribuidas simétricamente por el tronco y las extremidades. Los estudios muestran que hasta un 70% de los pacientes desarrolla lesiones orales, que son extremadamente dolorosas y a menudo debilitantes. En más del 60% de los pacientes, los ataques siguieron a un episodio de infección por el virus del herpes simple (VHS). Para suprimir los brotes recurrentes de VHS y prevenir el eritema multiforme recurrente se puede usar aciclovir o uno de los agentes antivirales más nuevos. Las recomendaciones actuales para la supresión diaria de VHS son aciclovir (400 mg dos veces al día), famciclovir (250 mg dos veces al día) o alaciclovir (500 mg al día). Se deben usar unas dosis supresoras para pacientes que experimenten más de seis episodios al año de VHS o de eritema multiforme inducido por VHS.

Para tratar el eritema multiforme también se puede usar azatioprina (Imuran). Debe usarse en pacientes con afectación grave de la mucosa o en aquéllos en los que las lesiones siguen produciéndose a pesar de la supresión del VHS. En un estudio, 11 pacientes con enfermedad grave no respondieron a aciclovir, dapsona o a antipalúdicos, pero todos se curaron con azatioprina, de 100 a 150 mg al día. La respuesta dependió de la dosis y la afección recurrió cuando se suspendió la terapia. También se ha demostrado que la talidomida era eficaz para el eritema multiforme recurrente. (Fuente: J.L. Popovsky and C. Camisa, “New and emerging therapies for diseases of the oral cavity”, Dermatologic Clinics, 2000,18 (1), 113-125).

Esofagitis

La esofagitis es un efecto secundario de la radioterapia de tórax, en la que el esófago recibe una dosis de radiación significativa e inevitable.

Los efectos secundarios agudos que se producen durante el curso de la radioterapia son específicos de órgano y están relacionados con el esquema de fraccionamiento, la dosis total y el uso secuencial o concomitante de quimioterapia o de compuestos radiosensibilizadores. Normalmente se manifiestan durante la segunda o la tercera semana de tratamiento. Un problema significativo de la terapia combinada es el incremento de la toxicidad, que potencialmente puede superar a los beneficios de ambas modalidades.

La mayoría de los pacientes no desarrollan síntomas relacionados con la irradiación pulmonar hasta el final del tratamiento. Algunos pacientes refieren una tos seca no productiva secundaria al efecto de radiación sobre la tráquea o los bronquios. Esta reacción puede durar varias semanas tras la finalización del tratamiento. La radiación puede también inducir esofagitis aguda durante el curso de la terapia, que normalmente se produce durante la segunda y hasta la cuarta semanas de tratamiento, además de poco después de la finalización. La quimioterapia y los radiosensibilizadores parecen acelerar el inicio y la gravedad de los síntomas. Agentes tales como 5-fluorouracilo, doxorubicina, cisplatino y mitomicina potencian el efecto de la radiación con respecto al esófago. En general, la esofagitis aguda se resuelve poco después de la finalización de la radioterapia, y en pocos pacientes progresa a esofagitis crónica. La esofagitis se presenta con dificultades para tragar leves o graves que requieren modificación de la dieta y analgésicos no narcóticos o narcóticos, en función de la gravedad. (Fuente: DeVita: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5ª ed).

Cistitis intersticial

Sólo recientemente se ha reconocido que la cistitis intersticial (CI) es un problema de salud importante. Abarca una porción importante del complejo de la enfermedad de “vejiga urinaria dolorosa”, que incluye un gran grupo de pacientes urológicos con dolor pélvico y/o de la vejiga urinaria, síntomas de micción irritativa (deseo, frecuencia, nicturia, disuria) y cultivos de orina negativos. Las enfermedades de la vejiga urinaria dolorosa con una causa bien conocida incluyen cistitis por radiación, cistitis por ciclofosfamida, cistitis causada por microorganismos que no se detectan mediante metodología de cultivo de rutina y enfermedades sistémicas que afectan a la vejiga urinaria.

Un problema a la hora de definir la CI es que los síntomas son, en realidad, una exageración de las sensaciones normales. Los patrones de frecuencia urinaria se pueden relacionar con la ingesta de fluidos y con la edad, y la mayoría de las personas consideran la señal o el deseo de micción una sensación desagradable o dolorosa. Sin hallazgos patognomónicos en la exploración patológica, la CI es, verdaderamente, un diagnóstico de exclusión. Puede tener múltiples causas y representa una reacción frecuente final de la vejiga urinaria a diferentes tipos de agresiones. Por tanto, las cuestiones de definición son cruciales. Para entender el modo actual por el que se define la CI y cómo ha llegado a ser, es útil una mirada retrospectiva en el tiempo.

En 1987 había 43.500 (quizá hasta 90.000) casos de CI diagnosticados en Estados Unidos, aproximadamente dos veces la prevalencia en Finlandia observada por Oravisto 12 años antes. Es todavía más interesante el hecho de que mujeres con un diagnóstico realizado por urólogos elegidos de una muestra como que realmente tienen CI sólo representaron un 20% de los casos que se presentaron con síntomas (vejiga urinaria dolorosa crónica, orina estéril) que sugirieron esta enfermedad. Sobre la base de estos datos, de 250.000 a casi 500.000 pacientes en Estados Unidos podrían haber tenido CI en 1987, según las suposiciones usadas.

La mediana de la edad de inicio es de 40 años.

Hasta el 50% de los pacientes experimentan remisiones espontáneas, probablemente no relacionadas con el tratamiento, con una duración que varía de 1 a 80 meses (media de 8 meses).

Los pacientes con CI tienen una probabilidad de 10 a 12 veces mayor que los controles de relatar problemas de vejiga urinaria en la infancia.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico varió de 24 meses para los pacientes con un diagnóstico más reciente hasta 51 meses para los miembros de la Asociación de Cistitis Intersticial.

Tomando la cifra de prevalencia de 44.000, los costes de la asistencia médica crecientes relacionados con la CI en Estados Unidos fueron de 116,6 millones de \$ en 1987 y la producción económica perdida relacionada con la CI fue de 311,7 millones de \$.

El lavado intravesical con una de diversas preparaciones sigue siendo el tratamiento convencional frente al que se deben medir otros tratamientos. Un pilar fundamental del tratamiento de la CI es la instilación intravesical de DMSO. El DMSO es un producto de la industria de la pulpa de madera y un derivado de la lignina. Posee excepcionales propiedades de disolvente y se puede mezclar con libertad con agua, lípidos y agentes orgánicos. Entre las propiedades farmacológicas se incluyen penetración de la membrana, mayor absorción del fármaco, propiedades antiinflamatorias, propiedades analgésicas, disolución de colágeno, relajación muscular y liberación de histamina por los mastocitos. Los efectos *in vitro* sobre la función de la vejiga urinaria contrastan con sus efectos positivos *in vivo*. (Fuente: Walsh: Campbell's Urology, 7ª ed., Copyright© 1998 W. B. Saunders Company).

