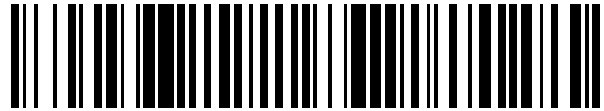


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 398**

21 Número de solicitud: 201731054

51 Int. Cl.:

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.08.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

28.02.2019

71 Solicitantes:

**LACER, S.A. (100.0%)
Sardenya, 350
08025 Barcelona ES**

72 Inventor/es:

**HUARTE FOURNIER, Elena;
FERRER SISO, Alicia;
MATA MOLINER, Montserrat y
WIEDEMANN, Ralf**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **Composiciones para la cicatrización de heridas**

57 Resumen:

Composiciones de asiaticósido.

La presente invención se relaciona con composiciones acuosas que comprenden asiaticósido, ácido hialurónico y hialuronato de sodio, así como a su uso en promover la cicatrización de heridas, en particular de heridas de la cavidad bucal, y en el tratamiento y/o prevención de inflamaciones.

ES 2 702 398 A1

DESCRIPCIÓN

Composiciones para la cicatrización de heridas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con composiciones acuosas que comprenden asiaticósido, ácido hialurónico y hialuronato de sodio y con su uso en la cicatrización de heridas, en particular de heridas de la cavidad bucal, y en el tratamiento y/o la prevención de inflamaciones.

Antecedentes de la invención

La cavidad bucal está delimitada por la parte superior, por el paladar; por la parte inferior por la lengua y el suelo de la boca; lateralmente por las mejillas, por su cara anterior por los labios y posteriormente, se abre a la faringe por el llamado istmo de las fauces, estando éste delimitado por la úvula, los arcos palatoglosos y la zona posterior de la lengua. En el interior de la cavidad bucal se encuentran los arcos alveolares, dos, superior e inferior, donde están implantadas las piezas dentales, 32 en una boca completa de un adulto. Dichos arcos, definen dos espacios dentro de la cavidad bucal: la zona vestibular: entre mejillas, labios y arcos alveolares y la boca propiamente dicha, delimitado por los arcos alveolares, lengua y paladar.

El conjunto de la cavidad bucal está recubierto de mucosa, denominada mucosa bucal, que aísla las estructuras, tejidos internos del organismo del medio exterior. La mucosa bucal, se estructura en de tres partes diferenciadas, desde el exterior al interior:

1. Epitelio: Es la capa más superficial y está formada por un epitelio de revestimiento, que está formado por células planas que se organizan formando un tejido pluriestratificado en general sin cornificar, excepto en el dorso de la lengua, el paladar duro y las encías.
2. Conjuntiva: Es la capa intermedia sobre la que descansa el epitelio y contiene las estructuras que le dan nutrición e inervación y otras específicas a la función de la zona donde se encuentra.
3. Submucosa: Se trata de la capa más profunda de la mucosa bucal.

Para mantener la integridad de la mucosa bucal, ésta debe permanecer hidratada. Entre las diversas funciones de la saliva producida por las glándulas salivales que se sitúan en

profundidad a la mucosa, está la hidratación y el mantenimiento de la integridad estructural de la mucosa bucal.

5 La mucosa bucal, recubriendo la cavidad bucal, toma diferentes nombres y funciones dependiendo de su localización: mucosa lingual, mucosa palatina, mucosa periodontal, etcétera.

10 Las mucosas, en general, son tejidos más friables que la capa cutánea, piel, que recubre el cuerpo humano del exterior. La cavidad y mucosa bucal están expuestas a lo largo del día a múltiples estímulos, relacionados con las funciones que desempeña o de otra naturaleza. Parte de estos estímulos agreden la mucosa bucal, pudiendo dar lugar a lesiones que incumben una o más capas de la mucosa bucal: traumatismos, maniobras higiénicas, manipulaciones médicas, u otras que cursan con una solución de continuidad de la mucosa y exposición del medio interno al exterior.

