(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 675 949**

(51) Int. CI.:

A61K 36/63 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2008 PCT/ES2008/000100**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2017 WO08102041**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008 E 08736702 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2119477**

(54) Título: **Composición para tratamiento de la xerostomía o boca seca**

(30) Prioridad:

22.02.2007 ES 200700464

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2018

(73) Titular/es:

BIOCOSMETICS, S.L. (100.0%)
C/ ARAQUIL 11
28023 MADRID, ES

(72) Inventor/es:

RODRIGUEZ-VILABOA, DEBORA

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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 para tratamiento de la xerostomía o boca seca

Campo de la invención

La invención se refiere al campo del tratamiento de trastornos de la cavidad oral. Específicamente, la invención se refiere a una composición para el tratamiento de la xerostomía y de los problemas asociados a la misma.

Antecedentes de la invención

La saliva es un fluido natural cuya función es esencial para la salud oro faríngea, digestiva y general. La función salival es en apariencia sencilla; sin embargo la complejidad de su composición refleja el gran número de propiedades que posee. Cuando la cantidad o calidad de la saliva disminuye, aparecen múltiples problemas recibiendo el nombre de xerostomía o "boca seca" o "boca ardiente".

La FDI (Federación Dental Internacional) la define como "la enfermedad del hombre moderno" por su elevada prevalencia. Los porcentajes que establece van desde el 20 % en personas de alrededor de 20 años, y el 40 % en personas de 60 años, elevándose estos porcentajes en grupos de edad más avanzados.

La xerostomía o boca seca es un problema universal que puede afectar a cualquier persona, independientemente del sexo, raza, edad u otra condición. Es, sin embargo, más frecuente en mujeres que en hombres debido sobre todo a la disminución de las hormonas estrogénicas en la perimenopausia, al igual que aparece sequedad de otras mucosas como vagina y ojos. Uno de cada cuatro adultos padece de boca seca. Además se presenta asociada a múltiples enfermedades sistémicas, psiquiátricas y lo que es más importante aparece como efecto secundario de múltiples tratamientos de estas y de otras enfermedades que cada día son más frecuentes llegando a tener carácter epidémico. Entre ellas la diabetes, el cáncer, la ansiedad, la depresión, las alergias, las enfermedades auto inmunes, el estrés o el alcoholismo, por ejemplo.

Por todo esto, la xerostomía o "síndrome de boca seca" tiene hoy tanta importancia. Además, se trata de un síndrome que puede ser silente en muchos casos y que puede no dar síntomas hasta estar muy avanzado. El 50 % de los pacientes que cursan con xerostomía no presentan síntomas y, lo que es más relevante científicamente, se puede llegar a perder hasta un 50 % del flujo salival sin todavía percibir sequedad de boca o antes de que la xerostomía sea manifiesta por presencia de signos o síntomas.

La xerostomía o síndrome de boca seca afecta tanto a personas que pueden tener su dentición (pacientes dentados) como también a los pacientes ya edéntulos. Las consecuencias de dicha xerostomía en el primer grupo son muy manifiestas ya que en pocos meses desde la instauración del síndrome, por el déficit de flujo salival, se produce también una alteración de la capacidad tampón natural de la saliva, lo que conduce a un deterioro estructural de los tejidos duros de la boca (dientes) a corto plazo.

En los pacientes dentados con xerostomía, la saliva que, en condiciones fisiológicas actúa como defensa, barrera y refuerzo, no es eficaz ni suficiente para frenar la desmineralización de esmalte y dentina provocada por las agresiones cotidianas (bacterias cariogénicas, ácidos, descensos de pH, apretamiento dental...) Así, por ejemplo, como consecuencia de la disminución del pH oral en el postprandio (después de comer) aparecen caries de rápida evolución y caries de aparición atípica como caries de cuello, que llegan a destruir totalmente los dientes en pocos meses. Además pueden aparecer toda una serie de síntomas y signos, independientemente de que haya o no dientes, que llegan incluso a alterar la calidad de vida del paciente.

En pacientes edéntulos, la xerostomía no produce destrucción dentaria puesto que el paciente ya no tiene dientes en la boca, sin embargo la aparición de signos y síntomas puede ser todavía mayor que en el primer grupo.

Diferentes tipos de glándulas son responsables de dichas secreciones: la saliva mucilaginosa es segregada en las glándulas salivales menores (labios, paladar, lengua), mientras que la saliva acuosa es segregada por las parótidas y submaxilares en mucha mayor cantidad.

Los síntomas de boca seca a menudo están presentes en pacientes cuya secreción salival, tanto estimulada como no estimulada, es normal. Por el contrario, existen pacientes con verdadera hiposalivación que no se quejan de sequedad bucal. La percepción o no por parte del paciente depende, en gran medida, del componente de saliva ausente: se siente sequedad bucal cuando faltan componentes mucilaginosos (científicamente llamada saliva en reposo o no estimulada) que lubrifican y dan confort, aunque la cantidad de flujo salival (flujo de la saliva acuosa o saliva estimulada) esté mantenida. Por el contrario, pacientes con reducción de flujo salival pueden no percibir sequedad si se conserva la saliva mucilaginosa.

Se sabe hoy que la saliva en reposo o no estimulada es aquella que evita síntomas y protege tanto los tejidos blandos (lengua y mucosa) como los tejidos duros (dientes). Se podría hacer una comparación con las lágrimas (llanto) ante un disgusto, que no tienen función de protección del ojo, ya que caen por el rostro, muy al contrario de la secreción lacrimal, que lubrifica y protege las estructuras oculares del medio externo protegiendo la visión normal.

Ambos tipos de saliva, estimulada y no estimulada o en reposo, son notablemente distintas tanto en volumen como en origen glandular y composición. La saliva en reposo es la que da sensación de calma y lubrifica. Una de las teorías que se prefiere indica que esto puede deberse a la alta concentración de iones potasio en su sistema tampón que, científicamente, es el catión más utilizado en geles y pastas desensibilizantes para la boca. Al contrario, la saliva estimulada posee grandes concentraciones de sodio.

Existe una gran variabilidad individual en lo referente al flujo salival, pudiendo oscilar hasta en un 50 %.

La xerostomía dificulta el habla, la masticación, la deglución y también la higiene oral porque favorece la acumulación de la placa dental, debido a que el flujo salival ya no arrastra las bacterias y además, disminuye el efecto tampón de la saliva, por lo que el pH se torna ácido y se destruyen los dientes. Está relacionada con muchas faringitis crónicas, mucositis e incluso con trastornos digestivos. A nivel local puede ocasionar sensación de quemazón y/o dolor en los tejidos blandos y en la lengua, necesidad de humedecer la boca a intervalos cortos de tiempo, superficie áspera del diente, hilo de saliva entre los dientes o la lengua y el paladar, sensación de presión o tirantez en un grupo de dientes e incluso dolor. Provoca una rápida progresión de las caries dentales, facilita enfermedades periodontales gingivitis), desgasta los dientes por mayor abrasión y fricción al carecer de lubricante entre las superficies dentales. También produce fisuras en los labios e infecciones bacterianas (candidiasis, sialodenitis), halitosis y puede llegar a producir trastornos alimenticios, insomnio, irritabilidad o depresión. De igual modo, la xerostomía afecta a la calidad de vida de quien la padece desde el punto de vista de la sociabilidad: se pierde el interés por comer en compañía, por salir o por hablar en grupo.

La etiología de la xerostomía implica muchos factores y es altamente compleja:

1. Consumo de fármacos xerostomizantes: Más de 500 familias de medicamentos presentan como efecto secundario la xerostomía, siendo éste uno de los principales motivos de los abandonos de la medicación por parte de los pacientes. Son los responsables de la mayoría de los casos de xerostomía. La deficiencia salival suele persistir durante mucho tiempo después de un tratamiento prolongado, a pesar del abandono del fármaco. Los fármacos que producen este efecto más frecuentemente son diuréticos (hidroclorotiazida, amilorida), sedantes, antidepresivos (inhibidores de la recaptación de la serotonina y especialmente antidepresivos tricíclicos), antihipertensores, fármacos antiinflamatorios, descongestivos (fenilpropanolamina, pseudoefedrina), fármacos ansiolíticos (diazepam), fármacos antiespasmódicos de tipo anticolinérgico (atropina, oxibutinina), antidiarreicos (loperamida, difenoxilato), antihistamínicos (clorfenamina, loratadina), antiinflamatorios no esteroideos (piroxicam, ibuprofeno), analgésicos opiáceos (morfina), relajantes musculares (baclofeno), broncodilatadores (ipratropio, salbutamol), fármacos antiparkinsonianos (levodopa, biperideno), fármacos antiacné (isotretinoina) y antipsicóticos como las fenotiazinas y las butirofenonas.

