



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 073**

51 Int. Cl.:
A61P 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03813932 .5**

96 Fecha de presentación : **22.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1575670**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **Composición oleosa a base de lípidos peróxidos utilizable en el tratamiento de la xerostomía.**

30 Prioridad: **23.12.2002 FR 02 16517**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.05.2011

73 Titular/es: **LABORATOIRES CARILENE**
7, rue du Chant des Oiseaux
78360 Montesson, FR

72 Inventor/es: **Desjonqueres, Stephane**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

ES 2 358 073 T3

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

DESCRIPCION

Composición oleosa a base de lípidos peróxidos utilizable en el tratamiento de la xerostomía.

La presente invención se refiere a una nueva composición a base de aceites peroxidados utilizable especialmente en el tratamiento de la xerostomía.

5 La xerostomía es una patología muy conocida que se manifiesta por una sensación de sequedad en el interior de la boca.

Esta patología es resultado generalmente de un mal funcionamiento o de un daño irreversible de las glándulas salivales que provoca este fenómeno.

10 Este molesto síndrome puede acabar siendo altamente incapacitante. Una sensación de quemazón y un dolor difusos dentro de la cavidad bucal molestan considerablemente al paciente a la hora de comer o de beber.

Las manifestaciones de xerostomía se observan casi siempre tras un tratamiento de larga duración con neurolépticos, un tratamiento con radiación o quimioterapia o en el caso de inmunodeficiencia.

15 Actualmente no existe ningún tratamiento satisfactorio, únicamente ciertos productos que actúan sobre los síntomas aumentando la secreción salival, sustituyendo a la saliva o estimulando las glándulas salivales. El principal tratamiento aplicado actualmente consiste en utilizar salivas artificiales o sustitutos salivales que se pulverizan en la boca.

De una manera general, estos productos se toman sin demasiados beneficios terapéuticos.

De este modo, se comercializan numerosos sustitutos de la saliva.

20 La formulación de los sustitutos de la saliva habitualmente tiende a aproximarse a la composición de la saliva natural.

También se conocen productos destinados a estimular las glándulas salivales.

Generalmente se trata de productos como chicles o caramelos.

25 Se conocen diferentes lípidos peroxidados, obtenidos especialmente por peroxidación de aceites vegetales naturales. Citaremos, en particular, las siguientes patentes BSM N°2 330 M, EP-A-293 535, FR-A-2 591 112, EP-A-225 831, EP-A-225 832, EP-A-225 833, EP-A-226 506, FR-A-2 461 744, FR-A-2 539 142 y EP-A-117 962 que se refieren bien a la preparación de estos lípidos peroxidados, bien a sus aplicaciones en diferentes ámbitos, en particular en el tratamiento de ciertas afecciones en el campo de la reumatología o de la traumatología, o incluso como producto cicatrizante.

30 También se describe en la solicitud de patente europea EP 1077061 la utilización de lípidos peroxidados en el tratamiento o la prevención de llagas y de inflamaciones de las mucosas de la cavidad bucal.

35 En el ámbito de sus investigaciones sobre nuevos medios de tratamiento del síndrome de boca seca, el inventor de la presente invención ha descubierto ahora que los lípidos peroxidados, con la única condición de formularse en forma de una composición compatible con una aplicación en forma de spray, podían utilizarse de manera particularmente eficaz en el tratamiento de la xerostomía, permitiendo esta formulación en forma de spray cubrir el conjunto de la cavidad bucal y de la lengua mediante una simple vaporización de dicha composición en el interior de la boca.

40 De este modo se ha puesto de manifiesto que, con la condición de formular los lípidos peroxidados en forma de una composición que presente una viscosidad muy determinada, unida a una presencia de sílice en unas proporciones muy determinadas en la composición, era posible cubrir el conjunto de las mucosas de la boca de forma especialmente simple y eficaz mediante una bomba dosificadora, lo que llevaba a la formación de una película lipídica que cubre el conjunto de las mucosas y que provoca una auténtica acción de lubricación de las mucosas de la boca.