Mucositis

La mucositis oral es un problema significativo en pacientes en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Las estimaciones de la mucositis oral en el tratamiento del cáncer varían del 40% de aquéllos tratados con quimioterapia convencional al 76% de los pacientes con trasplante de médula ósea. Prácticamente todos los pacientes que reciben radioterapia en la cabeza y el cuello desarrollan complicaciones orales. La mucositis no sólo es dolorosa, sino también puede limitar la ingesta de nutrición adecuada y disminuir la disposición de los pacientes a continuar el tratamiento. La mucositis más grave con ulceración extensa puede requerir hospitalizaciones costosas con nutrición parenteral y narcóticos. La mucositis disminuye la calidad de vida y puede tener como resultado complicaciones clínicas graves. Una mucosa oral sana sirve para limpiar los microorganismos y proporciona una barrera química que limita la penetración de muchos compuestos en el epitelio. Una superficie mucosa que está dañada incrementa el riesgo de una infección secundaria y puede incluso resultar que sea un nido de infección sistémica. La mucositis puede tener como resultado la necesidad de reducir la dosis en los posteriores ciclos de quimioterapia o retrasar la radioterapia, que, en último caso, puede afectar a la respuesta del paciente a la terapia.

Normalmente, las células de la boca sufren una renovación rápida en un ciclo de 7 a 14 días. Tanto la quimioterapia como la radioterapia interfieren en la mitosis celular y reducen la capacidad de la mucosa oral para regenerarse. Entre los fármacos quimioterapéuticos contra el cáncer que producen estomatotoxicidad directa se incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y otros agentes sintéticos, tales como hidroxurea y procarbazona clorhidrato. Entre las secuelas típicas de estos agentes citotóxicos se incluyen hiperplasia epitelial, degeneración de colágeno y glandular, y displasia epitelial. La mucositis es un efecto secundario inevitable de la radiación. La gravedad de la mucositis depende del tipo de radiación ionizante, el volumen de tejido irradiado, la dosis al día y la dosis acumulativa. A medida que la mucositis se agrava se desarrollan pseudomembranas y ulceraciones. El mal estado de nutrición interfiere además en la regeneración de la mucosa a través de la disminución de la migración y la renovación celular.

Normalmente, la estomatotoxicidad directa se ve en 5 a 7 días después de la administración de quimioterapia o radioterapia. En el paciente no mielosuprimido, las lesiones orales se curan en un plazo de 2 a 3 semanas. La mucosa NOT es la más afectada. Los sitios más frecuentes incluyen la mucosa labial, bucal y del paladar blando, así como

el suelo de la boca y la superficie ventral de la lengua. En términos clínicos, la mucositis se presenta con múltiples síntomas complejos. Comienza con enrojecimiento asintomático y eritema y progresa a través de parches blancos descamativos elevados solitarios que son ligeramente dolorosos a la presión por contacto. Tras esto, se desarrollarán lesiones grandes pseudomembranosas dolorosas agudas con disfagia asociada y disminución de la ingesta oral. Histopatológicamente se observa edema de las interdigitaciones epiteliales ("rete pegs"), junto con cambios vasculares que demuestran un engrosamiento de la túnica íntima con una reducción concomitante del tamaño del lumen y destrucción de las fibras elásticas y musculares de las paredes de los vasos. La pérdida de las células epiteliales hacia la membrana basal expone el estroma del tejido conjuntivo subyacente con su invasión asociada, que, a medida que las lesiones de la mucosa aumentan de tamaño, contribuyen al dolor creciente. Las infecciones orales, que pueden deberse a bacterias, virus u organismos fúngicos, pueden además exacerbar la mucositis así como conducir a infecciones sistémicas. Si el paciente desarrolla mucositis grave y trombocitopenia, se puede producir hemorragia oral que es muy difícil de tratar.

Un sistema de graduación de la mucositis proporciona al médico la capacidad de evaluar la gravedad de la mucositis en términos tanto del dolor como de la capacidad del paciente para mantener una nutrición adecuada, de modo que se pueda construir un plan de tratamiento adecuado. Puede haber diferentes sistemas de graduación; la mayoría basados en dos o más parámetros clínicos, incluidos eritema, dolor y problemas con la alimentación. Un ejemplo de un sistema de graduación habitual es el propuesto por el National Cancer Institute, que usa una escala numérica del 0 al 4. el grado 0 significa ausencia de mucositis; el grado 1, el paciente presenta úlceras indoloras, eritema o inflamación leve; el grado 2, el paciente presenta eritema, edema o úlceras dolorosos, pero puede comer; el grado 3, el paciente presenta eritema, edema o úlceras dolorosos y no puede comer; y el grado 4, el paciente requiere soporte parenteral o enteral.

Es necesario un enfoque estandarizado para la prevención y el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia y radiación; por desgracia, la eficacia y la seguridad de la mayoría de las pautas no se ha establecido. Las medidas profilácticas normalmente empleadas para la prevención de la mucositis incluyen gluconato de clorhexidina (Peridex), enjuagues salinos, enjuagues con bicarbonato sódico, aciclovir, anfotericina y hielo. Las pautas normalmente usadas para el tratamiento de la mucositis y su dolor asociado incluyen un anestésico local, tal como lidocaína o Dyclone, Malos o Mylanta, difenhidramina (Benadryl), nistatina o sucralfato. Estos agentes se usan solos o en combinaciones diferentes de los medicamentos anteriores en forma de un colutorio. Otros agentes usados con menor frecuencia se incluyen caopectato, alopurinol, vitamina E, beta-caroteno, líquido Kamillosan, aspirina, antiprostaglandinas, prostaglandinas, MGI 209 (comercializado como Oratect Gel), nitrato de plata y antibióticos. Para aliviar el dolor se usan narcóticos orales y, en ocasiones, parenterales. Actualmente se está estudiando un método nuevo que utiliza capsaicina, para ayudar a aliviar el dolor. (Fuente: DeVita: Cancer. Principles and Practice of Oncology, 5th ed., Copyright© 1997 Lippincott-Raven Publishers).

35 *Liquen plano oral*

El liquen plano (LP) es un trastorno cutáneo idiopático frecuente, que afecta a aproximadamente al 2% de la población de adultos de EE.UU. Aunque su comportamiento sobre la piel es predecible y tratable usando corticosteroides tópicos, el liquen plano oral (LPO) tiene un curso clínico más variable y responde menos al tratamiento con corticosteroides tópicos. Existen múltiples presentaciones clínicas del LPO, y los trastornos en algunas de estas formas clínicas pueden parecerse a muchos otros tipos de lesiones orales. Además, algunos autores creen que ciertos tipos clínicos de LPO pueden tener una naturaleza premaligna. Se ha demostrado que varios fármacos, tópicos y sistémicos, inducen lesiones liquenoides a través de mecanismos antigénicos.

