

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 599**

51 Int. Cl.:

A61K 31/221 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/475 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2008 E 08368017 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2039356**

54 Título: **Composición sialagoga a base de un agonista muscarínico M3 y un antagonista adrenérgico α -2**

30 Prioridad:

20.09.2007 FR 0706596

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

21.11.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
(50.0%)**

**28, avenue de Valrose Parc de Valrose BP 2135
06103 Nice Cedex 02, FR y
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE
(50.0%)**

72 Inventor/es:

MADINIER, ISABELLE

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 430 599 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

Composición sialagoga a base de un agonista muscarínico M3 y un antagonista adrenérgico $\alpha 2$.

[0001] La invención se refiere a una composición sialagoga. Se refiere asimismo a dicha composición para su uso con el fin de aumentar la secreción salival, así como para el tratamiento de defectos de la función salival, como la hiposialia o la xerostomía.

[0002] La hiposialia es una disminución de la producción de saliva por las glándulas salivales (en reposo y estimulada por la alimentación) que provoca sequedad bucal. La asialia es la ausencia total de secreción de saliva. La xerostomía es una forma de sequedad excesiva de la boca derivada de una hiposialia o una asialia.

[0003] Las principales causas de las hiposialias son los síndromes secos (enfermedades autoinmunitarias), la infección crónica por el virus de la hepatitis C, la destrucción de las glándulas salivales por radiación durante la quimioterapia de cánceres de cabeza y cuello, así como numerosos medicamentos, en especial los anticolinérgicos y los psicotrópicos.

[0004] Los tratamientos medicamentosos conocidos de las hiposialias, la asialia y/o la xerostomía de carácter etiológico incluyen los compuestos sialagogos de administración oral: Salagen[®] (pilocarpina, comprimido recubierto), Bisolvon[®] (clorhidrato de bromhexina), Sulfarlem S 25[®] (anetoltritiona).

[0005] Son conocidos también en el estado de la técnica anterior los documentos Coppes et al., International Journal of Radiation Biology vol.72, no. 5, 615-625, nov 1997, que describe la administración intraperitoneal de metacolina y reserpina una después de otra en composiciones distintas en ratas con efecto en el flujo salival de la glándula submaxilar, Okamura, Chemical Abstract Service, 16 dec 2001, que describe cómo aumentó la secreción salival mediante la inyección de pilocarpina o yohimbina en los vasos sanguíneos de un perro aquejado de fístulas permanentes de las glándulas parótida y submaxilar, o US2007128284, que describe la pilocarpina y la yohimbina entre los compuestos para tratar la xerostomía, Bagheri et al., European Journal of Clinical Pharmacology, vol. 52, no. 5, 339-342, 1997, que describe la administración oral de yohimbina para el tratamiento de la xerostomía, y Bethesda, Positively aware: the monthly journal of the test positive aware network, vol. 7, no. 1, jan 1996, que describe el uso periférico de pilocarpina para el tratamiento de la xerostomía.

[0006] Los tratamientos de carácter sintomático incluyen:

- compuestos sialagogos derivados de la fitoterapia;
- sustitutos salivales o protectores en forma de aerosol de tipo Artisial[®] o Aequasyal[®];
- productos específicos de higiene bucodental: Aequasyal[®], Bioextra[®], Biotène[®], Orajel[®], Oasis[®], etc.

[0007] Los intentos de mejora de las hiposialias graves incluyen: 1) la hidratación general y local, 2) la higiene bucodental, 3) los enjuagues bucales antisépticos, 4) la saliva artificial, 5) los sialagogos centrales, 6) los antifúngicos, 7) los analgésicos (antes de las comidas).

[0008] Actualmente ninguno de estos tratamientos parece satisfactorio, al no aliviar de manera eficaz a los individuos con algún defecto de la función salival.

[0009] La saliva es elaborada por glándulas exocrinas: las glándulas principales, parótidas, submaxilares y sublinguales (estimuladas por la alimentación), y las glándulas accesorias diseminadas bajo las mucosas bucales (saliva "de reposo").

[0010] La salivación es una respuesta refleja (es decir, independiente del control de la voluntad) derivada de fenómenos reflejos, automáticos o conscientes. En la salivación interviene un sistema complejo con:

- diversos receptores en la boca cuya estimulación activa vías nerviosas aferentes (mediador: glutamato) de la boca hacia el sistema nervioso central (SNC);
- la integración en el SNC de estímulos bucales con otros datos derivados del olfato, la vista, el oído y la memoria;
- la activación de vías nerviosas eferentes del SNC hacia las glándulas salivales, parasimpáticas activadoras (mediador acetilcolina) y simpáticas inhibitoras (mediador adrenalina y noradrenalina) con dos tipos de receptores en la célula secretora salival.