2. Tratamientos oncológicos como la radioterapia de cabeza y cuello (una de las causas más reconocidas). También y de forma más frecuente, la quimioterapia oncológica. También la terapia con yodo radioactivo en el carcinoma de tiroides.

3. Enfermedades autoinmunes: disminuyen el flujo salival de forma permanente. Pueden señalarse el Síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la polimiositis/dermatomiositis y esclerodermia.

4. Enfermedades infecciosas: VIH, hepatitis.

5. Pacientes trasplantados con terapia inmunosupresora: hipofunción de las glándulas salivales.

6. Pacientes en diálisis.

7. Enfermedades sistémicas como la diabetes, artritis, Alzheimer y demencia senil.

8. Enfermedades psiquiátricas como la ansiedad, la depresión y la anorexia nerviosa.

9. Consumo de **sustancias adictivas** tales como el alcohol, el tabaco y las drogas. Un factor muy cotidiano en nuestros días.

En cualquier caso, es importante diagnosticar y tratar la xerostomía, porque además de la pérdida en la calidad de vida del paciente, también afecta seriamente a su salud.

Como se ve la xerostomía es un síndrome de una gran complejidad. Hasta ahora tan sólo ha habido intentos fallidos en cuanto a su tratamiento, enfocados a imitar la saliva natural con productos artificiales que intentan sustituir a la saliva natural ausente.

Así, hasta ahora se hablan hecho intentos en el sentido de crear salivas artificiales, si bien dichos productos no están exentos de críticas ya que en general, por sus características reológicas y organolépticas, se trata en general de geles con un pH ácido, incluso muy ácido, con el consiguiente riesgo que esto conlleva para el paciente de boca seca. ("Dental Management and Treatment of Xerostomic Patients", por Dr. Cari W. Haveman, D. D. S., M. S., Director, Advanced General Dentistry Clinic, The University of Texas Health Science Center at San Antonio - Texas

Dental Journal, junio 1998, págs. 43 a 56); "The effect of commercially available saliva substitutes on predemineralized bovine dentin in vitro", by Department of Operative Dentistry and Periodontology. University School of Dental Medicine, Freie Unversitaet, Berlin, Germany - Oral Diseases n.º 8, págs. 192-198).

Continúa existiendo en el estado de la técnica, por tanto, la necesidad de proporcionar composiciones alternativas para el tratamiento de la xerostomía que aumenten el flujo de la saliva en reposo o no estimulada.

Los presentes inventores han descubierto que la combinación de aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol tiene un efecto sinérgico ya que consigue sorprendentemente aumentar hasta casi un 200 % el flujo salival de saliva en reposo o no estimulada, consiguiendo aliviar los síntomas del síndrome de boca seca, incluido el dolor, y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En un estudio realizado por Kelly y col. ("Bioadhesive, rheological, lubricant and other aspects of an oral gel formulation intended for the treatment of Xerostomía", H. M. Kelly, P. B. Deasy, M. Busquet, A.A. Torrance. School of Pharmacy, Trinity College, University of Dublin, Ireland - Internacional Journal of Pharmaceutics 2004 n.º 278, págs. 391-406), se describe una saliva artificial con sialagogos o estimulantes basada en cloruro potásico, cloruro sódico, cloruro cálcico y cloruro magnésico, que son los que aumentan el flujo de saliva estimulada, y que puede comprender también aceite de girasol o aceite de oliva para mejorar la bioadhesión y la viscosidad de la misma, si bien los mismos autores señalan la curiosidad de que la saliva ni es pegajosa ni es viscosa. También se ha descrito el uso del aceite de oliva como vehículo graso en composiciones para el tratamiento de trastornos dermatológicos relacionados con las mucosas secas (patentes US 200528174 y AT 414095).

El xilitol se ha incluido como ingrediente en numerosos productos para la boca seca, con un demostrado beneficio como agente edulcorante no cariogénico (véase por ejemplo la patente ES 2186569). Sin embargo, no se ha podido demostrar su capacidad per se para estimular el flujo salival (Caries Res. 1993; 27(I):55-9; Caries Res. 1999; 33 (1):23-31). De hecho, su función como estimulante salival en chicles y productos de confitería, descrito en la patente ES 2057412 por ejemplo, parece deberse más bien al vehículo, ya que cualquier goma, plástico duro o blando en la boca es capaz de promover el flujo de saliva estimulada aún sin ningún ingrediente activo (J. Dent. Res. 1989; 68 (5): 786-90).

Por otro lado, la patente US 5.156.845 describe el uso del clorhidrato de betaína para estimular el flujo de saliva estimulada en base a la acidez que la molécula aporta a la composición. Asimismo, en la patente US 6.156.293 de Jutila se define el uso de la trimetilglicina para aliviar los síntomas de las mucosas y membranas secas del cuerpo, en preparaciones no terapéuticas ya que no consiguen aumentar ninguna función vital fisiológica. El autor describe la trimetilglicina como un compuesto bipolar que puede adherirse a la superficie de las membranas mucosas y permanecer ahí durante un tiempo captando agua y, por lo tanto, humedeciéndolas.

Adicionalmente, ya se conoce un chicle (Xerostom®) que comprende xilitol, betaína y aceite de oliva, que se usa para la boca seca o individuos con xerostomía.

Sin embargo, no se ha descrito en el estado de la técnica el uso combinado de aceite de oliva, xilitol y trimetilglicina como composición terapéutica para mejorar la función fisiológica salival en el tratamiento de la xerostomía. La composición de la invención consigue no sólo aliviar los síntomas más importantes de este grave problema, sino que, gracias al aumento tan llamativo del flujo salival no estimulado, consigue todos los beneficios que aporta la saliva natural.

Además, de un modo también sorprendente, dicha combinación sinérgica es capaz de proteger frente a la desmineralización de la dentina, mientras que ninguno de los ingredientes por separado apenas lo consigue, evitando o reduciendo así problemas asociados a la xerostomía tales como la caries, por ejemplo.

Buchalla y col. ("Influence of Olive Oil Emulsions on Dentin Demineralization in vitro", W. Buchalla, T. Attin, P. Roth, E. Hellwig. University Freiburg, Germany Caries Research 2003 n.º 37, págs. 100 a 107), han descrito el efecto protector contra la desmineralización de la dentina de emulsiones oleosas con un 5 % y un 50 % de aceite de oliva, concluyendo que la última protege más que la primera pero sin diferencias significativas. Asimismo, de los estudios de Featherstone y Rosenberg (Caries Res 18 (1984) 52-55) se sabía que los lípidos proporcionan una película de difusión en la matriz orgánica acuo-lipo-proteica del esmalte dificultando la aparición de caries.

Por otra parte, los resultados obtenidos de los estudios de protección a la erosión que se adjuntan, no revelan capacidad alguna por parte del aceite de oliva para proteger frente a la desmineralización en las condiciones en las que la combinación de los tres ingredientes lo hacen en esmalte y dentina.

Además, no se ha descrito ni se ha sugerido hasta ahora que la combinación de los tres componentes de la composición de la invención tenga un efecto tan sorprendente en cuanto a evitar la pérdida de dentina, mayor que el proporcionado por los ingredientes por separado. Esta propiedad es especialmente importante en pacientes xerostómicos, ya que la deshidratación de las encías produce una exposición de la dentina, que es especialmente sensible a la desmineralización.

Por tanto, la composición de la presente invención que combina los ingredientes activos mencionados permite el

tratamiento de la xerostomía o de trastornos asociados a la misma con muy buenos resultados de aumento del flujo de la saliva no estimulada, de alivio de los síntomas de la xerostomía, de alivio del dolor asociado a la xerostomía, así como de mejora de la calidad de vida de las personas afectadas. Además, la composición de la invención ha demostrado proteger frente a la desmineralización de la dentina sometida a condiciones extremas de pH semejantes a las existentes en la boca con falta de saliva.

Objeto de la invención

La presente invención, por tanto, tiene por objeto proporcionar una composición para el tratamiento de la xerostomía, que comprende una combinación sinérgica de aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol, en el que dicha composición comprende el 0,1-4 % en peso de aceite de oliva.

Descripción de las Figuras

La Figura 1 representa los valores de flujo salival no estimulado iniciales y tras una semana de aplicación tópica de productos habituales para la boca seca (control) y de la composición de la invención (ensayo).

La Figura 2 representa el cambio en los síntomas de acuerdo con los resultados del cuestionario de xerostomía VAS tras una semana de aplicación tópica de productos habituales para la boca seca (control) y de la composición de la invención (ensayo).

La Figura 3 representa los cambios detectados en la calidad de vida relacionada con la xerostomía tras el uso de productos habituales para la boca seca (productos control) y de la composición de la invención (productos ensayados).

La Figura 4 representa la pérdida de dentina en condiciones de erosión extrema empleando agua destilada, aceite de oliva y la composición de la invención (solución ensayada).