Incluso existen buenas pruebas de las que se deduce que la amalgama y la placa dental pueden actuar como antígenos para inducir LPO en algunos pacientes. La forma en placas del LPO se ve con más frecuencia en fumadores. Parece que afecta con más frecuencia a mujeres que a los varones. No todas las personas que desarrollan lesiones cutáneas desarrollan LPO al mismo tiempo y viceversa. Los pacientes que desarrollan lesiones cutáneas únicamente por lo general están libres de su LP en aproximadamente 18 meses; no obstante, los pacientes con LPO pueden presentar las lesiones durante hasta 20 años. Por tanto, las estrategias de tratamiento para el paciente con LPO son marcadamente diferentes de las que se usan para su homólogo en la superficie de la piel.

La presentación oral más frecuente de LP es la forma reticular. Estas lesiones aparecen en forma de estriaciones elevadas, blancas y lineales que a menudo se entrelazan en lo que se denomina estrías de Wickman. Estas estriaciones son casi patognomónicas del trastorno. Debe observarse que estas lesiones lineales también acompañan a la forma erosiva del LPO y se producen en la periferia del área erosionada. Esta es una significativa pista diagnóstica en la evaluación del tipo erosivo. Normalmente, la forma reticular se observa en la mucosa bucal, a menudo de forma bilateral. Varios autores han observado que, en muchos casos, estas lesiones son adyacentes a las restauraciones con amalgama de oro o de plata. Las lesiones son asintomáticas.

La forma ampollosa del LPO es poco frecuente, quizá porque la cavidad oral es una región muy activa. Probablemente, las funciones de masticación, deglución y habla no permitan que la ampolla permanezca intacta mucho tiempo. El tamaño de estas lesiones es variable, de unos pocos milímetros a varios centímetros. El tipo en placa del LPO aparece en forma de una leucoplaquia no descrita que necesita una biopsia si no se pueden establecer otros diagnósticos para la lesión. Estas lesiones aparecen en forma de múltiples placas blancas difusas y elevadas sobre la mucosa bucal y la lengua. Silverman y col. han determinado que los pacientes con esta forma de LP tienden a ser fumadores. Esto puede colocarlos en riesgo de transformación a displasia o a cambios carcinomatosos.

La forma atrófica del LPO puede verse de forma concomitante con las formas erosiva o reticular. Con frecuencia este es el tipo de LPO observado en la encía de pacientes, normalmente denominada gingivitis descamativa. Estas lesiones son sintomáticas. El paciente puede quejarse de ardor y dolor al lavarse los dientes. Dado que se ha implicado a la placa dental como un posible antígeno, el paciente deberá acudir a un dentista para mantenimiento profesional tras el tratamiento inicial de las lesiones con corticosteroides.

El LP erosivo es la forma más dolorosa de LPO. Como se ha indicado anteriormente, estas erosiones se observan con frecuencia con la forma reticular adyacente al área. Las formas atrófica y de placa se pueden observar con menor frecuencia. El LP erosivo puede parecerse al cáncer oral, al eritema multiforme, al lupus eritematoso y a la candidiasis. Muchos fármacos pueden producir lesiones que pueden parecer clínicamente LP erosivo. (Fuente: D.A. Miles and M.M. Howard, "Disorders affecting the oral cavity: Diagnosis and management of oral lichen planus", *Dermatologic Clinics*, 1996,14(2), 281-290).

Pénfigo

El pénfigo es una rara enfermedad ampollosa autoinmunitaria. De las diversas formas de pénfigo, el pénfigo vulgar y el pénfigo paraneoplásico afectan a la mucosa oral con regularidad. Las dianas antigénicas en el pénfigo son componentes del desmosoma. La unión de autoanticuerpos a estas proteínas antigénicas, desmogleínas y desmoplaquinas, conduce a la disolución de la adhesión intercelular con la resultante formación de ampollas. La actividad de la enfermedad se correlaciona con títulos de anticuerpos frente al pénfigo, que pueden detectarse en el suero de pacientes con la enfermedad mediante pruebas de inmunofluorescencia indirecta.

A menudo, el pénfigo era una enfermedad mortal antes del uso de corticosteroides sistémicos. Tiene un curso crónico y el control de la enfermedad se dificulta con los brotes posteriores. La base del tratamiento es la inmunosupresión para disminuir la síntesis de anticuerpos. Se pueden producir recaídas cuando se reducen gradualmente los fármacos inmunosupresores. El pénfigo paraneoplásico sigue siendo una enfermedad muy difícil de tratar y continúa teniendo índices de mortalidad muy elevados.

Históricamente, el tratamiento del pénfigo se inició con dosis muy elevadas de prednisona. Se ha probado que esta dosis inicial elevada tiene tantos efectos adversos que en un estudio precoz el 8% de los pacientes murió por complicaciones del tratamiento (principalmente infecciones), en lugar de por pénfigo. Los autores recomiendan que se trate el pénfigo inicialmente con prednisona, de 60 a 80 mg al día, y, en general, con no más de 100 mg al día. En los estudios se ha demostrado que esta dosis es, normalmente, tan eficaz como las dosis superiores. Si no hay respuesta pero el paciente permanece estable, los autores recomiendan añadir un segundo agente inmunosupresor en lugar de incrementar la dosis de esteroides. Aunque no existen buenos estudios controlados que avalen esta práctica, también se está siguiendo en el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos para disminuir la morbilidad de los corticosteroides. En pacientes en los que la enfermedad se debe controlar con rapidez, pueden ser necesarias dosis más elevadas de prednisona para estabilizar al paciente.

Se ha conseguido un tratamiento satisfactorio con prednisona en combinación con azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, dapsona y tiomalato sódico de oro.

Fleischli y col. informan sobre el tratamiento satisfactorio del pénfigo vulgar con pulsos de ciclofosfamida intravenosa. Seis de nueve pacientes respondieron a la terapia, y dos alcanzaron la remisión de las lesiones cutáneas. Un paciente pudo suspender la prednisona por completo. Dos pacientes murieron de complicaciones cardíacas a pesar de la mejora de la enfermedad cutánea. Un paciente desarrolló sepsis que se trató con éxito con antibióticos intravenosos. Los investigadores concluyeron que los pulsos de ciclofosfamida pueden ser un tratamiento auxiliar útil para la enfermedad recalcitrante. Es menos probable que se produzcan efectos secundarios a largo plazo tales como neoplasias malignas secundarias por este tratamiento que por la ciclofosfamida administrada por vía oral a causa de las menores dosis acumuladas. La ciclofosfamida administrada por vía intravenosa debe reservarse para pacientes con enfermedad recalcitrante grave por las complicaciones graves que se pueden producir durante la terapia. (Fuente: J.L. Popovsky and C. Camisa, "New and emerging therapies for diseases of the oral cavity", *Dermatologic Clinics*, 2000,18-(1), 113-125.)

