

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 657**

51 Int. Cl.:

A61K 35/54 (2006.01)
A61K 36/58 (2006.01)
A61K 36/82 (2006.01)
A61K 31/7012 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 38/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2007 E 07823749 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2056846**

54 Título: **Sustituto salivar**

30 Prioridad:

01.09.2006 FR 0653549

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

07.10.2013

73 Titular/es:

**UNITHER DEVELOPPEMENT (100.0%)
ZONE INDUSTRIELLE DE LONGPRÉ, RUE
ANDRÉ DUROUCHEZ
80080 AMIENS, FR**

72 Inventor/es:

**DEYMES, JEAN y
PEROVITCH, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 424 657 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sustituto salivar.

La presente invención concierne a un sustituto de la saliva natural elaborado a partir de clara de huevo.

5 La invención se refiere igualmente a sus utilizaciones y a su envasado. La insuficiencia salivar o xerostomía es una patología muy extendida que conduce a efectos indeseables importantes a nivel de la esfera buco faríngea. Sus orígenes son múltiples: afecciones inmunitarias, efectos secundarios de numerosos medicamentos, edad, menopausia o incluso tratamientos de cánceres buco faríngeos por radioterapia. Esta provoca una resequedad bucal que puede tener consecuencias graves que van de trastornos de la fonación a la anorexia, con efectos psico-depresivos.

10 Estos problemas extremadamente molestos provocados por las xerostomías son bien conocidos pero no existe actualmente ningún tratamiento satisfactorio que permita reequilibrar la atmósfera bucal.

Una solución para luchar contra la resequedad bucal engendrada por una insuficiencia salivar es la de administrar una saliva reconstituida.

La saliva es un líquido biológico que humidifica las mucosas de la boca y de la faringe, facilita la fonación, la masticación y la deglución. Posee igualmente un rol antiséptico y un rol de protección del esófago.

15 La saliva es un medio muy específico y compuesto, complejo, constituido en gran parte de agua. Este medio es a la vez reflejo de la composición plasmática y portador de sustancias sintetizadas por las glándulas salivares exocrinas en particular proteínas de alto peso molecular, como son las mucinas, las globulinas, glicoproteínas, enzimas, minerales, compuestos que intervienen en la protección anti-infecciosa. Su composición equilibrada y multifuncional es difícil de reconstituir fielmente y de manera estable teniendo en cuenta las interacciones delicadas y sutiles que intervienen sin cesar entre sus diferentes componentes.

20 Existe un cierto número de productos que intentan replazar el efecto de la saliva.

Se conoce por ejemplo un producto a base de sales minerales, de sorbitol y de agua. Se puede citar igualmente un gel que contiene principalmente sustancias poliméricas de origen extractivo o sintético, polioles y enzimas cuya estabilidad es incierta en este ambiente.

25 Otras preparaciones se presentan en forma de principios activos sintéticos, de las cuales una en particular es a base de óxido de Polietileno.

Existe también un producto constituido de triésteres de glicerol oxidado (Aequasyl®) que, aplicado sobre mucosas ya resacas e inflamatorias, forma un film lipídico poco susceptible de constituir un sustrato activo y propicio a los intercambios biológicos.

30 Finalmente, las mucinas extraídas del estómago de cerdo han sido utilizadas asociadas a minerales y polioles para intentar reproducir el efecto de las mucinas salivares. Todos estos productos están extremadamente alejados de la complejidad reológica, del efecto muco-protector y de la actividad biológica de la saliva natural. Estos presentan una composición y comportamientos diferentes, lo cual no les permite brindar una funcionalidad equivalente igualmente compleja incluso aproximada, ni participar en la homeostasia bucal.

35 Se conocen también solicitudes de patentes y patentes que tratan sobre este tema.

De esta manera, la solicitud de patente americana US 2005/0226822 describe un sustituto de la saliva humana que contiene ovomucina obtenida a partir de la clara de huevo. Esta solicitud prevé exclusivamente esta utilización de un compuesto de la clara de huevo que excluye entonces los otros componentes de la clara de huevo completa.

40 La solicitud internacional de patente WO 99/04804 se refiere a la utilización de secreciones inmunes, a partir de leche o de huevo, obtenidas de animales a los cuales se les han suministrado elementos patógenos. Este documento concierne a aplicaciones que incluyen tanto a la xerostomía como las caries dentales o las inflamaciones bucales. La obtención de tales composiciones es compleja y requiere el establecimiento de una cadena que incluye a los propios animales.

Subsiste por tanto una necesidad de una saliva reconstituida con una composición y cualidades análogas a la saliva natural, con medios de realización y de producción industriales.

45 Por eso el objetivo de la presente invención es proponer un sustituto salivar a base de un medio biológico fácilmente disponible que imite la composición y los equilibrios complejos de la saliva.

A este efecto la invención se refiere a un sustituto salivar obtenido a partir de la clara de huevo. Este sustituto presenta propiedades químicas, reológicas y fisiológicas análogas a las de la saliva humana natural.