[0011] Este sistema comprende en particular:

- estimulaciones "periféricas A", tales como "dolor-movimiento" (detectores en las neuronas ascendentes de la mucosa bucal) y "sabor" (receptores en las células gustativas: receptores sensitivos [sensibilidad táctil, calor, frío,

dolor, picante, astringencia, CO₂] y receptores sensoriales [sabores ácido, salado, amargo, dulce, aromático, umami]);

- estimulaciones "cerebrales", las vías eferentes parasimpáticas y simpáticas que parten del cerebro. Las neuronas parasimpáticas son estimuladas por la fijación de acetilcolina en sus receptores M3 postsinápticos y son inhibidas por la fijación de adrenalina o noradrenalina en sus heterorreceptores α_2 presinápticos.

Esquemáticamente, la noradrenalina es segregada de forma basal por las neuronas simpáticas y la adrenalina es liberada en caso de estrés por las glándulas medulosuprarrenales.

- estimulaciones "periféricas B" en las glándulas salivales, donde los receptores M3 postsinápticos son transportados por las células secretoras salivales y los heterorreceptores α_2 presinápticos por la última neurona de la cadena parasimpática. En las glándulas salivales, la acetilcolina tiene también un efecto activador al fijarse en los receptores de tipo M2 en las células musculares lisas de tipo digestivo (contracción de las glándulas y expulsión de saliva). La adrenalina y la noradrenalina tienen efectos complejos en los músculos vasculares lisos.

[0012] La Solicitante ha realizado un estudio clínico no publicado en 120 sujetos polimedicados. Sorprendentemente, este estudio ha demostrado que las causas reales de las hiposialias medicamentosas son:

- el uso de anticolinérgicos "duros": los anticolinesterásicos, en particular los antiparkinsonianos de tipo tropatepina (Lepticur[®]), la oxibutinina (Ditropam[®]) contra la incontinencia urinaria, las especialidades antiasmáticas que contienen bromuro de ipratropio (Atrovent[®], Bronchodual[®]) y un psicotrópico fenotiacínico con un importante efecto secundario anticolinérgico conocido, la ciamemacina (Tercian[®]);

- los medicamentos susceptibles de alterar la biopelícula oral, como los antibióticos y los corticoides, y los enjuagues antisépticos bucales;

- el número de medicamentos (principios activos) tomados cada día, si bien este parámetro va asociado de manera significativa a la toma de anticolinérgicos "duros" (con una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes que no sufre sequedad bucal y que toma una media de 6,3±3,3 principios activos al día y el grupo de pacientes que sufre sequedad bucal y que toma una media de 9,2±4,0 principios activos al día: p=0,003), y los enjuagues bucales; queda por evaluar el papel de los excipientes de los medicamentos en la sequedad bucal.

[0013] El análisis estadístico de los resultados no ha demostrado ninguna incidencia de otros psicotrópicos en la sequedad bucal, como tampoco de otros medicamentos.

[0014] Se han llevado a cabo investigaciones en ratas acerca del efecto de un antagonista adrenérgico α_2 como la Yohimbina (Y) en la activación de la salivación inducida por un agonista muscarínico M3 como la Pilocarpina (P). Los resultados de estas investigaciones (1. Dos Santos Moreira T et al. Arch Oral Biol 47:429-434, 2002; 2. Takakura AC et al Brain Res Bull, 30:383-386, 2003) describen que P tiene un efecto inductor de la salivación y que Y presenta un efecto activador de la salivación inducida por P cuando Y se administra de manera central (es decir, para su acción en el cerebro) y P se administra de manera central o periférica (inyección intraperitoneal).

[0015] Estos resultados no ofrecen ninguna solución para el tratamiento satisfactorio de los defectos de salivación en los individuos. Efectivamente, según estos artículos, Y se administra de manera central para que actúe en el cerebro. Sin embargo, este modo de administración es invasivo y agresivo y no resulta conveniente para tratar de manera sencilla y eficaz los defectos de salivación en el individuo. Por consiguiente, estos datos no aportan ninguna solución para un tratamiento más eficaz y fácil de aplicar de los defectos de la salivación.

[0016] Teniendo en cuenta lo anterior, un problema que se propone resolver la invención es obtener un tratamiento mejorado, más eficaz y fácil de usar de los defectos de la función salival en los individuos aquejados de ello.

[0017] La solución propuesta de la invención a este problema tiene como primer objeto una composición sialagoga que incluye, en un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración periférica, un agonista muscarínico M3 elegido entre la pilocarpina o el clorhidrato de pilocarpina, caracterizada por incluir además un antagonista adrenérgico α_2 elegido entre la yohimbina o el clorhidrato de yohimbina.

[0018] Tiene como segundo objeto el uso de una composición según la invención para obtener un medicamento destinado al tratamiento de defectos de la función salival.