Proctitis por radiación

Se producen complicaciones agudas de la radiación pélvica con distintos cursos clínicos y manifestaciones patológicas. La complicación seria más frecuente de la radiación pélvica es el daño que se produce en el intestino delgado, que incluye trombocitopenia, leucopenia, disuria y efectos sobre el intestino delgado (diarrea, calambres abdominales e incremento de la frecuencia intestinal) y el intestino grueso (proctitis aguda, tenesmo, secreción sanguinolenta y/o mucosa). Normalmente, la sigmoidoscopia realizada durante el tratamiento revela una mucosa rectal inflamada, edematosa y friable compatible con proctitis aguda por radiación. Estos síntomas normalmente son transitorios y se resuelven en unas pocas semanas tras la finalización de radioterapia. Parecen ser una función del ritmo de la dosis y del tamaño de la fracción en lugar de la dosis total. Principalmente, el mecanismo es la depleción de las células en división activa en lo que, de otro modo, es un sistema de renovación celular estable. En el intestino delgado, la pérdida de las células de la mucosa tiene como resultado malabsorción de varias sustancias, incluidas grasas, hidratos de carbono, proteínas y sales biliares. El tratamiento de las complicaciones relacionadas con el intestino normalmente implica el uso de difenoxilato y/o narcóticos. Normalmente, la mucosa intestinal se recupera en 1 a 3 meses después

de la finalización de la radiación. (Fuente: DeVita: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5ª ed., Copyright© 1997 Lippincott-Raven Publishers).

Colitis ulcerosa

Las enfermedades intestinales inflamatorias (EII), incluidas colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal. Son diagnosticadas por un grupo de características clínicas, endoscópicas e histológicas, pero ningún hallazgo por sí solo es absolutamente diagnóstico de una enfermedad o de otra. Además, algunos pacientes presentan un cuadro clínico que cae entre las dos enfermedades y se dice que presentan colitis indeterminada.

La respuesta inflamatoria en la colitis ulcerosa está considerablemente confinada a la mucosa y la submucosa, pero en la enfermedad de Crohn la inflamación se extiende a través de la pared intestinal de la mucosa a la serosa. La colitis ulcerosa está confinada al colon y la colectomía es un procedimiento curativo. En contraste con ello, la enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque normalmente los más afectados son el intestino delgado distal y el colon. La resección del segmento inflamado no es curativa en la enfermedad de Crohn y es probable que la inflamación recurra.

En la colitis ulcerosa, la inflamación comienza en el recto, se extiende proximalmente una cierta distancia y, después, se detiene bruscamente, con una clara demarcación entre la mucosa afectada y no afectada. En la enfermedad leve, existen erosiones superficiales, mientras que en la enfermedad más grave las úlceras pueden ser grandes pero superficiales, y sólo penetran en la muscularis mucosa cuando la enfermedad es muy grave. Puede haber pólipos o pseudopólipos inflamatorios. La mayoría de los hallazgos patológicos en la colitis ulcerosa están limitados a la mucosa y la submucosa; la muscularis propia se ve afectada únicamente en la enfermedad fulminante. La colitis ulcerosa activa está marcada por neutrófilos en la mucosa y la submucosa y grupos de neutrófilos en las luces de las criptas (abscesos en las criptas). Se produce depleción de moco, edema mucoso y congestión vascular con hemorragia focal. Además de los signos de actividad aguda, también hay signos de cronicidad, con agregados linfoides, células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos en la lámina propia.

El síntoma dominante en la colitis ulcerosa es la diarrea, que normalmente está asociada con sangre en las heces. Los movimientos intestinales son frecuentes pero de pequeño volumen, como resultado de irritabilidad del recto inflamado. El tenesmo y la incontinencia fecal pueden limitar la capacidad del paciente para funcionar en sociedad. Entre otros síntomas se incluyen fiebre y dolor, que puede ser en el cuadrante inferior o en el recto. Las características sistémicas, fiebre, malestar y pérdida de peso, son más frecuentes si afecta a todo o a la mayor parte del colon, y pueden tener un efecto mayor que la diarrea sobre la capacidad del paciente para funcionar. Algunos pacientes, especialmente ancianos, se quejan de estreñimiento en lugar de diarrea, porque el espasmo rectal impide el paso de las heces. El ataque inicial de la colitis ulcerosa puede ser fulminante, con diarrea sanguinolenta, aunque con más frecuencia la enfermedad comienza de forma indolente, con diarrea sin sangre que progresa a diarrea sanguinolenta. La colitis ulcerosa se puede presentar inicialmente con cualquier medida de afectación anatómica, desde enfermedad confinada al recto hasta pancolitis. Con mayor frecuencia, la colitis ulcerosa sigue un curso intermitente crónico con periodos prolongados de quiescencia intercalados con ataques agudos que duran de semanas a meses; no obstante, un porcentaje significativo de pacientes sufren un curso continuo crónico. (Fuente: Goldman: Cecil Textbook of Medicine, 21ª Ed).

En las enfermedades y trastornos enumerados en lo que antecede, no hay opciones terapéuticas adecuadas o los tratamientos, aunque demuestren tener éxito, pueden conducir al desarrollo de efectos secundarios adversos significativos.

El documento WO 00/50078 describe el uso de carbopol como mucoadherente en una formulación para la vacunación contra la gripe. La composición descrita comprende una vacuna contra la gripe como el componente farmacéuticamente activo.

El documento WO 99/63986 describe composiciones líquidas para el tratamiento de la esofagitis que contienen carbopol 974P como agente mucoadherente, alginato como un potenciador de la viscosidad y compuestos, tales como antiácido y resiniferatoxina, como ingredientes farmacéuticamente activos.

El documento GB-A-1593097 describe el uso de hidrogeles líquidos que contienen carbopol 974P como agente mucoadherente, un potenciador de la viscosidad y un componente farmacéuticamente activo para el tratamiento de úlceras aftosas, enfermedad de Behcet y enfermedad intestinal inflamatoria.

El documento WO 96/09829 describe el uso de composiciones viscosas que contienen carbopol y anestésicos locales o inmunosupresores para tratar la enfermedad de Behcet o el liquen plano.

El documento 98/01112 describe el uso de carbopol 934P que contienen hidrogeles líquidos para el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria distal, en particular la colitis ulcerosa.