La Figura 5 representa la pérdida de esmalte en condiciones de erosión extrema empleando agua destilada, aceite de oliva y la composición de la invención (solución ensayada)

La Figura 6 representa la pérdida de dentina en condiciones de erosión extrema empleando agua destilada, la composición de la invención y soluciones de cada uno de los tres componentes de la misma (aceite de oliva al 2 %, trimetilglicina al 2 % y xilitol al 1 %).

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición para el tratamiento de la xerostomía que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol, en la que dicha composición comprende el 0,1-4 % en peso de aceite de oliva, en adelante "composición de la invención".

En el contexto de la invención el término "composición para el tratamiento de la xerostomía" se refiere a una composición que mejora la función fisiológica, es decir que aumenta el flujo de la saliva no estimulada de forma fisiológica, de modo que es una composición terapéutica y no un mero producto de higiene oral. Dicha composición, además, alivia los síntomas de la misma, incluido el dolor asociado a la xerostomía y mejora la calidad de vida de las personas afectadas. La composición además ha demostrado ser eficaz en la prevención de la desmineralización producida por los ácidos.

Como se ha indicado previamente, la invención va dirigida a preservar y aumentar el flujo salival natural de la "saliva en reposo" mediante el empleo de una composición terapéutica novedosa e innovadora por vía tópica. Cuenta con la ventaja de que puede aplicarse "ad libitum", es decir a demanda (la boca seca acompaña al paciente todo el día, incluso por la noche), sin los efectos secundarios de los medicamentos estimulantes conocidos hasta ahora, como es el caso de la pilocarpina.

La composición de la invención, al estimular el flujo salival, consigue aumentar la cantidad de iones de calcio, potasio, fosfato y bicarbonato, así como del resto de los componentes beneficiosos que la saliva natural humana contiene como son proteínas, inmunoglobulinas, peroxidasa, etc.

En una realización particular, la composición de la invención comprende un 0,2-3 % en peso de aceite de oliva. En una realización aún más preferida, la composición de la invención comprende un 2 % en peso de aceite de oliva.

En una realización particular, la composición de la invención comprende un 0,1-6 % en peso de trimetilglicina. En una realización preferida, la composición de la invención comprende un 4 % en peso de trimetilglicina.

En una realización particular, la composición de la invención comprende un 1-50 % en peso de xilitol. En una realización preferida, la composición de la invención comprende un 5-30 % en peso de xilitol. En una realización aún más preferida, la composición de la invención comprende un 10 % en peso de xilitol.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende un 2 % en peso de aceite de oliva, un 4 %

en peso de trimetilglicina y un 10 % en peso de xilitol. En otra realización preferida, la composición de la invención comprende un 2 % en peso de aceite de oliva, un 2 % en peso de trimetilglicina y un 1 % en peso de xilitol.

En otra realización particular, la composición de la invención puede comprender, además, uno o más componentes tales como agentes remineralizantes, controladores de la viscosidad, humectantes, conservantes, colorantes, agentes tampón, edulcorantes, enzimas proteolíticas, emulsionantes, abrasivos, aceites esenciales, cicatrizantes, aromas, antioxidantes, gelatinas de origen animal o vegetal, excipientes, y una mezcla de los mismos.

Entre estos ingredientes complementarios cabe destacar los agentes que mejoran la capacidad remineralizadora, ya que aportan iones que permiten la remineralización, en particular flúor procedente de cualquier fuente apropiada, calcio procedente de cualquier fuente apropiada, así como fosfatos u otros iones con capacidad para remineralizar y endurecer el diente.

Así pues, en una realización preferida, la composición de la invención comprende un agente remineralizante seleccionado entre aniones fluoruros, aniones fosfatos, cationes sodio y cationes potasio.

Entre los anteriormente mencionados pueden citarse como ejemplo los siguientes: fluoruro potásico, fluoruro sódico, monofluorofosfato sódico, fluoruro estañoso, fluoruros de aminas (hidrofluoruro de hexadecilamina, dihidrofluoruro de bis-(hidroxietil)-aminopropil-N-hidroxietil-octadecilamina, dihidrofluoruro de N-N',N'-tri(polioxietileno)-N-hexadecil-propilenodiamina o hidrofluoruro de octadecenilamina), fosfato potásico, pirofosfato potásico, citrato tripotásico, lactato cálcico, pantotenato cálcico y carbonato cálcico.

Asimismo, como agentes controladores de la viscosidad puede emplearse cualquier agente reológico conocido en el estado de la técnica tal como, por ejemplo, goma arábiga, goma tragacanto, goma xantana, carboximetil celulosa (CMC), polímeros de tipo Carbopol, pectinas o mucinas.

Igualmente, en la composición de la invención se puede emplear cualquier humectante del estado de la técnica tal como, por ejemplo, glicerina, propilenglicol o sorbitol.

Entre los conservantes que se puede emplear en la composición de la invención se pueden mencionar benzoato sódico, ácido benzoico, diazolinil urea, imidazolinil urea, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, entre otros conservantes del estado de la técnica.

Por otro lado, en la composición de la invención se puede usar cualquier colorante de la técnica tal como, por ejemplo, CI. 75810 o dióxido de titanio.

Asimismo, en la composición de la invención se pueden añadir agentes tampón, o agentes reguladores del pH, conocidos del estado de la técnica entre los que se pueden citar los siguientes: ácido láctico y lactatos, ácido cítrico y citratos, ácido málico y sales del mismo, hidróxido sódico, fosfato potásico y pirofosfato potásico.

Entre los edulcorantes que se puede emplear en la composición de la invención se pueden mencionar maltitol, isomaltitol, manitol, lactitol, sacarina sódica, acesulfamo potásico, aspartamo, ciclamato, taumatina o neohesperidina DC, entre otros edulcorantes conocidos.

A la composición de la invención también se pueden incorporar enzimas proteolíticas tales como la papaína, por ejemplo.

Igualmente, en la composición de la invención se puede emplear cualquier emulsionante adecuado de la técnica tal como, por ejemplo, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado o lecitina.

Por otro lado, en la composición de la invención se puede usar cualquier abrasivo empleado en este campo de la técnica tal como las sílices hidratadas (Syloid 244, Zeodent 163 o Zeodent 623, por ejemplo).

Análogamente, la composición de la invención puede incorporar aceites esenciales como el aceite de semilla de perejil o el extracto de citrus médica, por citar alguno.

Otro componente opcional de la composición de la invención es cualquier agente cicatrizante de la técnica tal como alantoína, D-Pantenol, pantotenato cálcico, por ejemplo.

Asimismo, la composición de la invención puede comprender un antioxidante adecuado del estado de la técnica tal como acetato de tocoferol o vitamina C.

Por otro lado, la composición de la invención puede comprender gelatinas de origen animal o vegetal tales como la gelatina bovina, la gelatina de pescado o la gelatina de algas, por ejemplo.

La composición de la invención puede incluir también aromas tales como el *Citrus medica* o extractos de menta, por ejemplo.

Finalmente, a la composición de la invención se le añadirán los excipientes adecuados en función de la formulación

a la que van destinados. Así, se pueden emplear cera de abeja, goma base, cera de carnauba o goma laca, etc.

En el caso de preparaciones líquidas y pastosas, se emplea agua como disolvente.

La composición de la invención que comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol tiene un pH neutro para garantizar la indemnidad del esmalte y la dentina de los pacientes con boca seca. Además, no se contempla en la misma el uso de lauril sulfato sódico, lauril sarcosinato sódico, cocamidopropilbetaina (no confundir con betaína) y detergentes utilizados comúnmente en productos de higiene oral y que están asociados a la aparición de llagas y aftas recurrentes (Herlofson B). Igualmente, carece de alcohol para evitar la asociación entre éste y el cáncer oral y, fundamentalmente, para evitar el conocido efecto deshidratante del alcohol.

Tal y como se ha indicado, de acuerdo con la presentación que se desee, puede incluir en cada momento todo lo necesario para tener la forma organoléptica y reológica necesaria.

En una realización particular, la composición de la invención se formula en forma de dentífrico, colutorio, sustituto salival, pulverizador, gel, chicle, cápsulas para chupar, tabletas para chupar, sabanitas para el paladar, comprimidos, caramelos, hisopos orales impregnados, gasas orales impregnadas, presentaciones monodosis de solución congelada para chupar.

En general, además de los hisopos y gasas, se puede usar cualquier soporte adecuado impregnado con una solución de la invención para su aplicación tópica en la boca. Asimismo, se puede emplear una presentación monodosis (un sobrecito o un blíster adecuado, por ejemplo) de la solución de la invención que se congela previamente a su uso. De este modo al efecto de la composición novedosa de la invención se suma el efecto del frío para conseguir un alivio más rápido y eficaz del dolor asociado a la xerostomía.