[0019] Se han llevado a cabo otras investigaciones en ratas acerca del efecto de la Yohimbina (Y) (antagonista adrenérgico α_2) en la activación de la salivación inducida por la Pilocarpina (P) (agonista muscarínico M3). Los resultados de estas investigaciones (3. Cechinho R et al. J Auton Nerv Syst 76:9-14, 1999. 4. Saad WA et al. Auton Neurosci 112:31-36, 2004) indican que P tiene un efecto inductor de la salivación y que Y presenta:

- un efecto inhibitor de la salivación inducida por P cuando Y se administra de manera periférica (inyección intraperitoneal) y P se administra de manera central (ref. 3); y

- ningún efecto que modifique la salivación inducida por P cuando Y y P se administran de manera periférica (inyección intraperitoneal) (ref. 4).

5 [0020] En el marco de estas investigaciones, la administración central es una administración i.c.v. (intracerebroventricular), LV (ventrículo lateral) o MSA (área septal medial) y la administración periférica es una administración por vía oral (p.o.) o intraperitoneal (i.p.).

10 [0021] Estos artículos en ratas no divulgan ni sugieren una composición que incluya a la vez P e Y, ni menos aún una composición de este tipo apta para su administración por vía periférica, en particular por vía oral. Efectivamente, en estas investigaciones P e Y se administran uno después de otro y no dentro de una misma composición. Además, se administran por separado de manera central o intraperitoneal, pero no se describe ninguna administración por vía oral.

15 [0022] Asimismo, según el artículo de ref. 4, cuando Y y P se administran de manera periférica (inyección intraperitoneal), no se ha observado ninguna modificación de la salivación inducida por P por sí sola. Por consiguiente, esta conclusión no sugiere que la asociación de un antagonista adrenérgico $\alpha 2$ como Y con un agonista muscarínico M3 como P administrada por vía periférica mejore la salivación inducida por P por sí sola. Por el contrario, esta conclusión se aparta de la solución según la invención, al establecer un prejuicio según el cual dicha asociación no ofrece un tratamiento eficaz de los defectos de la salivación.

20 [0023] Sin embargo y sorprendentemente, la Solicitante ha puesto de manifiesto que, en el ser humano, la asociación de un antagonista adrenérgico $\alpha 2$ con un agonista muscarínico M3 en una misma composición mejora de manera significativa y sinérgica la salivación inducida por el agonista muscarínico M3 por sí solo cuando dicha asociación se administra por vía oral. En efecto, la experimentación por vía intraperitoneal en ratas consiste en inyecciones puntuales, mientras que en el ser humano el efecto terapéutico sialagogo máximo se obtiene por vía oral al cabo de 4 a 8 semanas de tratamiento en el caso de la pilocarpina (de 15 a 30 mg/día), pudiendo ser necesario un plazo de 2 a 3 semanas para observar los primeros efectos de la yohimbina (de 15 a 20 mg/día). Esta asociación permite además disminuir la posología y reducir el riesgo de efectos no deseados.

[0024] Por lo tanto, una composición sialagoga según la invención permite aliviar eficazmente a los individuos con defectos de la función salival, en particular hiposialia o xerostomía.