El documento EP 765664 describe el uso de composiciones líquidas que contienen hidroxialquilcelulosa, carboximetilcelulosa o carboxipolimetileno como mucoadherentes, un potenciador de la viscosidad y mesalazina para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

El documento US 6.166.044 describe el uso de composiciones líquidas que contienen carbopol 974P como agente mucoadherente, goma xantana como potenciador de la viscosidad y nicotina para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

El documento US 6.071.959 describe el uso de composiciones líquidas que contienen carbopol 974P como agente mucoadherente y anestésicos locales para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar formulaciones líquidas viscosas mucoadherentes para usar para el tratamiento de los trastornos mucocutáneos orales. La formulación se usa sin uno o más agentes farmacéuticos activos. Estas formulaciones son especialmente beneficiosas en enfermedades y afecciones en las que una amplia área de la superficie de la mucosa requiere tratamiento, pero las formulaciones también se pueden usar en el tratamiento de áreas pequeñas de la superficie de la mucosa.

Con el fin de tratar los trastornos mucocutáneos con eficacia, se prefiere que la lesión esté en contacto con el líquido, la formulación mucoadherente, durante el periodo de tiempo requerido para obtener beneficios. Para otorgar tal beneficio, esta invención describe formulaciones líquidas mucoadherentes viscosas que no contienen uno o más ingredientes farmacéuticamente activos. El líquido se puede aplicar fácilmente en la región afectada de la mucosa mediante procedimientos conocidos en la técnica, mientras que la elevada viscosidad y la mucoadhesión harán que el líquido permanezca en contacto con la lesión durante periodos prolongados. Las formulaciones de la presente invención se pueden aplicar para tratar las lesiones mucocutáneas en varios compartimentos del cuerpo, incluidos, entre otros, la cavidad oral, la cavidad nasal, el esófago, el recto, la vejiga urinaria y la vagina.

Resumen de la invención

La presente invención implica una composición para usar en el tratamiento de los trastornos mucocutáneos orales. Esta composición líquida de la presente invención comprende uno o más mucoadherentes en una solución acuosa que exhibe un comportamiento pseudoplástico y tiene una viscosidad de cizalladura cero de $100 \cdot 10^{-3}$ Pa.s (100 centipoises) a $20.000 \cdot 10^{-3}$ Pa.s (20.000 centipoises) y sin ingrediente farmacéutico activo conocido. El mucoadherente en la composición líquida de la presente invención en una forma de realización es un polímero lineal o reticulado. Este polímero será, por ejemplo, un ácido poliacrílico lineal o reticulado, carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, sulfato de dextrano, sulfato de dermatán, un polímero vinílico hidrosoluble, o quitosano. En la composición de la presente invención, un mucoadherente está, generalmente, en una concentración entre 0,1% p/p y aproximadamente 3,0% p/p. En una forma de realización preferida, el mucoadherente de la presente invención es un carbopol, lo más preferentemente Carbopol 971P. Hay muchos agentes utilizables inductores de viscosidad e incluyen agar, bentonita, glicerina, providona, caolín y tragacanto. Preferentemente, la composición de la presente invención está a un pH entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 8,5. La composición exhibe propiedades pseudoplásticas tal y como se define en otra parte de la presente memoria descriptiva.

Entre los trastornos mucocutáneos tratables mediante el uso de las composiciones de la presente invención se encuentran: mucositis, enfermedad de Bechet, úlcera aftosa, penfigoide ampolloso, eritema multiforme, esofagitis, liquen plano oral o pénfigo. La formulación de la presente invención posee un comportamiento pseudoplástico, que proporciona una reducida viscosidad durante la aplicación, lo que permite al líquido cubrir la mucosa con más facilidad, y mayor viscosidad del líquido cuando se coloca sobre un área mucocutánea.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra el comportamiento reológico de la formulación.

La Fig. 2 muestra el beneficio de un líquido pseudoplástico.

Descripción detallada de la invención

La presente invención describe formulaciones líquidas para usar en el tratamiento de trastornos de las membranas mucosas orales en seres humanos y animales. Las formulaciones líquidas de la presente invención son idealmente adecuadas para tratar enfermedades y trastornos que afectan a una amplia área de la superficie mucosa oral, pero también proporcionan la oportunidad de tratar lesiones pequeñas y localizadas en la cavidad oral. Las enfermedades inflamatorias, erosivas y/o ulcerosas que pueden tratarse mediante aplicación tópica de las composiciones descritas en esta patente incluyen, entre otras, úlceras aftosas, síndrome de Behçet, penfigoide ampolloso, eritema multiforme, esofagitis, mucositis, liquen plano oral y pénfigo. En afecciones tales como úlceras aftosas y mucositis, cuando se puede predecir el inicio de la afección inflamatoria, erosiva y/o ulcerosa (por ejemplo mediante sensaciones prodrómicas en el caso de las úlceras aftosas, y mediante el inicio de quimioterapia y/o radioterapia en el tratamiento del cáncer), las composiciones de esta invención podrían aplicarse antes de la formación de las lesiones, o al comienzo de la terapia, para prevenir o retrasar el inicio de las lesiones inflamatorias, erosivas y/o ulcerosas. De acuerdo con la invención, un agente mucoprotector es un mucoadherente solo.

Como se describirá más adelante en la sección de los ejemplos, una de las soluciones viscosas mucoadherentes de la presente invención, una formulación constituida completamente por excipientes farmacéuticamente aceptados, demostraron un resultado sorprendente en un estudio clínico. Este estudio examinó el grado de mucositis en pacientes tratados con radioterapia para cáncer de cabeza y cuello. La media y la mediana de las puntuaciones de mucositis

para pacientes que se enjuagan seis veces al día con una de las soluciones mucoadherentes viscosas de la presente invención durante la radioterapia (6-7 semanas), con o sin quimioterapia concomitante, fueron mucho menores que las puntuaciones para pacientes que no usaron este colutorio.

5 En la actualidad no existe una explicación completa de por qué las soluciones mucoadherentes viscosas de la presente invención sin un ingrediente farmacéutico activo conocido deberían proporcionar tal beneficio a los pacientes. Las siguientes se consideran posibilidades viables, pero esta invención no debe considerarse como limitantes de una cualquiera de estas posibilidades.

10 Una solución viscosa mucoadherente proporciona una capa sobre la superficie de la mucosa durante un periodo prolongado de tiempo y esto puede tener un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto hidratante o de barrera, de modo que limita el daño causado por la enfermedad en la superficie de la mucosa o las lesiones de la radiación ionizante y/o los agentes quimioterapéuticos. Por tanto, se ha considerado que podría esperarse que cualquier solución acuosa que esté formulada con excipientes no tóxicos y no irritantes y que proporcione una solución que sea tanto viscosa como
15 mucoadherente proporcione un beneficio a los pacientes que sufren una enfermedad o trastorno de la mucosa.