Este tipo de composición y de modo de acción se revela particularmente interesante, en un momento en el que se buscan especialmente modos de tratamiento lo menos agresivos posible para el organismo. Estos permiten, además, cumplir con la normativa de la Comunidad Europea relativa a los dispositivos médicos.

45 Por otra parte, hay que señalar que, entre los documentos citados anteriormente, que describen composiciones a base de lípidos peroxidados, existe un cierto número de ellos que citan composiciones que contienen sílice coloidal. No obstante, en todos estos documentos que citan mezclas de lípidos peroxidados y de sílice coloidal, se busca obtener composiciones viscosas que tengan la consistencia de un gel oleoso aplicable sobre la piel y las mucosas.

50 Estos geles contienen siempre concentraciones de sílice coloidal superiores al 4% en peso y generalmente superiores al 6% en peso. Estas composiciones no permitirían cumplir con la función pretendida por la presente invención en la que se busca cubrir totalmente las mucosas de la cavidad bucal vaporizando la composición en forma de spray.

Por lo tanto, la invención se refiere, como producto novedoso, a composiciones a base de lípidos peroxidados y de sílice coloidal en unas proporciones muy determinadas así como a las aplicaciones de estas composiciones.

55 De este modo, la invención propone una composición a base de lípidos peroxidados que pueden aplicarse fácilmente en forma de spray en el interior de la cavidad bucal y no se trata ni de un sustituto ni de un estimulante de la

saliva. Se trata más bien de un agente lubricante oral que posee una propiedad de adherencia a la mucosa bucal, formando una película protectora sobre el conjunto de las mucosas de la boca.

La película lipídica que se forma evita la pérdida de humedad de los tejidos bucales, reduciendo de este modo la tendencia a la sequedad de la mucosa bucal en los pacientes que sufren una reducción de la función salival.

5 Estas propiedades ofrecen unas ventajas notables para la utilización de la composición en forma de spray a base de lípidos peroxidados en los pacientes que sufren de sequedad bucal.

Más precisamente, las composiciones de la presente invención contienen, como las composiciones preferentes descritas en la patente EP 1077061, sílice como agente espesante.

10 No obstante, la viscosidad de las composiciones de la presente invención es menor, de modo que permite su utilización en forma de spray bucal y no en forma de gel bucal.

15 De este modo, los geles descritos en la solicitud EP 1077061 están particularmente indicados en los casos en que se busca una aplicación en forma de gel tópico para el alivio sintomático de las úlceras bucales, de las gingivitis y de los dolores derivados de llevar aparatos dentales, mientras que las nuevas composiciones de acuerdo con la invención presentan, gracias a su baja viscosidad, la posibilidad de utilizarse para cubrir el conjunto de la cavidad bucal, lo que lleva a una nueva indicación de los lípidos peroxidados para el tratamiento de la xerostomía.

Una ventaja especialmente característica de las composiciones de acuerdo con la invención es que estas no provocan ningún efecto farmacológico, metabólico o inmunológico puesto que no contienen compuestos farmacológicos y se componen esencialmente de triésteres de glicerol oxidados y de dióxido de silicio siendo esencialmente los demás componentes aromas alimentarios.

20 Las observaciones realizadas en los pacientes que sufren de xerostomía indican que estas composiciones resultan especialmente eficaces para aliviar todos los síntomas asociados a la sequedad bucal.

Otras ventajas y características de la presente invención se verán claramente en la descripción y los ejemplos siguientes.

25 De acuerdo con una de sus características esenciales, la invención se refiere a una composición farmacéutica oleosa a base de lípidos peroxidados y de sílice que incluye, como componentes esenciales, lípidos peroxidados que presentan una tasa de peroxidación comprendida entre 5 y 600 miliequivalentes por kilo y sílice dispersada en el interior de dichos lípidos peroxidados, con un contenido superior o igual al 0,5% en peso e inferior al 4% en peso respecto del peso total de dicha composición.