En cualquier caso, el experto en la materia formulará la composición de la invención en cualquier forma de presentación apropiada que permita un uso sencillo de la misma al paciente xerostómico para calmar el dolor y estimular el flujo salival.

La composición de la invención ha demostrado triplicar el flujo salival de la saliva en reposo, aumentándola hasta casi un 200 %. Dicha combinación ha demostrado, asimismo, mejorar la sintomatología asociada a la boca seca, el dolor y la calidad de vida asociada al síndrome.

Además y sorprendentemente, dicha asociación es capaz de proteger frente a la desmineralización de la dentina.

La composición comprende ingredientes cuya combinación novedosa demuestra tener efectos muy beneficiosos para la boca seca pero que, sin embargo, no presentan individualmente la eficacia demostrada para la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

Ejemplo 1

Formulación de dentífrico

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	2,000
Trimetilglicina	4,000
Xilitol	10,000
Glicerina	31,400
Agua	27,950
Zeodent 163	10,000
Zeodent 623	6,000
Pirofosfato tetrapotásico	2,300
Siloide 244	2,000
D-pantenol	0,050
Acetato de tocoferol	0,050
Dióxido de titanio	1,000
Papaína	0,100
Fosfato potásico	0,900
Citrus medica	0,500
Goma xantana	1,000
Fluoruro sódico	0,220

(continuación)

Componente	Porcentaje (p/p)
Sacarina sódica	0,130
Diazolinil urea	0,100
Aceite de perejil	0,300
Total	100

Ejemplo 2

Formulación de colutorio

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	2,000
Trimetilglicina	2,000
Xilitol	1,000
Agua	90,095
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	2,000
Glicerina	2,000
Propilenglicol	1,000
Citrus medica	0,400
Diazolinil urea	0,300
Ácido láctico	0,200
Alantoína	0,200
Metilparabeno sódico	0,200
Propilparabeno sódico	0,150
Fluoruro potásico	0,070
C.I. 75810	0,050
D-Pantenol	0,050
Acetato de tocoferol	0,050
Aroma	0,005
Aceite de perejil	0,030
TOTAL	100

Ejemplo 3

Formulación de colutorio

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	2,000
Trimetilglicina	2,000
Xilitol	1,000
Agua	81,859
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	10,300
Citrus medica	0,400
Metilparabeno sódico	0,200
Propilparabeno sódico	0,100
Benzoato sódico	0,130
Ácido benzoico	0,200
Alantoína	0,200

(continuación)

Componente	Porcentaje (p/p)
Fluoruro potásico	0,070
C.I. 75810	0,050
D-Pantenol	0,500
Acetato de tocoferol	0,500
Aroma	0,205
Aceite de perejil	0,286
TOTAL	100

Ejemplo 4

Formulación de sustituto salival

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	1,000
Trimetilglicina	4,000
Xilitol	10,000
Glicerina	42,602
Agua	30,000
Citrato tripotásico	6,050
Carbopol 980	1,500
Pirofosfato potásico	1,150
Goma xantana	1,000
Lactato cálcico	1,000
Citrus medica	0,500
Fosfato potásico	0,450
Benzoato sódico	0,400
Sacarina sódica	0,100
Acetato de tocoferol	0,050
D-Pantenol	0,050
Aceite de perejil	0,148
TOTAL	100

Ejemplo 5

Formulación de pulverizador

Componente	Porcentaje (p/p)
Aceite de oliva	1,000
Trimetilglicina	2,000
Xilitol	10,000
Agua	75,002
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	5,750
Glicerina	2,000
Propilenglicol	1,000
D-Pantenol	0,500
Acetato de tocoferol	0,500
Lactato cálcico	0,500

(continuación)

Componente	Porcentaje (p/p)
Diazolinil urea	0,450
Citrus medica	0,400
Alantoína	0,200
Metilparabeno sódico	0,200
Ácido láctico	0,200
Propilparabeno sódico	0,150
Aceite de perejil	0,143
Aroma	0,005
TOTAL	100

Ejemplo 6

Eficacia de la composición de la invención en una población de adultos que padecen síntomas de hiposalivación y xerostomía.

Materiales y Procedimientos

Sujetos

Un total de 40 participantes fueron reclutados y enrolados de una población general de edades comprendidas entre 50-67 años.

Todos los sujetos informaron un historial de síntomas de boca seca debido a polimedicación. Todos los sujetos cumplían los siguientes requisitos:

N.º 1	Sujetos que padecen síntomas de boca seca valorados por encima de 30 mm en al menos una de las ocho preguntas del cuestionario VAS sobre boca seca.
N.º 2	Sujetos con un flujo salival sin estimulación inferior o igual a 0,2 ml/minuto.
N.º 3	Sujetos de edad comprendida entre 50 y 90 años.
N.º 4	Sujetos que toman al menos tres medicamentos asociados a la hipofunción de las glándulas salivales o xerostomía (ansiolíticos, anorexígenos, antiasmáticos, anticolinérgicos, antidepresivos, antieméticos, antihistamínicos, antihipertensivos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, descongestivos, diuréticos o sedantes, por ejemplo)
N.º 5	Sujetos que tomen los medicamentos de acuerdo con el punto anterior, durante al menos una semana antes del comienzo del estudio.
N.º 6	Sujetos dispuestos a utilizar únicamente los productos indicados por el coordinador durante cada fase del estudio.
N.º 7	Sujetos dispuestos a asistir a todas las revisiones necesarias para el estudio.

Los sujetos fueron separados en dos grupos aleatoriamente. Cada grupo, compuesto por 20 individuos, probó ambos productos (producto de control y producto ensayado) para asegurar que los resultados no estaban sujetos a la idiosincrasia de los pacientes (Estudio cruzado).

Se recogió la totalidad de la saliva no estimulada de acuerdo con un protocolo previamente descrito (Navazesh M. "Methods for collecting saliva", Annals of the New York Academy of Sciences, 1993; 694: 72-7), a la vez que se realizó un examen estándar del tejido oral. El coordinador responsable del estudio facilitó un cuestionario de xerostomía VAS con ocho valoraciones de 100 mm cada una junto con un cuestionario enfocado a valorar la calidad de vida relacionada con la xerostomía.

Productos del estudio

Se utilizaron productos tópicos para la boca seca que contenían los tres ingredientes activos (aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol), formulados a pH neutro.

Concretamente, los productos ensayados se formularon en cuatro presentaciones distintas: dentífrico, colutorio, pulverizador y gel.

El régimen estándar para los productos ensayados consistió en: (1) Utilizar el dentífrico/colutorio tres veces al día después de las comidas principales, y (2) utilizar el pulverizador y el gel entre comidas un mínimo de ocho veces al

día.

Como referencia o control se pidió a los sujetos que siguieran con su régimen habitual de tratamiento para la boca seca.

Diseño del estudio

Se sometió a todos los pacientes a una serie de medidas básales que consistieron en la medida de flujo salival no estimulado de acuerdo con un protocolo previamente descrito (Navazesh, supra) a la vez que se realizó un examen estándar del tejido oral.

El coordinador responsable del estudio facilitó un cuestionario de xerostomía VAS con ocho valoraciones de 100 mm cada una junto con un cuestionario enfocado a valorar la calidad de vida relacionada con la xerostomía.

Los sujetos fueron aleatoriamente separados y asignados al protocolo 1 o al protocolo 2.

Protocolo 1. Los pacientes siguieron con su régimen habitual de tratamiento para la boca seca, excluyendo el uso de cualquier estimulante salival farmacológico. Al octavo día, todos los sujetos volvieron al centro de investigación, donde se repitieron las medidas básales, y se registraron los posibles efectos adversos.

A continuación se llevó a cabo un cruce de forma que los pacientes pasaron a utilizar los productos a ensayar. A los quince días del inicio del estudio, todos los sujetos regresaron al centro de investigación. Se repitieron las pruebas básales y se registraron los posibles efectos adversos. Los sujetos de este grupo dieron entonces por terminado el estudio.

Protocolo 2. Los pacientes utilizaron los productos ensayados de acuerdo con el régimen de utilización estándar. Al octavo día, todos los sujetos volvieron al centro de investigación, donde se repitieron las medidas básales, y se registraron los posibles efectos adversos.

A continuación se llevó a cabo un cruce de forma que los pacientes pasaron a un periodo de lavado durante el cual no podían utilizar ningún tipo de producto para el tratamiento de la boca seca.

A los quince días del inicio del estudio, los sujetos regresaron al centro de investigación. Se repitieron las pruebas básales y se registraron los posibles efectos adversos. A continuación pasaron a utilizar de nuevo su régimen habitual de tratamiento de la boca seca. A los 22 días del inicio del estudio, este grupo regresó al centro de investigación. Se repitieron las pruebas básales y se registraron los posibles efectos adversos. Tras esto el estudio se dio por finalizado.