Se sabe que los polímeros y oligómeros de carbohidratos polianiónicos pueden tener un efecto beneficioso en el tratamiento de trastornos mucosos. Por ejemplo, se sabe que el polisulfato de pentosano y el ácido hialurónico proporcionan beneficios a los pacientes con cistitis intersticial (Morales A, *et al*, Treatment of refractory interstitial cystitis, Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1996; 7 (4): 215-20). Es bastante posible que otros compuestos polianiónicos y policationicos, que sean carbohidratos, de origen natural o sintéticos, también pueden proporcionar beneficios en la prevención y el tratamiento de trastornos de la mucosa. Polímeros polianiónicos lineales y parcialmente reticulados están incluidos en la formulación usada en el producto que demuestra tener beneficios en el estudio clínico de mucositis descrito en los ejemplos.

25 Otros componentes de la formulación usados en el estudio clínico, alcohol bencílico, ácido cítrico, glicerina, polisorbato 60 y sacarina, solos o combinados entre sí y/ los demás excipientes de la formulación pueden tener un efecto beneficioso. Otros conservantes, humectantes, agentes emulsionantes, antioxidantes, agentes antimicrobianos, agentes solubilizantes y otros excipientes conocidos en la técnica en la formulación de productos farmacéuticos líquidos, solos o en combinación, también puede proporcionar, o potenciar, las propiedades beneficiosas sobre las superficies mucosas cuando estén formulados para proporcionar una solución viscosa mucoadherente.

La presente invención implica un hallazgo de que no la viscosidad elevada ni la mucoadhesión por sí solas confieren propiedades ideales. Un líquido viscoso pero no mucoadherente no se mantendrá en su lugar sobre la superficie
35 mucosa. En vez de ello, una solución no mucoadherente se perderá fácilmente del punto de aplicación, por ejemplo por influencia de la gravedad y/o mediante movimientos naturales de la membrana y las estructuras de alrededor, y/o por el flujo de las secreciones naturales. En una formulación líquida acuosa que sea mucoadherente pero que tenga una viscosidad baja, sólo una capa fina del líquido que sea adyacente a la mucosa se podrá mantener en su lugar, pero la gran parte del líquido podría rápidamente fluir desde el punto de la aplicación por influencia de la gravedad y/o eliminarse fácilmente por acción de las secreciones naturales de las membranas mucosas. En una formulación líquida viscosa mucoadherente, el líquido se adherirá a la mucosa, mientras que la elevada viscosidad del líquido reducirá el ritmo de eliminación de la mayor parte del líquido del punto de aplicación. En algunos casos, un mucoadherente de baja viscosidad puede proporcionar un tratamiento eficaz. Un agente mucoadherente puede, por sí mismo, ser un inductor de viscosidad y, por tanto, servir a dos propósitos. Con el término "inductor de viscosidad" se quiere decir
45 potenciación de la capa mucoadherente acuosa que se adhiere a las áreas de la mucosa.

Para la mayoría de los líquidos, la viscosidad permanece constante en una amplia gama de velocidades de cizalladura. Este fenómeno se conoce como viscosidad Newtoniana y los líquidos que exhiben esta propiedad se denominan líquidos Newtonianos. Los líquidos en los que la viscosidad varía con la velocidad de cizalladura se denominan no Newtonianos. Hay varios perfiles no Newtonianos conocidos. Uno de estos perfiles se denomina pseudoplástico y los
50 líquidos que entran dentro de esta categoría demuestran una disminución de la viscosidad a medida que aumenta la velocidad de cizalladura. Las formulaciones de la presente invención son pseudoplásticas y muestran una disminución de la viscosidad a velocidades de cizalladura bajas. La pseudoplasticidad beneficia a la aplicación de las formulaciones de la presente invención en virtud del hecho de que la aplicación de cizalladura (por ejemplo, agitando el líquido en la boca) reduce la viscosidad de modo que permite que el líquido fluya y recubra la superficie de la mucosa con más facilidad. Una vez que se interrumpen las fuerzas de cizalladura, la viscosidad del líquido aumenta, según se requiera (en combinación con la mucoadhesión) para una prolongada unión a la superficie de la mucosa.

Las formulaciones de la presente invención son líquidos viscosos, de flujo libre (es decir, no son geles) que son pseudoplásticos. La capacidad para fluir con libertad es deseable con el fin de recubrir fácilmente bien una región seleccionada o bien una zona amplia de la membrana mucosa afectada, y de recubrir las membranas mucosas no accesibles con facilidad a la simple aplicación. Las soluciones de la presente invención tendrán viscosidades de cizalladura cero en el intervalo de 0,1-2 Pa.s.

65 Las formulaciones líquidas estables, viscosas y mucoadherentes de la presente invención se pueden aplicar a las membranas mucosas orales para el tratamiento de trastornos o enfermedades de estas membranas.

Para usar en el tratamiento de trastornos y enfermedades de la cavidad oral, las formulaciones líquidas estables, viscosas y mucoadherentes preferidas de la presente invención se pueden tomar por boca y distribuir por toda la cavidad oral mediante acción de agitación o mediante la adopción por el paciente de un lento movimiento circular con la cabeza. El exceso de solución puede tragarse o expulsarse.

Los expertos en la técnica conocen otros procedimientos para aplicar las formulaciones líquidas estables, viscosas y mucoadherentes de la presente invención en los tejidos mucosos orales.

Además de los requisitos preferidos de mucoadhesión y viscosidad tal y como se ha descrito en lo que antecede, es importante para usar la formulación para el tratamiento de enfermedades y trastornos de la mucosa que la solución líquida sea estable, de modo que se pueda almacenar a temperaturas ambientes durante muchos meses o años, incluso cuando se someta a breves periodos de temperaturas elevadas o reducidas, sin que se produzca degradación física o química de la formulación. Normalmente, es deseable formular el producto sin usar ningún disolvente orgánico, cuya presencia podría irritar las lesiones de la mucosa que se estén tratando. Además, es deseable formular la solución mucoadherente viscosa usando únicamente excipientes aceptados como seguros por todas las principales autoridades farmacéuticas reguladoras.

La siguiente lista proporciona ejemplos de componentes de las formulaciones mucoadherentes, viscosas y estables de la presente invención:

Un polímero policationico o polianiónico lineal o reticulado del que se pueda ya saber, o no, que proporciona mucoadhesión. Tales polímeros incluyen (entre otros) ácido poliacrílico, un homopolímero reticulado basado en ácido acrílico, un copolímero reticulado basado en ácido acrílico, carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, sulfato de dextrano, sulfato de dermatán y ácido hialurónico. Otros polímeros mucoadherentes son bien conocidos para los expertos en la técnica. Las formulaciones mucoadherentes viscosas de la presente invención pueden contener un único componente mucoadherente, o mezclas de los mismos. Los polímeros mucoadherentes preferidos son homopolímeros y copolímeros reticulados con base de ácido acrílico, especialmente los polímeros Carbopol y Noveon suministrados por B. F. Goodrich; el más preferido es Carbopol 971P.