30 Por "componentes esenciales" en el sentido de la invención, hay que entender que los lípidos peroxidados y la sílice en unas proporciones muy determinadas son los componentes de base de la composición que es una composición oleosa de viscosidad muy determinada. No obstante, la composición de la invención podrá además contener otros componentes compatibles con una aplicación bucal tales como:

- un agente antibacteriano compatible con una aplicación bucal, por ejemplo, la clorhexidina;
- 35 - un agente antimicótico que podrá ser cualquier agente antifúngico de aplicación local compatible con una aplicación bucal, por ejemplo, un derivado imidazolado o un agente antibiótico antifúngico de contacto;
- un agente que mejore la tolerancia de la composición en la boca, por ejemplo, cualquier componente que se use habitualmente como factor de tolerancia o como agente calmante;
- un agente estabilizante de la fórmula, por ejemplo, un agente amortiguador, un agente espesante o fluidificante o un corrector de pH;
- 40 - un agente protector de la fórmula, como un agente de efecto antibacteriano o un conservador, por ejemplo un éster del ácido p-hidroxibenzoico, por ejemplo el parahidroxibenzoato de metileno, el parahidroxibenzoato de propilo o el isotiazolineno;
- una composición aromatizante, por ejemplo, un aroma de tipo alimentario, un aceite esencial, un extracto de plantas o de frutas.

45 De acuerdo con otra de sus características esenciales, la invención se refiere a la utilización de los lípidos peroxidados para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la xerostomía.

Los lípidos peroxidados utilizados para la preparación de las composiciones de la invención se obtienen de la peroxidación de cuerpos grasos insaturados. El grado de peroxidación se mide de acuerdo con la norma ISO 3960.

50 Para la preparación de las composiciones de la presente invención, se seleccionarán lípidos peroxidados que presenten una tasa de peroxidación comprendida entre 5 y 600 miliequivalentes por kilo, de preferencia entre 30 y 500 miliequivalentes por kilo.

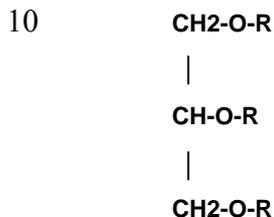
Esta tasa de peroxidación estará comprendida de manera aun más ventajosa entre 50 y 300 miliequivalentes por kilo, preferentemente aun entre 50 y 150 miliequivalentes por kilo.

55 Los lípidos peroxidados preferentes utilizados de acuerdo con la invención se obtienen de la peroxidación de lípidos o cuerpos grasos de origen natural, de preferencia de origen vegetal, aun más preferentemente de lípidos extraídos de un aceite vegetal natural.

Como ejemplos de aceite natural seleccionado de acuerdo con la invención, se citará el aceite de almendra dulce, el aceite de avellana, el aceite de cacahuete, el aceite de maíz, el aceite de pepita de uva, el aceite de sésamo y el aceite de cártamo. También podrá utilizarse una mezcla de estos aceites.

5 De acuerdo con una variante especialmente preferente de la invención, se seleccionará el aceite de maíz peroxidado y especialmente un aceite de maíz que presente una tasa de peroxidación comprendida entre 5 y 600 miliequivalentes por kilo.

Los lípidos peroxidados utilizados de acuerdo con la invención se constituyen de una manera ventajosa como componentes mayoritarios, que representan generalmente al menos el 80% de la masa de triglicéridos respondiendo a la fórmula:



15 en la que los radicales R están representados mayoritariamente por ácidos insaturados en C18 parcialmente peroxidados (en función de la tasa de peroxidación de dicho lípido).