Ventajosamente la clara de huevo es un compuesto proteico natural que reúne la casi totalidad de los componentes de la saliva, en un equilibrio equivalente. Posee igualmente un poder de cobertura similar y una viscosidad análoga, lo cual permite la coexistencia de los diferentes componentes entre ellos.

5 Según otra ventaja de la invención, la clara de huevo es un medio naturalmente aséptico cuya estabilidad de composición es bien conocida.

La invención es ahora descrita en detalle siguiendo modos de realización particulares, no limitativos, con una ilustración para un envasado en un contenedor particular.

El sustituto salivar según la invención comprende al menos clara de huevo.

10 La clara de huevo está compuesta por un conjunto de elementos de origen orgánico, similares a los de la saliva humana fisiológica, lo que la hace particularmente adaptada a la realización de un sustituto salivar cercano de la saliva natural.

La clara de huevo es un producto estable.

La saliva natural está constituida de proteínas de alto peso molecular que le proporcionan su viscosidad, su poder de cobertura de las mucosas y de los dientes al mismo tiempo que aseguran los intercambios y las fijaciones de minerales sobre el esmalte dental. Estas proteínas son principalmente mucinas e Inmuno Globulinas A, glicoproteínas ácidas.

15 Las proteínas de la clara de huevo son análogas en términos de naturaleza, de peso molecular y de estructura, a las proteínas constitutivas de la saliva. Se pueden citar en particular:

- La ovoalbúmina, que representa 54% de las proteínas de muy gruesa estructura molecular,
- La ovotransferrina presente en un 12-13%, que fija los átomos de hierro, bloqueando la reproducción bacteriana,
- 20 • El ovomucoide, presente en un 11%, inhibidora de las proteasas,
- Las ovoglobulinas G2, G3, ovoflavoproteínas, ovoinhibidores, de peso molecular de 50 KDa, presentes a aproximadamente 5%
- La ovomucina presente en un 3,5%, mucina de muy alto peso molecular (entre 210 y 720 KDa) que interactúa con la ovoalbúmina, la ovotransferrina y el lisozima, y
- 25 • La ovomacroglobulina de peso molecular muy elevado (entre 760 y 900 KDa) para 0,5%.

La clara de huevo contiene igualmente una enzima particular de la saliva, la lisozima.

En lo que concierne a los aportes minerales de la clara de huevo, en particular la relación Na/K, están totalmente adaptados a las necesidades de una saliva natural. Además, los aportes de calcio, de fósforo, de magnesio, de azufre y de cloro responden a las exigencias de mineralización del espacio buco-dental.

30 Según un modo de realización de la invención, es posible adicionar a la clara de huevo sustancias que van a incrementar su competencia de humidificación, de protección biológica de las mucosas y de los dientes, de intercambios físico-químicos, de alivio de los tejidos inflamatorios y de reequilibrado del pH ácido de los tejidos hacia un pH neutro.

35 La composición comprende sustancias que permiten regular la viscosidad del sustituto salivar. En efecto, la saliva natural hace espuma y se carga espontáneamente de aire en la cavidad bucal formando una fase mixta de aire y de agua unidos por fenómenos de tenso actividad.

Así el sustituto salivar a base de clara de huevo según la invención comprende al menos una sustancia que permite el ajuste de la viscosidad entre 1 y 5 poises, para acercarse a la de una boca sana comprendida entre 1,25 y 1,35 poises, y que produce una tensión superficial entre 16 y 22 dina/cm⁻¹. Esta sustancia es escogida entre:

- derivados celulósicos:
- 40 ✓ carboxi – metil celulosa sódica,
- ✓ hidroxi-etil celulosa
- ✓ hidroxi-propil celulosa
- ✓ hidroxi-propil metil celulosa o hipromelosa

- ✓ carboxi-metil celulosa
- gomas :
 - ✓ guar
 - ✓ xantano
- 5 ✓ goma arábica
 - polímeros no celulósicos :
 - ✓ ácido algínico y derivados,
 - ✓ polímeros carboxi-vinílicos
 - ✓ carbómeros
- 10 ✓ macrogols
 - ✓ polietilenglicol
 - ✓ gelatina
 - ✓ povidona
 - ✓ pectinas
- 15 Se pueden escoger también otras estructuras poliméricas como el ácido hialurónico o los polioles tales como sorbitol, manitol.

Para responder a las exigencias de un sustituto salivar adaptado, es igualmente importante ajustar el pH en vista de restituir a la atmósfera bucal un pH neutro, incluso idealmente cercano a 7 en esas bocas patológicamente ácidas. Efectivamente, el pH ligeramente alcalino del sustituto, preferentemente comprendido entre 7,5 y 9, permite proteger la estabilidad de algunas sustancias de origen natural como el lisozima y permite llevar el pH bucal a un nivel fisiológico.
- 20 Así el sustituto salivar a base de clara de huevo según la invención puede también comprender al menos una sustancia que permita el ajuste del pH entre 7,5 y 9, preferentemente por constitución de un efecto tampón a base de bicarbonato de sodio y de carbonato de calcio o de ortofosfato de calcio.