Medidas de flujo salival no estimulado

Se recogió la totalidad de la saliva no estimulada de acuerdo con un protocolo previamente descrito (Navazesh, supra), a la vez que se realizó un examen estándar del tejido oral.

Cuestionario de xerostomía VAS

Se utilizó un cuestionario de xerostomía validado VAS (Visual Analogue Scale), el cual recoge ocho aspectos de la sequedad bucal (Pai S, y col. "Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction", Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, & Endodontics, 2001; 91 (3): 311-6). Se pidió que los sujetos hicieran una marca sobre una línea horizontal de 100 mm para indicar el nivel de sequedad que padecían. Dos de los aspectos recogidos (N° 2 y 3) en el cuestionario están relacionados con la hipofunción de las glándulas salivales (Fox y col. "Subjective reports of xerostomía and objective measures of salivary gland performance", Journal of the American Dental Association, 1987; 115 (4): 581-4). Tres de los aspectos (N° 6, 7 y 8) se han utilizado anteriormente en investigaciones sobre boca seca (Fox y col., supra; Nárhi TO. "Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly", Journal of Dental Research, 1994; 73 (1): 20-5), y la sequedad de los labios (N° 6) predijo con éxito la hipofunción de las glándulas salivales (Navazesh M, y col., "Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction", Journal of Dental Research, 1992; 71 (7): 1363-9). Los aspectos mencionados son:

N.º 1	Valora la dificultad que experimentas al hablar debido a la sequedad
N.º 2	Valora la dificultad que experimentas al tragar debido a la sequedad
N.º 3	Valora cuánta saliva tienes en la boca
N.º 4	Valora la sequedad de tu boca
N.º 5	Valora la sequedad de tu garganta
N.º 6	Valora la sequedad de tus labios
N.º 7	Valora la sequedad de tu lengua
N.º 8	Valora el nivel de sed

Cuestionario de calidad de vida relacionada con la xerostomía

El cuestionario de calidad de vida relacionada con la xerostomía utilizado en el estudio incluye 12 preguntas extraídas de un formulario validado (Henson BS y col., "Preserved salivary output and xerostomía-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy", Oral Oncology, 2001; 37 (1): 84-93). Este cuestionario está enfocado a analizar cómo afecta la boca seca a la calidad de vida de la persona. Las preguntas se agrupan en tres grupos: función física, función personal, y dolor. Las preguntas recogidas fueron:

FUNCIÓN FÍSICA	
N.º 1	La sequedad de mi boca / garganta limita el tipo de alimentos o la cantidad de comida de mi dieta
N.º 2	La sequedad de mi boca / garganta me hace sentir incómodo cuando hablo enfrente de alguien
N.º 3	La sequedad de mi boca / garganta interfiere con mi actividad diaria
N.º 4	La sequedad de mi boca / garganta hace que los alimentos no me sepan bien
DOLOR	
N.º 5	La sequedad de mi boca / garganta me resulta molesta
N.º 6	La sequedad de mi boca / garganta me mantiene preocupado y consciente del problema
N.º 7	La sequedad de mi boca / garganta me hace estar nervioso
N.º 8	La sequedad de mi boca / garganta me impide disfrutar de la vida
FUNCIÓN PERSONAL	
N.º 9	La sequedad de mi boca / garganta me tiene preocupado por el aspecto de mi boca y mis dientes
N.º 10	La sequedad de mi boca / garganta reduce mi felicidad
N.º 11	La sequedad de mi boca / garganta afecta todos los aspectos de mi vida
N.º 12	Si tuvieras que pasar el resto de tu vida con la sequedad de boca / garganta que ahora tienes, ¿cómo te sentirías?

Las respuestas posibles para las primeras 11 preguntas fueron: (1) de ningún modo, (2) muy poco, (3) algo, (4) bastante y (5) mucho. Para la pregunta 12, las respuestas posibles fueron: (1) encantado, (2) satisfecho, (3) ni satisfecho ni insatisfecho, (4) claramente insatisfecho, y (5) terrible.

Resultados

Cuarenta (40) sujetos fueron seleccionados para formar parte del estudio de los que 39 completaron todas las visitas.

El análisis de varianza indicó que no existían diferencias significativas en el flujo salival no estimulado inicial entre los pacientes que formaron parte del protocolo 1 (0,046 ml/min) y los pacientes que forman parte del protocolo 2 (0,047 ml/min). Lo cual asegura que las diferencias encontradas al final del estudio son debidas a los distintos tratamientos y no a diferencias iniciales entre los grupos.

Medidas de flujo salival no estimulado

En la **Figura 1** se muestra los valores de flujo salival no estimulado iniciales y tras una semana de aplicación tópica de productos habituales para la boca seca (control) y de la composición de la invención (ensayo). La diferencia entre los grupos, un 180 % aproximadamente, es estadísticamente significativa con un p = 0,033.

Los resultados muestran que el uso de los productos ensayados que comprenden aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol durante una semana resultó en un incremento del flujo de saliva no estimulada con respecto al grupo que utilizó su rutina normal de tratamiento para la boca seca (P=O, 033). El flujo salival medido en el grupo que uso el producto ensayado (aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol) pasó de 0,05 ml/min ± 0,05 ml/min (media ± desviación típica) a 0,140 ml/min ± 0,26 ml/min (media ± desviación típica), mientras que los flujos salivales en los sujetos que siguieron su rutina diaria se mantuvieron constantes tras un periodo de 7 días (0,047 ml/min ± 0,05 versus 0,05 ml/min ± 0,05 ml/min; media ± desviación típica).

Cuestionario de xerostomía VAS

En la Figura 2 se muestra el cambio en los síntomas de acuerdo con los resultados del cuestionario VAS tras una semana de aplicación tópica de productos habituales para la boca seca (control) y de la composición de la invención (ensayo). Los cambios positivos denotan disminución de los síntomas, los cambios negativos denotan incremento de los síntomas, y los cambios neutros denotan que no existen cambios. La diferencia entre los grupos para el conjunto de las ocho preguntas es estadísticamente significativa (p=0,011).

Los resultados del cuestionario de xerostomía VAS demostraron que el uso de los productos ensayados producían además una mejoría de los síntomas en general mayor que la producida por los productos de sus regímenes habituales para el tratamiento de la boca seca (control) (p=0,011) para el mismo periodo de tiempo.

Cuestionario de calidad de vida relacionada con la xerostomía

En la Figura 3 se muestran los cambios detectados en la calidad de vida relacionada con la xerostomía tras el uso de productos habituales para la boca seca (productos control) y de la composición de la invención (productos ensayados). La calidad de vida de los sujetos es mayor cuanto menor es el valor. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos: función física (p=0,03), función personal (p=0,03) y dolor (p=0,01).

Se detectó una mejora significativa tras el uso de los productos ensayados comparado con la rutina habitual de tratamiento de la boca seca (productos control): función física (p=0,03), dolor (p=0,03) y función personal (p=0,01).

Ejemplo 7

Capacidad protectora de la composición de la invención frente a la desmineralización del diente comparada con la del aceite de oliva.

Se analizó la capacidad protectora de un colutorio formulado con aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol en esmalte y dentina sometidos a condiciones de erosión extrema comparada con la del aceite de oliva. Para la evaluación de los efectos se incluyó un control consistente en agua destilada.

Materiales y procedimientos

Preparación de muestras

Se utilizaron incisivos extraídos de mandíbula de bovino que se sumergieron en una solución de timol al 0,5 % a temperatura ambiente. Los dientes fueron seccionados en la unión cemento-esmalte por medio de un bisturí de diamante enfriado por agua (Exakt, Norderstedt, Alemania), y las coronas y raíces fueron embebidas en cilindros de resina acrílica (Paladur, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Alemania). El cemento radicular se eliminó por completo. A continuación las superficies de esmalte y dentina se pulieron de modo que el grosor de las capa más externa de esmalte y dentina quedó en aproximadamente 200 µm controlando que así fuera por medio de un micrómetro (Digimatic®, Micrometer, Mitutoyo, Tokio, Japón).

Cada muestra de esmalte y dentina se cubrió con cinta adhesiva (Tesa, Beiersdorf, Hamburgo, Alemania) por las dos caras, dejando una ventana al descubierto de 3 mm de ancho. La cinta adhesiva de esta forma protegió las superficies originales que servirán de referencia en la medida perfilométrica. Las muestras se almacenaron en agua hasta el momento del experimento.

Diseño del estudio

Los especímenes de esmalte y dentina fueron sometidos a 10 ciclos de pretratamiento, remineralización, desmineralización y remineralización. El pretratamiento consistió en sumergir cada espécimen durante 5 minutos en una de las siguientes preparaciones: (A) agua destilada; (B) colutorio con aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol; y (C) aceite de oliva.