20 Por razones analíticas que hacen difícil la determinación del grado de peroxidación en las composiciones, en presencia de sílice, las composiciones de la invención se clasificarán a menudo, no en función de la tasa de peroxidación del lípido peroxidado que entra en dicha composición, sino por el contenido en glicéridos oxidados de la composición, contenido que, por supuesto, está directamente ligado a la tasa de peroxidación del lípido peroxidado utilizado para su preparación.

De este modo, este contenido en glicéridos oxidados de las composiciones de la invención se encuentra comprendido entre un 7 y un 15% en peso.

25 Como se ha expuesto previamente, es esencial que las composiciones de la invención presenten una viscosidad muy específica que permita obtener, durante su evaporización en forma de spray dentro de la cavidad bucal, mediante una bomba dosificadora, un recubrimiento lo más completo posible de las mucosas bucales y de la lengua.

Esta viscosidad específica se la confiere a la composición la presencia de sílice en unas proporciones muy determinadas.

30 Las composiciones de la invención contienen, por lo tanto, menos del 4% y al menos un 0,5% en peso de sílice dispersado en el interior del lípido peroxidado.

Las concentraciones preferentes de sílice se encuentran comprendidas de manera ventajosa entre un 0,5 y un 3,5% en peso, de preferencia entre un 0,5 y un 2% en peso.

35 Se ha revelado especialmente ventajoso utilizar unas calidades de sílice conocidas como sílice coloidal, es decir, unas sílices cuyo diámetro de las partículas corresponde a alrededor de 1/30 de la longitud de onda de la luz visible. Se trata de partículas de sílice amorfa que presentan unos diámetros de alrededor de 7 a 40 nm.

Este tipo de partículas de sílice son muy conocidas por poder utilizarse para aumentar la viscosidad de los medios en los que estas son introducidas.

Un ejemplo de sílice coloidal aplicable de acuerdo con la presente invención es el producto comercializado por la empresa Degussa bajo la marca AEROSIL 300®.

40 Sin embargo, hay que advertir de que, con una misma concentración de sílice, la viscosidad de la composición depende del procedimiento utilizado para la dispersión de la sílice en el aceite peroxidado. Por otra parte, se ha visto que la viscosidad de la composición estaba sujeta a variaciones a lo largo del tiempo.

En estas condiciones, la reología de las composiciones útiles de acuerdo con la invención se clasificará sin ambigüedad en función de la viscosidad de la composición en el momento de su fabricación.

45 Por otra parte, es importante señalar que la viscosidad de la composición, incluso si está ligada a la concentración de sílice, en la composición también depende en gran medida del procedimiento utilizado para dispersar la sílice en el interior de la composición, en particular de la agitación aplicada y de las condiciones de temperatura durante esta dispersión.

50 En esas condiciones, otra forma de clasificar la reología de las composiciones recurriendo a una característica más estable a lo largo del tiempo consiste en clasificar la composición en función de su densidad.

De este modo, las composiciones de la invención tendrán, de manera ventajosa, en el momento de su preparación, una viscosidad cinemática medida conforme a la farmacopea europea mediante un método de tubo capilar, a 20°C, comprendida entre 26,6 y 44,4 mm²/s.

Estas composiciones tendrán también, de manera preferente, una densidad de 0,95 ± 10%.

Como se ha expuesto con anterioridad, la composición galénica de la composición farmacéutica de la presente invención es especialmente importante puesto que la reología, que se caracteriza por la medida de la viscosidad inicial y de la densidad de la composición, parece ser una de las características esenciales de la composición de la invención que permite obtener el efecto buscado.

5 En efecto, la sílice provoca un cierto espesamiento del aceite peroxidado que, por su contenido muy específico en sílice, se presenta en una forma que permanece perfectamente fluida, otorgando a la composición unas buenas propiedades de distribución en el conjunto de la cavidad bucal, lo que permite a la composición cubrir el conjunto de la mucosa de la boca y de la lengua y permanecer activa tras la vaporización de la composición en la cavidad bucal.