30 [0025] De manera ventajosa, en el marco de la presente invención, el agonista muscarínico se elige entre la pilocarpina o el clorhidrato de pilocarpina, mientras que el antagonista adrenérgico se elige entre la yohimbina o el clorhidrato de yohimbina; la composición incluye además un compuesto sialagogo complementario; el compuesto sialagogo complementario se elige entre *Anethum graveolens* L. Asteraceae, *Arctium lappa* L. Asteraceae, *Areca catechu* L. Palmae, *Capsicum spp.* Solanaceae, *Carlina acaulis* L. Asteraceae, *Centaurium erythraea* Rafn. Gentianaceae, *Cephaelis spp.* Rubiaceae, *Cinchona spp.* Rubiaceae, *Cnicus benedictus* L. Asteraceae, *Cochlearia spp.* Brassicaceae, *Cytisus scoparius* L. Link. Fabaceae, *Echinaceae spp.* Asteraceae, *Erysimum officinale* L. Brassicaceae, *Foeniculum spp.* Apiaceae, *Gentiana spp.* Gentianaceae, *Glycyrrhiza glabra* L. Fabaceae, *Harpagophytum procumbens* Burch. DC. ex Meissn. Pedaliaceae, *Humulus lupulus* L. Cannabaceae, *Huperzia serrata* Thunb. Trevis. Lycopodiaceae, *Illicium verum* Hook. f. Illiciaceae, *Inula helenium* L. Asteraceae, *Laburnum anagyroides* Medikus Fabaceae, *Lamium album* L. Lamiaceae, *Lippia citriodora* H.B. y K. Verbenaceae, *Lupinus spp.* Fabaceae, *Maytenus illicifolia* Mart ex Reissek Celastraceae, *Medicago sativa* L. Fabaceae, *Melaleuca spp.* Myrtaceae, *Mentha spp.* Lamiaceae, *Menyanthes trifoliata* L. Menyanthaceae, *Myrica cerifera* L. Myricaceae, *Olea europea* L. Oleaceae, *Panax ginseng* spp. Araliaceae, *Petroselinum crispum* Mill. A.W. Hill. Apiaceae, *Peucedanum ostruthium* L. Koch Apiaceae, *Picrasma excelsa* Sw. Planch. Simaroubaceae, *Pimpinella anisum* L. Asteraceae, *Piper spp.* Piperaceae, *Polygala spp.* Polygalaceae, *Primula veris* L. Primulaceae, *Quassia amara* L. Simaroubaceae, *Raphanus sativus* L. var. *niger* Mill. Kerner Brassicaceae, *Rheum spp.* Polygonaceae, *Tanacetum cinerariifolium* Trev. Schultz Bip. Asteraceae, *Tilia spp.* Tiliaceae, *Verbena officinalis* L. Verbenaceae, *Zingiber officinalis* Roscoe Zingiberaceae, *Ziziphus jujuba* Miller Rhamnaceae, o plantas semejantes y sus extractos, los "principios amargos", la colina y sus derivados, el anetol y la anetoltritiona; la composición está destinada al ser humano y es adecuada para su administración oral, preferiblemente transmucosa; es en forma líquida, preferiblemente en forma de solución, aerosol o gotas, en forma semilíquida o en forma sólida, preferiblemente en forma de comprimido, polvo, granulado o bizcocho; el tratamiento de defectos de la función salival está destinado al ser humano e incluye la hiposialia y la xerostomía; la composición se utiliza para obtener un medicamento destinado al tratamiento de defectos de la función salival; la composición se administra asociada a un tratamiento local que respeta, protege o restaura la biopelícula oral normal y que incluye la

55 administración de un compuesto antifúngico.

[0026] La invención se comprenderá mejor con la lectura de la exposición no limitativa siguiente.

[0027] En el marco de la invención, una composición sialogoga o sialagoga es una composición que permite aumentar la secreción salival en los individuos, especialmente en el marco del tratamiento de defectos de la función salival. El individuo puede ser un ser humano o un animal (preferiblemente un ser humano).

5 [0028] De manera ventajosa, se ha efectuado previamente una prueba en individuos de acuerdo con lo establecido en la solicitud de patente francesa n° 06 11099 (PCT/FR2007/002083) con el fin de detectar la presencia de defectos de la función salival. En esta prueba se utiliza un preparado sólido, como un bizcocho, granulado o polvo, tal y como se indica en dicha solicitud.

[0029] Los agonistas muscarínicos incluyen la pilocarpina y el clorhidrato de pilocarpina. La pilocarpina se puede obtener a partir de plantas, por ejemplo, *Pilocarpus microphyllus* Stapf, Rutaceae.

10 [0030] Los antagonistas adrenérgicos 2 incluyen la yohimbina, para la obtención de un medicamento. La yohimbina se puede obtener de la planta *Pausinystalia yohimbe* (K. Schum.) Pierre Rubiaceae.

15 [0031] De forma preferible aún, la composición incluye la pilocarpina y la yohimbina. Efectivamente, la pilocarpina puede producir efectos secundarios tales como náuseas y/o eructos cuando se administra sola, mientras que, de manera sorprendente, no se ha observado ningún efecto secundario cuando se administra junto con la yohimbina. Esto lo ilustra un estudio realizado en 5 individuos voluntarios sanos: dos hombres (H) de 15 y 19 años y tres mujeres (F) de 16, 46 y 76 años. Estos voluntarios absorbieron, de una sola vez, de uno a tres de los comprimidos siguientes:

- R3: pilocarpina (Salagen[®]), 1 comprimido de 5 mg
- R4: eseridina (Génésérine[®] 4,5), 1 comprimido de 4,5 mg
- 20 - R5: yohimbina (Yohimbine Houdé[®]), 1 comprimido de 2 mg
- R7: anetoltritiona (Sulfarlem S25[®]), 1 comprimido de 25 mg.

[0032] El aumento de la secreción de saliva en estos voluntarios se midió en cada caso, calificándose de 0 a 3. Los resultados se recogen en el cuadro siguiente:

		Aumento de la saliva, calificado de 0 a 3						
		R3	R5	R7	R3+R5	R3+R7	R5+R7	R3+R5+R7
Caso 1	H 19 años	0	0	0	0	1	0	NT
Caso 2	H 15 años	2	0	0	2	0	0	NT
Caso 3	F 72 años	2	1	1	1	1	1	NT
Caso 4	F 16 años	2	0	0	2	1	0	1
Caso 5	F 46 años	2	0	0	3	0	0	0
	media	1,6	0,2	0,2	1,6	0,6	0,2	

Aumento de la saliva, calificado de 0 a 3								
	R4	R3	R5	R7	R3+R5	R3+R7	R5+R7	R3+R5+R7
Caso 5 + R4	0	0	0	0	2	2	1	0

25 [0033] Se vigilaron también los efectos secundarios no deseados de cada tratamiento, que se indican a continuación:

- Pilocarpina sola: se observan náuseas en todos los voluntarios de la prueba (5 de 5 casos) y eructos en un caso (caso n° 4).
- 30 - Yohimbina sola: ningún efecto secundario observado.
- Anetoltritiona, sola o asociada: flatulencias sufridas en los casos 3 y 5.