Después del pretratamiento, las muestras fueron aclaradas con agua y traspasadas a una saliva artificial (Klimek y col, 1982) durante 30 minutos. Tras esto, se llevó a cabo la desmineralización sumergiendo los especímenes en una solución de ácido cítrico al 1 % (pH: 2,3) durante 3 minutos. Tras la desmineralización, las muestras fueron aclaradas con agua y transferidas de nuevo a la saliva artificial, esta vez durante 60 minutos. Este ciclo completo (5 minutos de pretratamiento, 30 minutos en saliva artificial, 3 minutos en condiciones erosivas y 60 minutos en saliva artificial) se repitió 10 veces.

Medidas Perfilométricas

La pérdida de esmalte y dentina se cuantificó realizando medidas de perfil o perfilométricas (Mahr Perthometer, Göttingen, Alemania). Previamente al experimento, se tomaron medidas básales que servirían para evaluar las superficies que se usarían como referencia para calcular las pérdidas de esmalte y dentina tras los experimentos. Para ello se realizaron seis marcas en el centro de cada espécimen a intervalos de 1000 µm. La longitud de las medidas de perfil se realiza a lo largo de 250 µm con toma de datos cada 0,69 µm. Tras el experimento, se retiraron las cintas adhesivas y las muestras se volvieron a analizar. Se calculó de esta forma la profundidad media de las superficies erosionadas con respecto a los perfiles de superficie básicos mediante un software específico (Mahr Perthometer Concept 7.0, Mahr, Göttingen, Alemania).

Análisis estadístico

Se calculó la pérdida de esmalte y dentina (media ± desviación típica) en cada grupo y se analizó estadísticamente por medio del ensayo t de Student seguido del ensayo t de Bonferroni para comparaciones múltiples (Statistica 6.0,

Statsoft, Tulsa, USA).

Resultados

El valor medio de pérdida de dentina en los tres grupos está representado en la **Figura 4.**

La pérdida de dentina en el grupo control (A) fue de 9,6 µm ± 1,0. Los resultados obtenidos con el aceite de oliva (B) no muestran diferencias con respecto al agua destilada (9,21 µm ± 1,5). La solución ensayada (C) muestra una mejora con respecto al agua y al aceite de oliva (7,41 µm ± 0,9) aunque dicha mejora es significativa sólo para el agua.

El valor medio de pérdida de esmalte en los tres grupos está representado en la **Figura 5**.

La pérdida de esmalte en el grupo control (A) fue de 26,7 µm ± 1,3. Los resultados obtenidos con el aceite de oliva (B) no muestran diferencias con respecto al agua destilada (28,7 µm ± 1,8). La solución ensayada (C) muestra una mejora significativa con respecto al agua y al aceite de oliva (21,2 µm ± 1,1).

Así pues, si bien el aceite de oliva al 100 % no ejerce ninguna protección frente a las condiciones desmineralizantes de una solución acida a pH de 2,3, la composición de la invención, sin embargo, tiene un marcado efecto protector en esmalte y en dentina frente a las condiciones desmineralizantes.

Ejemplo 8

Capacidad protectora de la composición de la invención frente a la desmineralización del diente comparada con la de los tres ingredientes de la misma por separado

Se analizó la capacidad protectora de un colutorio formulado con aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol en dentina sometida a condiciones de erosión extrema, comparada con la de soluciones acuosas de los tres ingredientes por separado en las mismas concentraciones utilizadas en el colutorio ensayado. Para la evaluación de los efectos se incluyó un control consistente en agua destilada.

Materiales y procedimientos

Preparación de muestras

Se utilizaron incisivos extraídos de mandíbula de bovino que se sumergieron en una solución de timol al 0,5 % a temperatura ambiente. Los dientes fueron seccionados en la unión cemento-esmalte por medio de un bisturí de diamante enfriado por agua (Exakt, Norderstedt, Alemania), y las coronas y raíces fueron embebidas en cilindros de resina acrílica (Paladur, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Alemania). El cemento radicular se eliminó por completo. A continuación las superficies de dentina se pulieron de modo que el grosor de la capa más externa de dentina quedó en aproximadamente 200µm controlando que así fuera con un micrómetro (Digimatic®, Micrometer, Mitutoyo, Tokio, Japón).

Cada muestra de dentina se cubrió con cinta adhesiva (Tesa, Beiersdorf, Hamburgo, Alemania) por las dos caras, dejando una ventana al descubierto de 3mm de ancho. La cinta adhesiva de esta forma protegió las superficies originales que servirían de referencia en la medida perfilométrica. Las muestras se almacenaron en agua hasta el momento del experimento.

Diseño del estudio

Los especímenes de dentina fueron sometidos a 10 ciclos de pretratamiento, remineralización, desmineralización y remineralización. El pretratamiento consistió en sumergir cada espécimen durante 5 minutos en una de las siguientes preparaciones: (A) agua destilada; (B) colutorio con aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol; (C) emulsión al 2 % de aceite de oliva en agua; (D) solución acuosa al 2 % de trimetilglicina; y (E) solución acuosa al 1 % de xilitol. Las soluciones C, D y E están preparadas con los mismos porcentajes en que los ingredientes forman parte del colutorio ensayado B. La emulsión al 2 % de aceite de oliva en agua se preparó por medio de un agitador de alta velocidad previamente a cada pretratamiento, resultando una emulsión finamente dispersa.

Después del pretratamiento, las muestras fueron aclaradas con agua y traspasadas a una saliva artificial (Klimek y col, 1982) durante 30 minutos. Tras esto, se llevó a cabo la desmineralización sumergiendo los especímenes en una solución de ácido cítrico al 1 % (pH: 2,3) durante 3 minutos. Tras la desmineralización, las muestras fueron aclaradas con agua y transferidas de nuevo a la saliva artificial, esta vez durante 60 minutos. Este ciclo completo (5 minutos de pretratamiento, 30 minutos en saliva artificial, 3 minutos en condiciones erosivas y 60 minutos en saliva artificial) se repitió 10 veces.

Medidas Perfilómetricas

La pérdida de dentina se cuantificó realizando medidas de perfil o perfilométricas (Mahr Perthometer, Göttingen, Alemania). Previamente al experimento, se tomaron medidas básales que servirían para evaluar las superficies que

se usarían como referencia para calcular las pérdidas de dentina tras los experimentos. Para ello se realizaron seis marcas en el centro de cada espécimen a intervalos de 1000 µm. La longitud de las medidas de perfil se realiza a lo largo de 250 µm con toma de datos cada 0,69 µm. Tras el experimento, se retiraron las cintas adhesivas y las muestras se volvieron a analizar. Se calculó de esta forma la profundidad media de las superficies erosionadas con respecto a los perfiles de superficie básicos mediante un software específico (Mahr Perthometer Concept 7.0, Mahr, Göttingen, Alemania).

Análisis estadístico

Se calculó la pérdida de dentina (media ± desviación típica) en cada grupo y se analizó estadísticamente por medio del ensayo t de Student seguido del ensayo t de Bonferroni para comparaciones múltiples (Statistica 6.0, Statsoft, Tulsa, USA).

Resultados

La pérdida de dentina media en los grupos A-E está representada en la **Figura 6**.

La pérdida de dentina en el grupo control (A) fue de 9,6 µm ± 1.0. La solución ensayada (B) fue la única que demostró un efecto protector frente a la erosión (7,4 µm ± 0,9), mientras que la aplicación de la emulsión de aceite de oliva al 2 % (C), la solución al 2 % de trimetilglicina (D) y la solución de xilitol al 1 % (E) no demostraron efecto protector alguno sobre la dentina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el tratamiento de la xerostomía **caracterizada porque** comprende aceite de oliva, trimetilglicina y xilitol, en la que dicha composición comprende un 0,1-4 % en peso de aceite de oliva.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** comprende un 0,2-3 % en peso de aceite de oliva.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** comprende un 2 % en peso de aceite de oliva.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** comprende un 0,1-6 % en peso de trimetilglicina.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada porque** comprende un 4 % en peso de trimetilglicina.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** comprende un 1-50 % en peso de xilitol.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada porque** comprende un 5-30 % en peso de xilitol.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada porque** comprende un 10 % en peso de xilitol.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** comprende un 2 % en peso de aceite de oliva, un 4 % en peso de trimetilglicina y un 10 % en peso de xilitol.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** comprende un 2 % en peso de aceite de oliva, un 2 % en peso de trimetilglicina y un 1 % en peso de xilitol.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** comprende uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en agentes remineralizantes, agentes controladores de la viscosidad, agentes humectantes, conservantes, colorantes, agentes tampón, edulcorantes, enzimas proteolíticas, emulsionantes, abrasivos, aceites esenciales, agentes cicatrizantes, aromas, antioxidantes, gelatinas de origen vegetal y animal, excipientes, y una mezcla de los mismos.