La potenciación de la viscosidad es proporcionada por uno o más de los polímeros mucoadherentes mencionados en lo que antecede, solos o en combinación con agar, bentonita, glicerina, povidona, caolín y/o tragacanto. El más preferido es Carbopol 971P en combinación con glicerina.

El pH de la solución se ajusta al pH deseado final con cualquiera de los ácidos o bases farmacéuticamente aceptados. Los más preferidos son hidróxido sódico o potásico, ácido fosfórico o ácido cítrico. Se prefiere un pH final de 6,5 a 8,5.

Para prevenir el crecimiento microbiano en la formulación durante el almacenamiento, es deseable incluir un conservante. Entre los conservantes conocidos en la técnica se incluyen alcohol bencílico, sales benzoato, fenoxietanol, metilparabén y propilparabén. El alcohol bencílico es el conservante más preferido.

Es deseable un humectante para proporcionar a las aplicaciones orales una sensación agradable en la boca. Entre los humectantes conocidos en la técnica se incluyen colesterol, ácidos grasos, glicerina, ácido láurico, estearato magnésico, pentaeritritol y propilenglicol. Se prefiere la glicerina.

Podría ser necesario un agente emulsionante para, por ejemplo, garantizar la completa disolución de todos los excipientes, especialmente los componentes hidrófobos tales como alcohol bencílico. En la técnica se conocen muchos emulsionantes. El emulsionante preferido es polisorbato 60.

Para las aplicaciones orales puede ser deseable añadir un agente aromatizante y/o edulcorante farmacéuticamente aceptable. Compuestos tales como sacarina, glicerina, jarabe simple y sorbitol son útiles entre los edulcorantes. Se prefiere sacarina.

Puede ser deseable incluir otros ingredientes; por ejemplo un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, un agente tampón, un antioxidante, un agente antimicrobiano y/o un agente colorante. La formulación exacta de los ingredientes anteriores, y el procedimiento de fabricación, serán evidentes para los expertos en la técnica. Una serie de textos proporcionan ayuda en el diseño y fabricación de formulaciones farmacéuticas, incluidos Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company Co., Easton, PA, y Pharmaceutical dosage forms and drug delivery, Ansel y col., 1995, William y Wilkins, Malvern, PA.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de composición mucoadherente, acuosa, viscosa

Se formuló una solución acuosa, mucoadherente, viscosa mediante la adición a agua de Carbopol® 971P NF usando un aparato de mezcla adecuado (mezclador Master Servodyne® con pala alta de elevación con rotación a 200-

300 rpm), dando una solución transparente. Se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico con agitación, dando un gel transparente. Con agitación, se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico, ácido cítrico, sacarina sódica, ácido fosfórico y glicerina dando una solución transparente. Con agitación se añadió una solución de alcohol bencílico y polisorbato 60 dando una solución transparente. El pH se ajustó a 7,0-7,8 con una solución acuosa de ácido fosfórico.

El producto resultante se mezcló además durante 30 minutos.

La formulación del producto se expone más adelante en la Tabla 1:

TABLA 1

Ingredientes	Porcentaje en peso
Agua purificada	90,68
Hidróxido potásico al 10%	aprox. 4,6
Alcohol bencílico	1,50
Polisorbato 60	0,05
Carbopol® 971P	0,35
Ácido fosfórico 0,5%	aprox., 5,7
Ácido cítrico	0,05
Sacarina sódica	0,40
Glicerina	5,00
Sabor a naranja natural	0,05

Ejemplo 2

Estudio de reología

Se usó un viscosímetro de Brookfield para determinar el comportamiento reológico del colutorio a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Se generó un reograma incrementando de forma progresiva las RPM, de 0,3 a 60 RPM (curva superior) registrando el% de par tras cada lectura estabilizada. A la curva superior le siguió de inmediato una curva inferior, de 60 RPM a 0,3 RPM. Se calcula la viscosidad a cada RPM y, a continuación, se determina la tensión mediante multiplicación de la viscosidad por las RPM. El perfil reológico se generó mediante la representación gráfica de la tensión (p. ej. F/A) en el eje x y las RPM (p. ej., la velocidad de cizalladura) en el eje y, y este resultado se presenta en la figura 5.

El colutorio es claramente pseudoplástico, aunque no presente ninguna histéresis. Este sistema de dilución por corte tiene una viscosidad aparente que supera los 10 Pa.s a la velocidad de cizalladura menor, pero desciende a aproximadamente 0,322 Pa.s a 60 RPM, la velocidad de cizalladura más elevada empleada.

Ejemplo 3

Estudio clínico

Se realizó un estudio clínico en pacientes de 18 años de edad o mayores con un diagnóstico documentado histológicamente de cáncer de cabeza y cuello y un KPS de al menos 60%, que recibieron una dosis de radiación de al menos 60 Gy en 6-7 semanas con campos de radiación que incluyen al menos un 40% de la mucosa oral. Los pacientes que estaban recibiendo quimioterapia concomitante también se incluyeron en el estudio. Los pacientes se enjuagaron usando la solución del ejemplo 1 6 veces al día (5 ml cada vez) durante todo el tratamiento de radiación (6-7 semanas), comenzando el primer día de radioterapia. Una medición objetiva del grado de mucositis (la "Escala de Sonis", descrita en Cancer, 1999, 85(10) 2103-13) se realizó tres veces a la semana durante el estudio. En la tabla 3 se muestra la media y la mediana de las puntuaciones de los pacientes los días 14, 28 y 39. Estos datos se obtuvieron de 12 sujetos. Se proporcionan datos históricos (puntuaciones de mucositis en la escala de Sonis para una población similar de pacientes, 17 pacientes en total, sometidos a un tratamiento similar para el cáncer de cabeza y cuello) para comparación.

TABLA 3

Mediana			
	Día 14	Día 28	Día 39
Sin tratamiento	0,88	1,50	1,70
Enjuague (ejemplo 1)	0,87	0,44	0,39
Media			
	Día 14	Día 28	Día 39
Sin tratamiento	1,01	1,50	1,62
Enjuague (ejemplo 1)	0,44	0,81	0,85

Estos resultados claramente muestran los efectos mucoprotectores.

Una conclusión en este documento es que el vehículo del colutorio estimula la cicatrización de las llagas en la cavidad oral debido al depósito de un polímero bioadhesivo (es decir, Carbopol 971P) y la acción protectora resultante. La secuencia de las etapas asociadas con este procedimiento y algunas características importantes del producto se representan en la figura 6.