- Pilocarpina y yohimbina: ningún efecto secundario observado.

[0034] Estos resultados demuestran que la asociación de un compuesto antagonista adrenérgico $\alpha 2$ como la Yohimbina (Y) con un compuesto agonista muscarínico M3 como la Pilocarpina (P) permite aumentar la secreción de saliva sin los efectos secundarios observados cuando estos compuestos se administran por separado. Dicha asociación de un antagonista adrenérgico $\alpha 2$ con un agonista muscarínico M3, especialmente en un modo de administración oral, sublingual y/o transmucoso, permite reducir también la dosis de principios activos necesarios para aumentar la secreción salival. Es posible la microdosificación de los principios activos, pilocarpina y yohimbina, ya que el volumen de distribución por vía local es $< 0,8$ mL en el caso de la saliva de reposo (*frente a 5 L de sangre*) y muy inferior incluso en caso de sequedad bucal. El aclaramiento salival disminuye mucho también, por definición, en caso de sequedad bucal.

[0035] Según el modo de realización preferido, la composición según la invención incluye además uno o varios compuestos sialagogos complementarios capaces de activar los receptores "periféricos A", es decir, los receptores sensibles a los agonistas del calor, capsaicina, frío, mentol, picante, astringente, CO₂, salados (iones de sodio), ácidos, amargos, dulces, aromas, umami y/o glutamato, y los receptores "periféricos B" situados en la sinapsis con la célula muscular lisa de tipo digestivo y cuyos agonistas incluyen la anetoltritiona y similares, conforme a la fisiología de la salivación. Estos compuestos complementarios pueden ser, por ejemplo, las plantas con propiedades sialagogas, aperitivas, estomacales o estimulantes digestivos, tales como *Anethum graveolens* L. Asteraceae, *Arctium lappa* L. Asteraceae, *Areca catechu* L. Palmae, *Capsicum spp.* Solanaceae, *Carlina acaulis* L. Asteraceae, *Centaurium erythraea* Rafn. Gentianaceae, *Cephaelis spp.* Rubiaceae, *Cinchona spp.* Rubiaceae, *Cnicus benedictus* L. Asteraceae, *Cochlearia spp.* Brassicaceae, *Cytisus scoparius* L. Link. Fabaceae, *Echinaceae spp.* Asteraceae, *Erysimum officinale* L. Brassicaceae, *Foeniculum spp.* Apiaceae, *Gentiana spp.* Gentianaceae, *Glycyrrhiza glabra* L. Fabaceae, *Harpagophytum procumbens* Burch. DC. ex Meissn. Pedaliaceae, *Humulus lupulus* L. Cannabaceae, *Huperzia serrata* Thunb. Trevis. Lycopodiaceae, *Illicium verum* Hook. f. Illiciaceae, *Inula helenium* L. Asteraceae, *Laburnum anagyroides* Medikus Fabaceae, *Lamium album* L. Lamiaceae, *Lippia citriodora* H.B. y K. Verbenaceae, *Lupinus spp.* Fabaceae, *Maytenus illicifolia* Mart ex Reissek Celastraceae, *Medicago sativa* L. Fabaceae, *Melaleuca spp.* Myrtaceae, *Mentha spp.* Lamiaceae, *Menyanthes trifoliata* L. Menyanthaceae, *Myrica cerifera* L. Myricaceae, *Olea europea* L. Oleaceae, *Panax ginseng* spp. Araliaceae, *Petroselinum crispum* Mill. A.W. Hill. Apiaceae, *Peucedanum ostruthium* L. Koch Apiaceae, *Picrasma excelsa* Sw. Planch. Simaroubaceae, *Pimpinella anisum* L. Asteraceae, *Piper spp.* Piperaceae, *Polygala spp.* Polygalaceae, *Primula veris* L. Primulaceae, *Quassia amara* L. Simaroubaceae, *Raphanus sativus* L. var. niger Mill. Kerner Brassicaceae, *Rheum spp.* Polygonaceae, *Tanacetum cinerariifolium* Trev. Schultz Bip. Asteraceae, *Tilia spp.* Tiliaceae, *Verbena officinalis* L. Verbenaceae, *Zingiber officinalis* Roscoe Zingiberaceae, *Ziziphus jujuba* Miller Rhamnaceae, o plantas semejantes, y sus extractos, los "principios amargos", la colina y sus derivados, el anetol y la anetoltritiona.