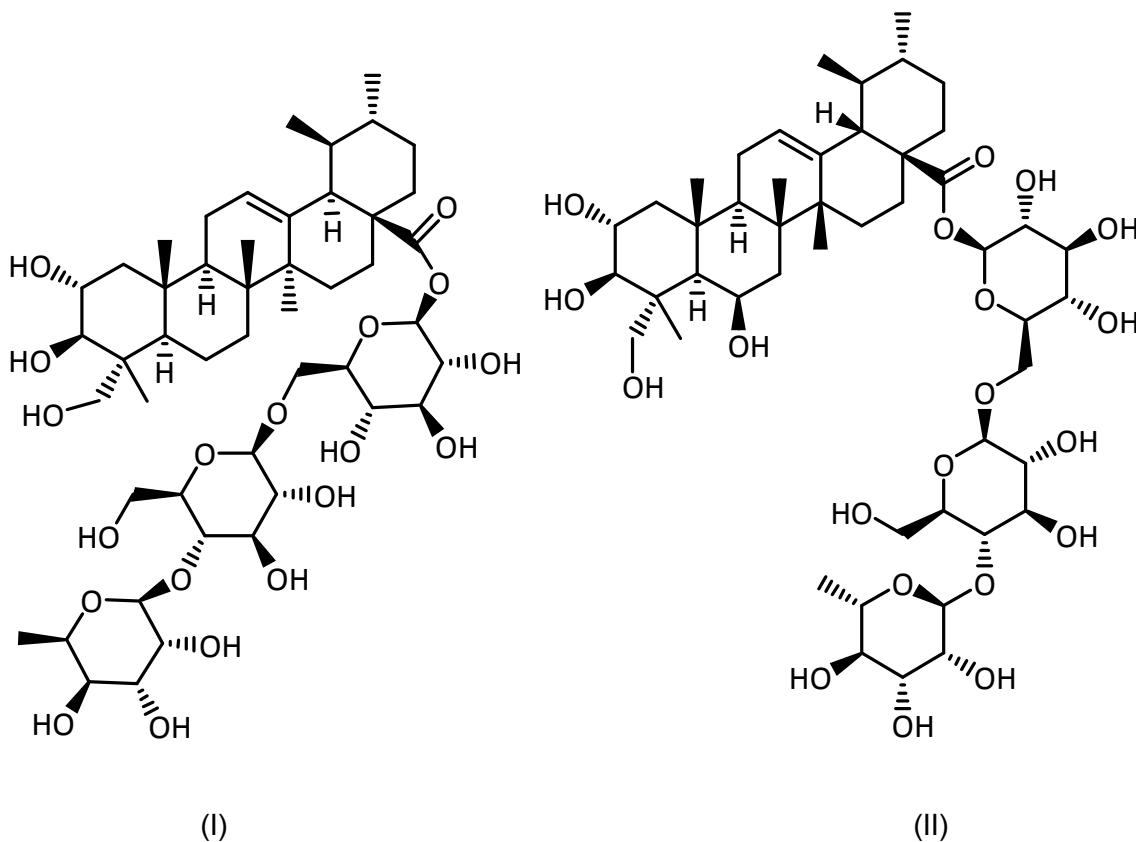
15 El curso natural de estas lesiones que cursan con solución de continuidad del tejido, es la reparación y restauración de la función del órgano afectado, mediante un proceso de cicatrización evitando inflamaciones.

20 El éxito de la cicatrización está determinado por la presencia de un entorno favorable que permita al organismo restablecer las condiciones previas al tejido lesionado. Las heridas en la cavidad bucal representan un problema para la calidad de vida del sujeto que las padece, al dificultarle realizar acciones habituales, como son la masticación o la fonación necesarias en la vida diaria del mismo.

25 El proceso de cicatrización, comprende tres fases: inflamatoria, fibroblástica y de remodelación. En cada una de las fases, intervienen células y mediadores celulares diferentes, con el fin de reparar y aislar el medio interno de las agresiones externas. Tras la fase fibroblástica, se ha conseguido aislar y preservar el medio externo del interno. En el campo terapéutico, se conocen y utilizan sustancias que modulan las dos primeras fases de la cicatrización, con el fin de acelerar la restauración de la integridad del organismo.

35 El asiaticósido es un triterpenoide presente en *Centella asiática*. Los extractos de esta planta se han utilizado ampliamente en la reparación de la piel. Los principales compuestos activos de la *Centella asiática* son el asiaticósido, el ácido asiático, el madecasósido y el ácido

madecásico. Las estructuras químicas del asiaticósido (I) y del madecasósido (II) se muestran a continuación.



5

El asiaticósido, en diversos estudios publicados, demuestra que incrementa un 56% la producción de hidroxiprolina, aminoácido constituyente del colágeno, al igual que incrementa la resistencia a la tracción, el contenido de colágeno y la reepitelización en el tejido regenerado de modelos de herida provocada [Shukla, A. et al., *Journal of Ethnopharmacology*, 1999, 65(1), 1-11]. Esta regeneración tisular, permite reducir la solución de continuidad más del 50% tras una semana de uso de asiaticósido aplicado tópicamente. También se ha descrito el uso del asiaticósido en promover la curación de heridas tanto del tejido duro como del tejido blando de la cavidad bucal [Nowwarote, *Phytotherapy Research*, 2013, 27, 457-462; Weinreb et al., *Journal of Clinical Periodontology*, 2015, 42, 288-293].