Es esta viscosidad específica la que permite la utilización de los lípidos peroxidados en forma de spray.

10 El producto debe en efecto ser lo suficientemente fluido como para poder vaporizarse usando la boquilla y la bomba de vaporización, y lo suficientemente viscoso como para cubrir a continuación todos los tejidos de la cavidad bucal.

15 El producto de la invención se presenta de forma ventajosa en vaporizador provisto de un dispositivo de bomba que permita vaporizar la composición en el interior de la boca. La calidad de la bomba y el diámetro de la boquilla se seleccionan de modo que se asegure una buena dispersión en forma de chorro fraccionado en el interior de la boca, obteniendo una fina pulverización que cubra a continuación el conjunto de las mucosas de la boca.

Se seleccionará de preferencia una bomba que permita distribuir, en cada presión ejercida, cantidades del orden de 100 μ L.

EJEMPLOS:

20 Salvo indicación contraria, las proporciones dadas en los siguientes ejemplos se expresan en porcentaje por peso.

EJEMPLO 1

Spray bucal

a. Composición:

- 25
- Aceite de maíz peroxidado que presenta una tasa de peroxidación comprendida entre 50 y 150 miliequivalentes por kilo: 94,4%.
 - Dióxido de silicio (AEROSIL 300® - degussa): 1,5%.
 - Aroma alimentario, menta: 1,0%.
 - Aroma alimentario, naranja-pomelo: 3,0%.
- 30
- Aspartamo: 0,1%.

El producto se presenta en forma de gel fluido de color amarillo-amarillo dorado que presenta un aroma mentolado y a cítricos y un sabor a menta-pomelo.

Este producto presenta una densidad del orden de 0,925 y una viscosidad de 35,5 mm²/s medida usando un tubo de tipo capilar, a 20°C.

35 **EJEMPLO 2**

Ensayo de eficacia en la xerostomía.

a. Objetivo del ensayo.

El ensayo consiste en evaluar el efecto de los triglicéridos oxidados en los usuarios que presentan un síntoma de sequedad bucal.

40 b. Protocolo y condiciones del ensayo.

El producto estudiado se pulveriza en el interior de la boca de los usuarios en forma de fina pulverización usando un dispositivo provisto de una bomba y de una boquilla, que distribuyen 100 μ L en cada presión y la aplicación se repite tan a menudo como sea necesario. Se realizan una o dos pulverizaciones después de cada comida, y tan a menudo como sea necesario, y el paciente se enjuaga bien la boca antes de cada aplicación.

45 El ensayo se ha realizado durante un periodo de 15 días.

La intensidad de la molestia provocada por el síndrome de boca seca se ha evaluado antes (tiempo J₀) y después del tratamiento (J + 15) usando rectas análogas de 10 cm en las que cada investigador y cada usuario anotan la intensidad de la molestia, de ligera a muy intensa.

50 El ensayo se ha realizado por varios investigadores liberales y en particular en psiquiatría y en oncología, y ha abarcado a 49 usuarios de los cuales 34 seguían tratamientos psiquiátricos o con psicotrópicos y 11 tratamientos anticancerígenos mediante radiación o quimioterapia.

En el tiempo J_0 se ha establecido que el 63,26% de los usuarios sufrían síntomas de importantes a muy importantes.

5 Por otra parte, el 75,51% de los usuarios estaban en tratamiento previo con un producto comercial sustituto de la saliva mientras que el 24,49% de los usuarios no seguían ningún tratamiento previamente al comienzo del ensayo.

c. Resultados obtenidos del uso de la composición del ejemplo 1.

c1. Evaluación de los usuarios.

La importancia de la molestia evaluada por el usuario en J_0 en una escala análoga de 10 centímetros corresponde a un valor medio de 6,34.

10 La importancia de la molestia evaluada por el usuario en $J + 15$ en una escala análoga de 10 centímetros corresponde a un valor medio de 3,82.