[0036] Sorprendentemente, la Solicitante ha puesto de manifiesto que la composición según la invención está especialmente indicada para aumentar la secreción salival o para tratar defectos de la función salival en pacientes, sobre todo mujeres, que presenten síntomas de depresión, pérdida de peso, disminución del apetito, fatiga y/o que utilicen con regularidad enjuagues bucales antisépticos. La Solicitante ha demostrado también que la sensación subjetiva de boca seca puede estar relacionada con la toma de medicamentos susceptibles de alterar la biopelícula, pertenecientes a una de las familias farmacológicas siguientes: antibióticos, corticoides y enjuagues bucales antisépticos, que interactúan con las bacterias productoras de glicoproteínas y con las glicoproteínas de la mucosa. Estas glicoproteínas tienen como función fisiológica atrapar las moléculas de agua (salival, alimentaria o de bebidas) y son el constituyente esencial de la biopelícula hidratada que protege y lubrica las mucosas orales sanas.

[0037] Preferiblemente, la composición según la invención se administra junto con un tratamiento local destinado a respetar, proteger o restaurar la biopelícula bucal. Preferiblemente, dicho tratamiento local incluye la administración de un compuesto antifúngico. La composición según la invención y dicho tratamiento local se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes. Se administran preferiblemente durante un periodo de tratamiento común. La composición según la invención incluye además preferiblemente un compuesto antifúngico destinado a respetar, proteger o restaurar la biopelícula bucal.

[0038] Preferiblemente, el compuesto antifúngico posee propiedades antifúngicas contra *Candida albicans* y *Candida spp.* El compuesto antifúngico se elige preferiblemente entre extractos vegetales con propiedades antifúngicas, sobre todo contra *Candida albicans* y *Candida spp.*, como por ejemplo: *Arctium lappa* L. Asteraceae, *Carlina acaulis* L. Asteraceae, *Chamomilla recutita* L. Rauschert Asteraceae, *Cinnamomum spp.* Lauraceae, *Cnicus benedictus* L. Asteraceae, *Eugenia caryophyllus* (Sprengel) Bullock & S. Harrison Myrtaceae, *Gentiana spp.* Gentianaceae, *Hedera helix* L. Araliaceae, *Hydrastis canadensis* L. Ranunculaceae, *Inula helenium* L. Asteraceae, *Lamium album* L. Lamiaceae, *Maytenus illicifolia* Mart ex Reissek Celastraceae, *Melissa officinalis* L. Lamiaceae, *Polygala spp.* Polygalaceae, *Ravensara aromatica* Sonnerat Lauraceae, *Satureja montana* L. Lamiaceae, *Smilax spp.* Liliaceae, *Solidago virgaurea* L. Asteraceae, *Thymus spp.* Lamiaceae, *Tylophora asthmatica* Wight. & Arn. Asclepiadaceae, *Ziziphus jujuba* Miller Rhamnaceae, las otras Lamiaceae de aceites esenciales antifúngicos, las plantas semejantes y sus extractos. El antifúngico se puede elegir

también entre los antifúngicos alopáticos, en particular los polienos, como anfotericina B o nistatina, o los azólicos como fluconazol, itraconazol u otros.

[0039] La Solicitante ha demostrado también que la sensación de boca seca está relacionada con la toma de anticolinérgicos “duros” y con el número de medicamentos tomados cada día, estando significativamente asociados estos dos parámetros.

[0040] Preferiblemente, la composición según la invención que contiene pilocarpina no se administra a pacientes que estén recibiendo ya un tratamiento con anticolinesterásicos (antiparkinsonianos de tipo tropatepina) u otros anticolinérgicos: oxibutinina, bromuro de ipratropio, ciamemacina u otros. Se administrará respetando las contraindicaciones y las precauciones de empleo habituales de la pilocarpina y la yohimbina.

[0041] Un vehículo farmacéuticamente aceptable es un vehículo adecuado para su uso en contacto con las células de individuos humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida o similares. La elección del vehículo determinará la forma de la composición y su modo de administración.

[0042] En el marco de la presente invención, el vehículo es adecuado para la administración periférica de la composición en individuos, preferiblemente por vía oral. De forma preferible aún, la composición es adecuada para su administración oral (per os), sublingual y/o transmucosa. Se entiende por administración periférica un modo de administración que permite a los agonistas muscarínicos y a los antagonistas adrenérgicos actuar principalmente y de forma prioritaria en objetivos situados fuera del cerebro, sin necesidad de que estos compuestos atraviesen la barrera hematoencefálica. Efectivamente, en el marco de la invención, estos compuestos no ejercen su acción principal en el cerebro, si bien puede ocurrir que una parte, preferiblemente insignificante, de estos compuestos administrados llegue al cerebro. Por el contrario, en el marco de la invención, la acción de los agonistas muscarínicos y los antagonistas adrenérgicos se ejerce en las sinapsis de las vías eferentes parasimpáticas y simpáticas. Por ello, el modo de administración y/o el vehículo deben permitir a los compuestos activos permanecer el mayor tiempo posible en la boca y, preferiblemente, incluso después de la deglución de la composición.