Cuando el vehículoseudoplástico de dilución por corte circula mecánicamente dentro de la cavidad oral durante el proceso de enjuagado, la viscosidad disminuye. Esto permite la distribución eficaz del líquido y debido a que es de naturaleza acuosa con una elevada energía superficial, se mezcla fácilmente con el fluido endógeno en la superficie del tejido. En la medida en la que una interacción polímero-sustrato es importante para la cicatrización, la baja viscosidad permite la difusión del polímero bioadhesivo a la superficie del tejido. Cuando la agitación mecánica cesa, existe un rápido incremento de la viscosidad, lo que esencialmente crea un gel protector. Este gel proporciona protección física del contacto directo con irritantes. Asimismo, el Carbopol 971P tiene una microviscosidad esencialmente igual a su macroviscosidad y ello impide la difusión o el movimiento de moléculas pequeñas o microorganismos a través del gel hacia la superficie del tejido.

Para que el sistema vehicular del colutorio sea lo más eficaz, el siguiente sistema necesita poseer las características siguientes:

Comportamientoseudoplástico no tixotrópico

Viscosidad inicial adecuada del colutorio en condiciones de agitación en la boca

Viscosidad diluida adecuada en condiciones de agitación en la boca

Viscosidad diluida adecuada sin agitación en la boca

Asimismo, la estructura de gel resultante puede ser importante o el presente producto es, de hecho, eficaz en la estimulación de la cicatrización, posee un favorable, y quizás único, conjunto de estas características.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición líquida para usar en el tratamiento de un trastorno mucocutáneo oral, que comprende uno o más mucoadherentes en una solución acuosa que exhibe comportamiento pseudoplástico y tiene una viscosidad de cizalladura cero de $100 \cdot 10^{-3}$ Pa.s (100 centipoises) a $20.000 \cdot 10^{-3}$ Pa.s (20.000 centipoises) y sin un ingrediente farmacéutico activo conocido.
- 10 2. La composición líquida de la reivindicación 1, en la que el mucoadherente consta de uno o más polímeros lineales o reticulados seleccionados del grupo compuesto por ácido poliacrílico, Carbopol®, carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, sulfato de dextrano, sulfato de dermatán, quitosano y polímero vinílico hidrosoluble.
- 15 3. La composición líquida de la reivindicación 2, en la que el mucoadherente es un Carbopol®.
4. La composición líquida de la reivindicación 3, en la que el Carbopol® es Carbopol 971P®.
5. La composición líquida de la reivindicación 1, que además comprende uno o más agente(s) inductores de viscosidad.
- 20 6. La composición líquida de la reivindicación 5, en la que el agente o agentes inductores de viscosidad se seleccionan del grupo compuesto por agar, bentonita, glicerina, povidona, caolín y tragacanto.
7. La composición líquida de la reivindicación 1, en la que el trastorno mucocutáneo es mucositis, enfermedad de Behcet, úlcera aftosa, penfigoide ampoloso, eritema multiforme, esofagitis, liquen plano oral o pénfigo.
- 25 8. La composición líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el mucoadherente está en una concentración entre 0,1% p/p y aproximadamente 3,0% p/p.

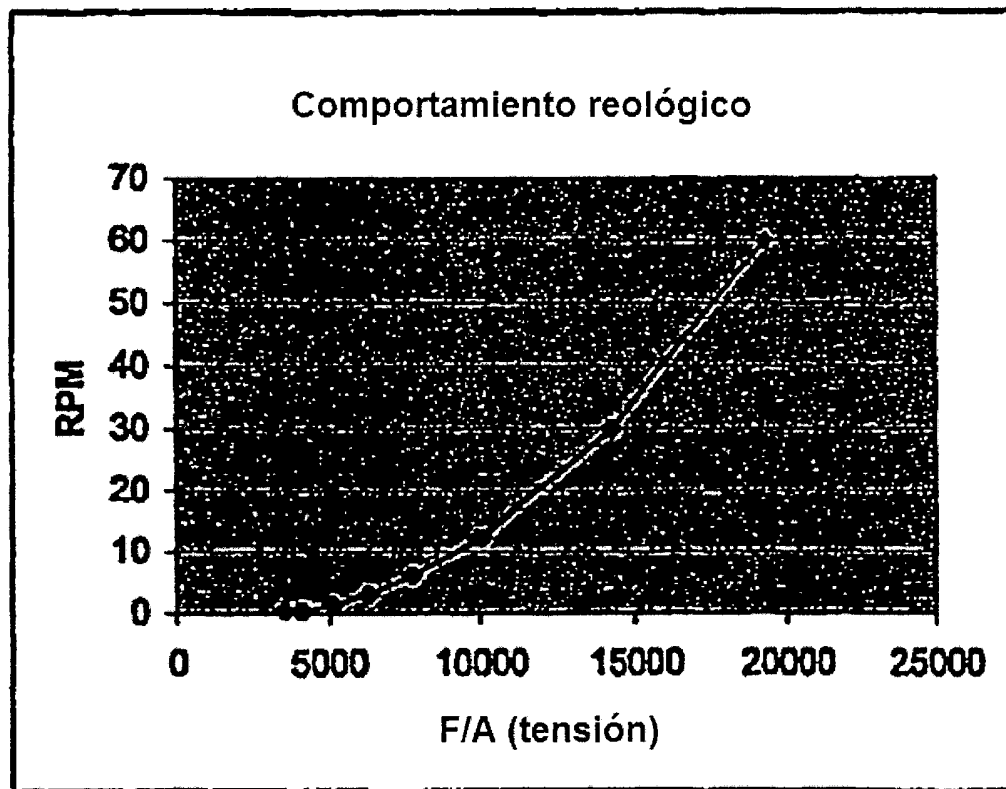


FIG. 1

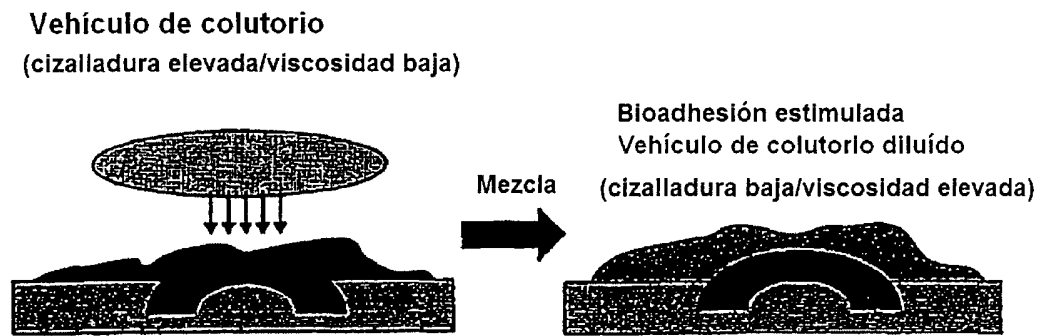


FIG. 2