La comparación de los valores medios dados por los usuarios en $J + 15$ muestra que el 87,75% de los usuarios han podido constatar una mejora significativa de sus síndromes de boca seca.

15 La evaluación de la reducción de la importancia de la molestia muestra una disminución media de 2,98 unidades en la escala análoga. La intensidad de los síntomas se ha reducido por consiguiente en un 47% de media.

c2. Evaluación de los investigadores.

Las observaciones clínicas realizadas por los investigadores confirman los efectos beneficiosos expresados por los usuarios.

20 En efecto, los investigadores han asignado un valor medio de 6,06 a la molestia evaluada por el investigador en J_0 , en una escala análoga de 10 cm y un valor medio de 3,46 a la importancia de la molestia evaluada por el investigador en $J + 15$ en una escala análoga de 10 cm, y los investigadores han podido constatar una mejora significativa del síndrome de boca seca en el 91,83% y una reducción media de la intensidad de los síntomas del 48,84%.

25 Por otra parte, se señala una duración del alivio del síndrome de boca seca de más de 3 horas en el 83,67% de los usuarios mientras que la administración por vía oral o la pulverización de una saliva artificial no proporciona al usuario más que un alivio fugaz.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica oleosa a base de lípidos peroxidados y de sílice **caracterizada por que** contiene, como componentes esenciales, lípidos peroxidados que presentan una tasa de peroxidación comprendida entre 5 y 600 miliequivalentes por kilo y sílice dispersada en el interior de dichos lípidos peroxidados con una concentración en peso superior o igual a un 0,5% e inferior al 4%.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada por que** contiene de un 0,5 a un 3,5% en peso de sílice.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 **caracterizada por que** contiene de un 0,5 a un 2% en peso de sílice.
- 10 4. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizada por que** se presenta en una forma compatible con una utilización en forma de spray.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada por que** la sílice se presenta en forma de sílice coloidal.
- 15 6. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 **caracterizada por que** su viscosidad cinemática en el momento de la fabricación de dicha composición, medida a 20°C mediante un viscosímetro de tipo capilar, se encuentra comprendida entre 26,6 y 44,4 mm²/s.
7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 **caracterizada por que** su densidad es de 0,95 ± 10%.
- 20 8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizada por que** dichos lípidos peroxidados presentan una tasa de peroxidación comprendida entre 5 y 600, de preferencia entre 30 y 500, aun más preferentemente entre 50 y 300, y más preferentemente aun entre 50 y 150 miliequivalentes por kilo.
9. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 **caracterizada por que** dichos lípidos peroxidados incluyen, como componentes mayoritarios, triglicéridos parcialmente oxidados que siguen la fórmula general:
- 25
- $$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-O-R} \\ | \\ \text{CH-O-R} \\ | \\ \text{CH}_2\text{-O-R} \end{array}$$
- en la que los radicales R son ácidos insaturados en C18 parcialmente peroxidados.
- 30 10. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 **caracterizada por que** dichos lípidos peroxidados se obtienen por peroxidación de lípidos o de cuerpos grasos de origen natural, de preferencia lípidos extraídos de un aceite vegetal natural.
- 35 11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 **caracterizada por que** el aceite natural se selecciona del grupo compuesto por el aceite de almendra dulce, el aceite de avellana, el aceite de cacahuete, el aceite de maíz, el aceite de pepita de uva, el aceite de sésamo y el aceite de cártamo y sus mezclas.
12. Utilización de lípidos peroxidados como los definidos en una de las reivindicaciones 1 o de 8 a 11 para la fabricación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la xerostomía **caracterizada por que** dicha composición contiene al menos un 0,5% en peso y menos de un 4% en peso de sílice coloidal, de preferencia entre un 0,5 y un 3,5% en peso, aun más preferentemente entre un 0,5 y un 2% en peso.