[0043] Preferiblemente, la composición según la invención incluirá un aceite esencial no tóxico para la piel y las mucosas que permita disolver los principios activos, como el clorhidrato de pilocarpina y el clorhidrato de yohimbina, y que favorezca su paso a través de la mucosa bucal para alcanzar las sinapsis de las células secretoras salivales y de las células musculares lisas de tipo digestivo, con un paso mínimo a la circulación general. Estas sales de alcaloides son generalmente solubles en los aceites esenciales y sin descomposición por debajo de 200°C. Estos aceites esenciales se obtendrán, por ejemplo, de *Artemisia dracunculus* L. Asteraceae, *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* Rutaceae, *Citrus aurantium* L. var. *Dulcis Pers.* Rutaceae, *Citrus limon* L. Brum. f. Rutaceae o *Citrus reticulata* Blanco Rutaceae, que tienen también propiedades aromatizantes y están autorizadas para la alimentación. Será posible igualmente utilizar aceite esencial de *Rosmarinus officinalis* L. Lamiaceae, desaromatizado o no, que tiene también propiedades de aditivo antioxidante y conservante alimentario autorizado. Los aceites esenciales de *Citrus spp.*, obtenidos por expresión y no por destilación, se podrán someter o no a temperaturas de 160 à 200°C, o bien se podrán utilizar sin cocción, según el modo particular de realización.

[0044] Con este fin, la composición según la invención puede incluir los vehículos utilizados de forma clásica para una administración periférica, preferiblemente oral. El vehículo puede conferir a la composición una forma líquida, como una solución, aerosol o gotas, una forma semilíquida, como un gel o emulsión, o una forma sólida, como un comprimido, comprimido liofilizado, polvo o bizcocho. Preferiblemente, la composición en forma sólida será friable por la simple acción de la lengua del individuo. Así, el individuo que se introduce en la boca la composición en forma sólida puede desmenuzarla, por ejemplo, manteniéndola entre la lengua y el paladar, sin la intervención de los dientes y sin masticación. Las composiciones en forma de aerosol, gotas, gel, emulsión, comprimidos liofilizados, pasta, pasta masticable, bizcocho, granulado o polvo son preferibles, ya que estas formas permiten al compuesto activo permanecer más tiempo en la boca que otras fórmulas, en particular los comprimidos recubiertos.

[0045] Según un modo de realización preferido, la forma sólida consiste en un bizcocho, polvo o granulado, de acuerdo con lo descrito en la solicitud de patente francesa n° 06 11099, que contiene uno o varios productos a base de cereales, una materia grasa y huevo. Su fabricación puede consistir en la preparación de una mezcla que contenga del 58% al 68% de su peso en harina, del 26,5% al 36,5% de su peso en materia grasa, preferiblemente aceite vegetal, y del 1,5% al 9,5% de su peso en clara de huevo, seguida de la cocción de dicha mezcla de 15 a 25 minutos a una temperatura entre 160°C y 200°C, y luego la obtención directamente de un bizcocho, polvo o granulado, o bien de un bizcocho que se tritura para obtener el polvo o el granulado. Preferiblemente, la materia grasa incluye aceite de almendras dulces, aceite de oliva o aceite de sésamo, en especial si la composición según la invención incluye *Tanacetum cinerariifolium* o un extracto.

[0046] El polvo y el granulado ofrecen la ventaja de que permiten resolver el problema de la fragilidad de los bizcochos, asociada a su friabilidad, durante la manipulación y el transporte, así como la dificultad para encontrar un envase que evite que los bizcochos se desmenucen. El polvo y el granulado se pueden envasar al vacío de manera ventajosa para limitar la oxidación del preparado y prolongar la duración de conservación. El envasado del polvo o el

granulado en una jeringa o un dispositivo dosificador, por ejemplo, permite suministrar una dosis exacta de preparado sobre la lengua y respetar las normas higiénicas durante su utilización.

5 [0047] Además, es posible mezclar con el bizcocho, el polvo o el granulado anteriormente citados un principio activo o un aceite esencial que no soporten la cocción, por ejemplo, disolviéndolos o diluyéndolos en la materia grasa que los compone y/o comprimiéndolos con el bizcocho.