12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizada porque** se formula como un dentífrico, colutorio, sustituto salival, pulverizador, gel, chicle, cápsulas para chupar, tabletas para chupar, sabanitas para el paladar, comprimidos, caramelos, hisopos orales impregnados, gasas orales impregnadas, presentaciones monodosis de solución congelada para chupar.

13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso en el tratamiento de xerostomía.

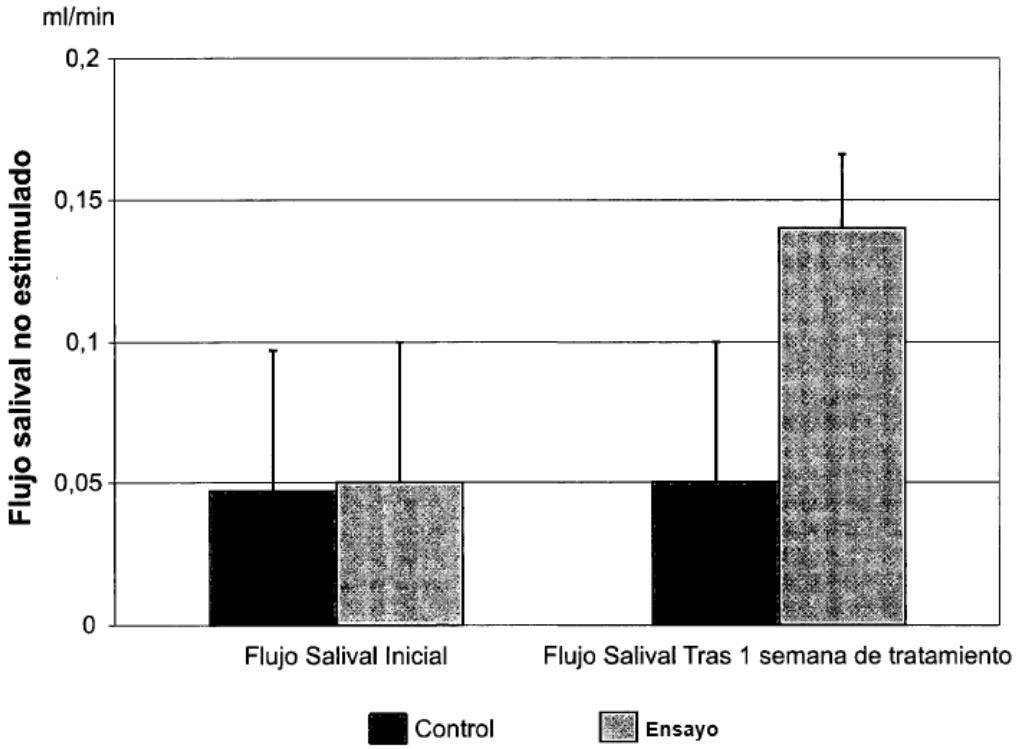
ml/min
0,2
0,15
0,1
0,05
0
Flujo salival no estimulado
Flujo Salival Inicial
Flujo Salival Tras 1 semana de tratamiento
Control
Ensayo

FIG. 1

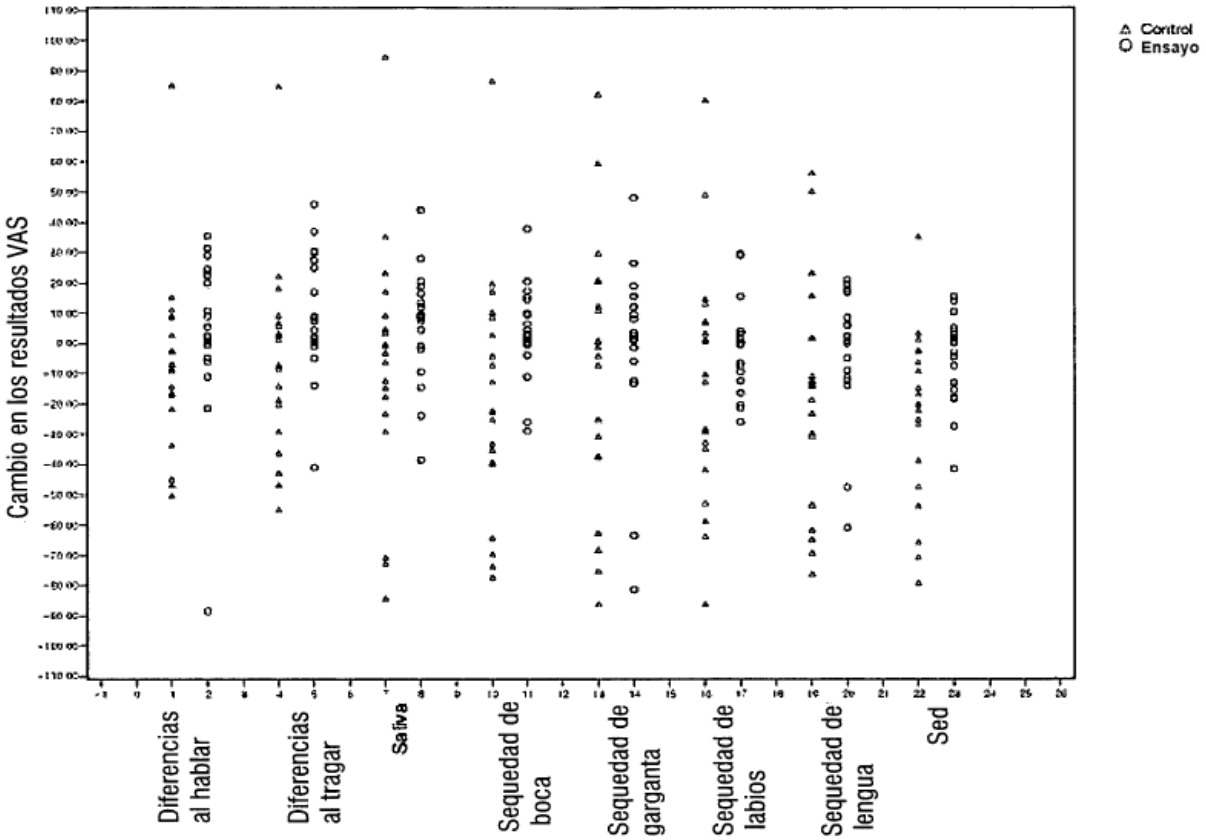
Cambio en los resultados VAS
Control
Ensayo
Diferencias al hablar
Diferencias al tragar
Saliva
Sequedad de boca
Sequedad de garganta
Sequedad de labios
Sequedad de lengua
Sed

FIG. 2

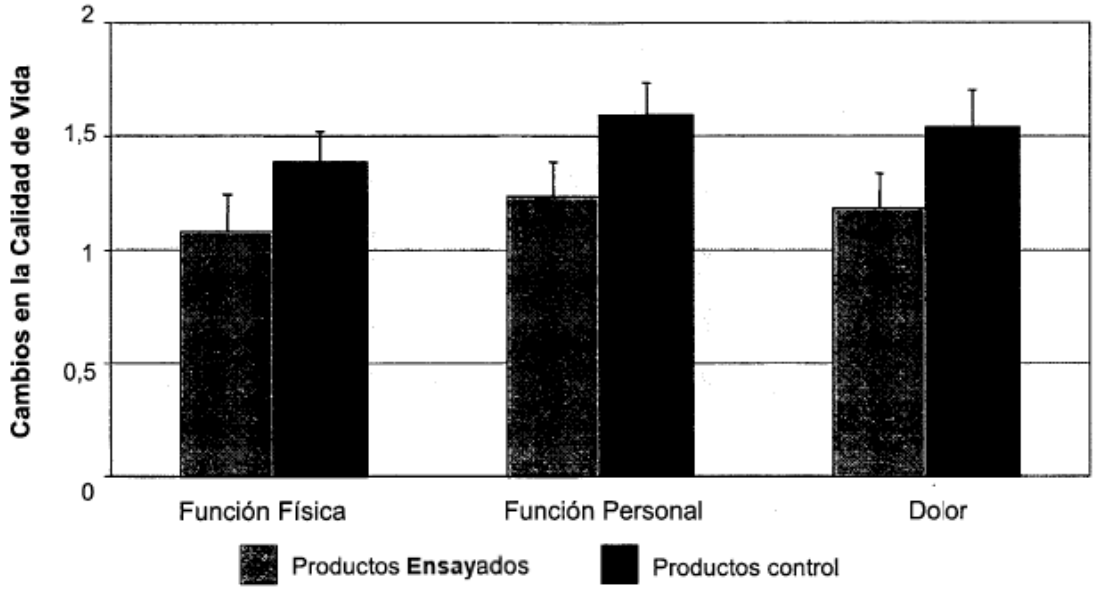
Cambios en la Calidad de Vida
2
1,5
1
0,5
0
Función Física
Función Personal
Dolor
Productos Ensayados
Productos control