A estos elementos, se pueden asociar eventualmente complementos específicos destinados especialmente para compensar los déficits particulares ligados a las xerostomías, a saber en particular:
- 25
 - ácido siálico o ácido N-Acetil-Neuramínico, ya presente en la mayoría de las proteínas de la clara de huevo,
 - ácido hialurónico, molécula ampliamente extendida en todos los tejidos del organismo, que puede desempeñar un rol de sensor de hidratación y de mucoprotector para aliviar y proteger la atmósfera bucal,
 - lactoferrina, para incrementar la capacidad de defensa del medio contra las bacterias, virus y agentes micósicos,
 - polioles, en particular sorbitol o manitol para su aspecto retentor de humedad,
 - fluoruro de sodio o de calcio que inhibe por simple contacto la formación de los ácidos cariogénos en esas bocas xerostómicas, en particular dosificados a 0,5/1 mg/l,
 - extractos naturales, en particular un extracto de Neem que actúa sobre los glucanos y bacterias constitutivas de la placa dental, y/o
- 30
 - un extracto de té verde, rico en flúor reductor de caries y en polifenoles reductores de halitosis, que contribuye igualmente a prevenir las gingivitis y la proliferación bacteriana.
- 35 Se puede adicionar igualmente lisozima, a pesar de que la clara de huevo ya la contenga en cantidad suficiente, para compensar pérdidas eventuales.

El sustituto salivar según la invención tiene una constitución análoga a la de una saliva natural fisiológica. Puede ser ventajosamente utilizado para aportar a las bocas resacas elementos indispensables para un alivio y un restablecimiento de la hemostasia.

5 La saliva reconstituida según la invención es por tanto útil para compensar y reparar una insuficiencia salivar y/o mantener una humedad residual más importante en las bocas deficitarias en saliva.

Según un aspecto de la invención, el sustituto salivar puede ser presentado en forma de líquido o gel.

Un ejemplo de formulación puede ser dado a título indicativo:

- polvo de clara de huevo: 0,5 g
- sorbitol : 1 g
- 10 • bicarbonato de sodio : 0,5 g
- carbonato de calcio : 0,5 g
- fluoruro de sodio : 0,025 mg
- Natrosol® 250 HX polímero : 0,5 g
- agua : 100 ml
- 15 • aromas : csp para neutralización del gusto.

Preferentemente, el sustituto salivar está envasado en forma de dosis unitaria de 2 a 5 ml, susceptibles de aportar el volumen adecuado de llenado salivar de una boca xerostómica.

20 Para la protección de la estabilidad de la composición y la impermeabilidad al oxígeno y a las radiaciones, pero también para el confort de utilización por el paciente, para un transporte fácil se puede recurrir preferentemente a los envases "stick". Estos envases, en forma de estuches herméticos específicos, impermeables a la luz y al oxígeno, se realizan a partir de una envoltura metaloplástica ligera. Estos aseguran la estabilidad físico-química de dicho sustituto.

De forma ventajosa, este envasado es fácil de transportar y permite una utilización cómoda del sustituto salivar en todo momento del día.

25 En el plano de la acción, se comprende que la utilización de un sustituto salivar análogo a la saliva natural es muy eficaz y procura un confort para las personas que padecen de xerostomías.

El efecto para una dosis puede prolongarse durante aproximadamente una hora.

Así, la utilización de una dosis de sustituto salivar según la invención permite a las personas que sufren de xerostomías, hablar fácilmente o ingerir alimentos en buenas condiciones, por ejemplo.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sustituto salivar que presenta propiedades químicas, reológicas y fisiológicas análogas a las de la saliva humana natural, que contiene clara de huevo y al menos una sustancia que permite regular la viscosidad entre 1 y 5 poises y la capacidad espumosa, en el cual dicha al menos una sustancia que permite regular la viscosidad y la capacidad espumosa es un polímero de peso molecular elevado, y/o ácido hialurónico y/o un poliol, dicho polímero de peso molecular elevado se escoge del grupo constituido por: carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil celulosa, goma guar, goma xantana, goma arábica, ácido alginico y derivados, polímeros carboxi-vinílicos, carbómeros, macrogols, polietilenglicol, gelatina, povidona y pectinas, y dicho poliol es sorbitol o manitol.
- 10 2. Sustituto salivar según la reivindicación 1, que contiene además al menos una sustancia que permite ajustar el pH del sustituto entre 7,5 y 9.
3. Sustituto salivar según la reivindicación 2, en el cual la sustancia que permite ajustar el pH entre 7,5 y 9 y constituir un efecto tampón es a base de bicarbonatos y de carbonatos.
- 15 4. Sustituto salivar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene clara de huevo y lisozima, ácido siálico, ácido hialurónico, lactoferrina, un extracto de Neem, un extracto de té verde, polioles y/o fluoruros de sodio o de calcio.
5. Utilización del sustituto salivar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para compensar una insuficiencia salivar.
- 20 6. Utilización del sustituto salivar según una de las reivindicaciones 1 a 4, para mantener una humedad residual importante en las bocas deficitarias en saliva.
7. Contenedor que incluye el sustituto salivar según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se presenta en forma de un estuche hermético de dosis unitaria de 2 a 5 ml, impermeable a la luz y al oxígeno, realizado de una envoltura metaloplástica ligera.