10 [0048] Preferiblemente, la composición según la invención incluye entre 0,001 y 100 mg de agonista muscarínico M3 elegido entre la pilocarpina o el clorhidrato de pilocarpina y entre 0,001 y 100 mg de antagonista adrenérgico $\alpha 2$ elegido entre la yohimbina o el clorhidrato de yohimbina. De forma preferible aún, la composición según la invención incluye entre 0,01 y 10 mg de pilocarpina y entre 0,01 y 10 mg de yohimbina, por ejemplo, 5 mg de pilocarpina y 2 mg de yohimbina.

[0049] A continuación se ofrecen ejemplos no limitativos de formulación.

Ejemplo 1: Comprimido de 0,2 g:

[0050]

Clorhidrato de pilocarpina	5 mg
Yohimbina	2 mg
Almidón	0,118 g
Fosfato bicálcico	0,020 g
Sílice	0,020 g
Lactosa	0,030 g
Talco	0,010 g
Estearato de magnesio	0,005 g

REIVINDICACIONES

1. Composición sialagoga que incluye, en un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración periférica, un agonista muscarínico M3 elegido entre la pilocarpina o el clorhidrato de pilocarpina, caracterizada por incluir además un antagonista adrenérgico α_2 elegido entre la yohimbina o el clorhidrato de yohimbina.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por incluir además un compuesto sialagogo complementario.
3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que el compuesto sialagogo complementario se elige entre *Anethum graveolens* L. Asteraceae, *Arctium lappa* L. Asteraceae, *Areca catechu* L. Palmae, *Capsicum* spp. Solanaceae, *Carlina acaulis* L. Asteraceae, *Centaureum erythraea* Rafn. Gentianaceae, *Cephaelis* spp. Rubiaceae, *Cinchona* spp. Rubiaceae, *Cnicus benedictus* L. Asteraceae, *Cochlearia* spp. Brassicaceae, 10 *Cytisus scoparius* L. Link. Fabaceae, *Echinaceae* spp. Asteraceae, *Erysimum officinale* L. Brassicaceae, *Foeniculum* spp. Apiaceae, *Gentiana* spp. Gentianaceae, *Glycyrrhiza glabra* L. Fabaceae, *Harpagophytum procumbens* Burch. DC. ex Meissn. Pedaliaceae, *Humulus lupulus* L. Cannabaceae, *Huperzia serrata* Thunb. Trevis. Lycopodiaceae, *Illicium verum* Hook. f. Illiciaceae, *Inula helenium* L. Asteraceae, *Laburnum anagyroides* Medikus Fabaceae, *Lamium album* L. Lamiaceae, *Lippia citriodora* H.B. y K. Verbenaceae, *Lupinus* spp. 15 Fabaceae, *Maytenus illicifolia* Mart ex Reissek Celastraceae, *Medicago sativa* L. Fabaceae, *Melaleuca* spp. Myrtaceae, *Mentha* spp. Lamiaceae, *menyanthes trifoliata* L. Menyanthaceae, *Myrica cerifera* L. Myricaceae, *Olea europea* L. Oleaceae, *Panax ginseng* spp. Araliaceae, *Petroselinum crispum* Mill. A.W. Hill. Apiaceae, *Peucedanum ostruthium* L. Koch Apiaceae, *Picrasma excelsa* Sw. Pianch. Simaroubaceae, *Pimpinella anisum* L. Asteraceae, *Piper* spp. Piperaceae, *Polygala* spp. Polygalaceae, *Primula veris* L. Primulaceae, 20 *Quassia amara* L. Simaroubaceae, *Raphanus sativus* L. var. niger Mill. Kerner Brassicaceae, *Rheum* spp. Polygonaceae, *Tanacetum cineraniifolium* Trev. Schuitz Bip. Asteraceae, *Tilla* spp. Tiliaceae, *Verbena officinalis* L. Verbenaceae, *Zingiber officinalis* Roscoe Zingiberaceae, *Ziziphus jujuba* Miller Rhamnaceae, o plantas semejantes y sus extractos, los "principios amargos", la colina y sus derivados, el anetol y la anetoltriona.
- 25 4. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por estar destinada al ser humano y por ser adecuada para su administración oral, preferiblemente transmucosa.
5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por ser en forma líquida, preferiblemente en forma de solución, aerosol o gotas, en forma semilíquida o en forma sólida, preferiblemente en forma de comprimido, polvo, granulado o bizcocho.
6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento de defectos de la función salival.
- 30 7. Composición según la reivindicación 6 caracterizada por que dicho tratamiento está destinado al ser humano y por que el defecto de la función salival incluye la hiposialia o la xerostomía.
8. Utilización de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de defectos de la función salival.
- 35 9. Utilización según la reivindicación 8 caracterizada por que dicho tratamiento está destinado al ser humano y por que el defecto de la función salival incluye la hiposialia o la xerostomía.
10. Utilización según una de las reivindicaciones 8 a 9, caracterizada por que la composición está asociada a un compuesto antifúngico de acción local.