FIG. 3

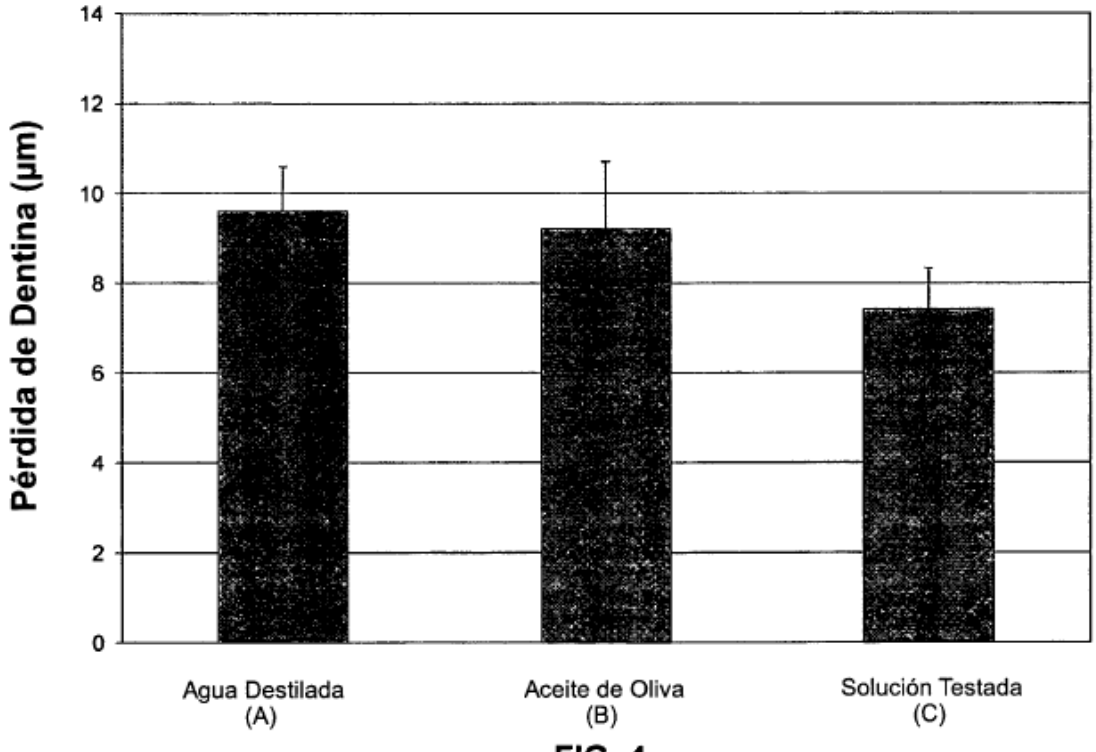
Pérdida de Dentina (µm)
14
12
10
8
6
4
2
0
Agua Destilada
(A)
Aceite de Oliva
(B)
Solución Testada
(C)

FIG. 4

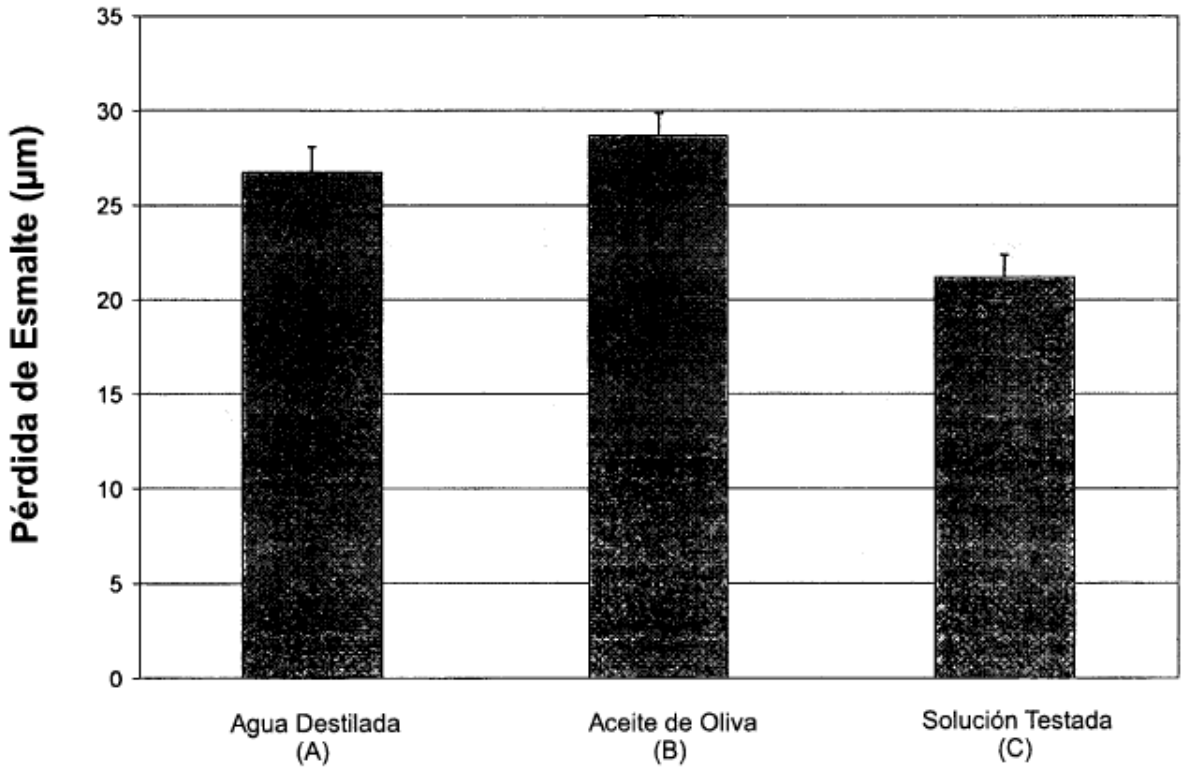
Pérdida de Esmalte (µm)
35
30
25
20
15
10
5
0
Agua Destilada
(A)
Aceite de Oliva
(B)
Solución Testada
(C)

FIG. 5

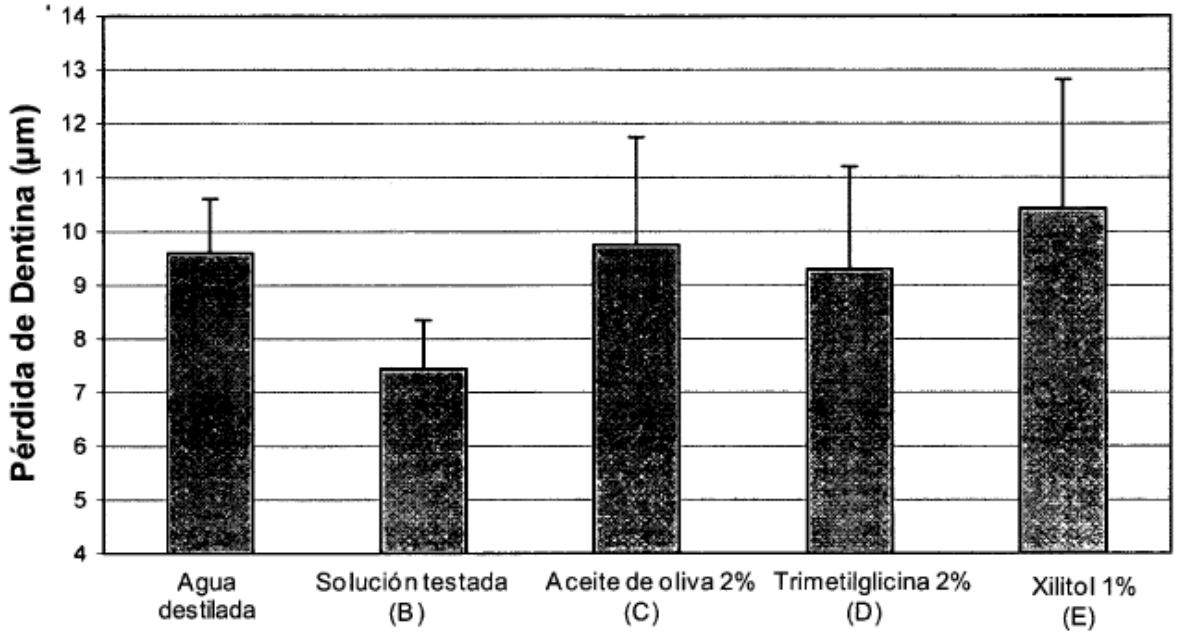
Pérdida de Dentina (µm)
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
Agua destilada
Solución testada (B)
Aceite de oliva 2% (C)
Trimetilglicina 2% (D)
Xilitol 1% (E)

FIG. 6