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal del tipo de glucosaminoglucano no sulfatado con un peso molecular de 4.000 a 20.000.000 Da. La estructura del ácido hialurónico consiste en unidades de disacáridos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina conectados por enlaces β 1-3 y β 1-4 alternos. El ácido hialurónico, es un polisacárido lineal y está presente de forma natural en el organismo formando parte de la matriz extracelular del tejido

- conectivo, fluido sinovial, mesénquima embrionaria, humor vítreo, piel, mucosas y en muchos otros órganos y tejidos del cuerpo. El ácido hialurónico es un elemento relevante en los tejidos periodontales blandos, como la encía o mucosa bucal y el ligamento periodontal, y en los tejidos duros periodontales, como el hueso alveolar y el cemento. Dada la amplia
- 5 distribución en la cavidad oral de los hialuronatos, se prueba que este activo tiene una gran implicación en la resolución de procesos cicatriciales, en todas las fases de la cicatrización (inflamación, regeneración o fibroblástica y remodelación) [Bertolami, C. N., & Messadi, D. V., *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1994, 5(3), 311-337].
- 10 Además, se conoce el uso de ácido hialurónico para promover la cicatrización del tejido bucal, así como aliviar los procesos inflamatorios que puedan darse tanto en procesos infecciosos como en cirugía de la cavidad bucal [Casale et al., *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2016, 29, 572-582].
- 15 No obstante, existe la necesidad de desarrollar nuevas composiciones que promuevan la cicatrización de heridas, en particular de la cavidad bucal, que presenten elevada eficacia, permanencia de los activos en la cavidad oral y estabilidad.

Sumario de la invención

20

Los inventores han descubierto que la combinación de asiaticósido, ácido hialurónico y hialuronato de sodio presenta una eficacia sorprendente contribuyendo a la curación de heridas, en particular de heridas de la cavidad bucal, tales como las causadas por una intervención quirúrgica, y en el tratamiento y/o la prevención de inflamaciones. Además, las

25 composiciones de la presente invención presentan una estabilidad física y/o química inesperada frente a la luz y/o la temperatura y/o cambios de pH

Por ello, en un primer aspecto, la presente invención se relaciona con una composición acuosa que comprende asiaticósido, ácido hialurónico y hialuronato de sodio.

30

En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con una composición según el primer aspecto para su uso en medicina.

En un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con una composición según el

35 primer aspecto para su uso en promover la cicatrización de heridas, en particular de la cavidad bucal.

En un cuarto aspecto, la presente invención se relaciona con una composición según el primer aspecto para su uso en el tratamiento y/o prevención de la inflamación, en particular de inflamación de un tejido de la cavidad bucal, como por ejemplo las encías.

5 Descripción detallada de la invención

Composiciones de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se relaciona con una composición acuosa que
10 comprende asiaticósido, ácido hialurónico y hialuronato de sodio.

El término acuosa hace referencia a que el componente mayoritario de las composiciones de la invención es agua, es decir, el agua está presente en una cantidad superior al 50% en peso respecto al peso total de la composición, preferiblemente superior al 55%, más
15 preferiblemente superior al 60%, más preferiblemente superior al 65%, más preferiblemente superior al 70%, más preferiblemente superior al 75%, aún más preferiblemente superior al 80%.

El ácido hialurónico presente en las composiciones de la presente invención tiene un peso
20 molecular promedio de 4.000 a 20.000.000 Da, preferiblemente de 36.000 a 13.000.000 Da, más preferiblemente de 68.000 a 7.000.000 Da, aún más preferiblemente de 100.000 a 300.000 Da.

El "hialuronato de sodio" o "hialuronato sódico" es la sal sódica del ácido hialurónico, tal
25 como se ha definido anteriormente. El hialuronato de sodio presente en las composiciones de la presente invención tiene un peso molecular promedio de 4.000 a 20.000.000 Da, preferiblemente de 336.000 a 13.800.000 Da, más preferiblemente de 668.000 a 7.600.000 Da, aún más preferiblemente de 1.000.000 a 1.400.000 Da.

30 En una realización particular, las composiciones de la invención comprenden ácido hialurónico de peso molecular promedio de 36.000 a 13.000.000 Da y hialuronato sódico de peso molecular promedio de 336.000 a 13.800.000 Da, más preferiblemente ácido hialurónico de peso molecular promedio de 68.000 a 7.000.000 Da y hialuronato sódico de peso molecular promedio de 668.000 a 7.600.000 Da, aún más preferiblemente ácido
35 hialurónico de peso molecular promedio de 100.000 a 300.000 Da y hialuronato sódico de peso molecular promedio de 1.000.000 a 1.400.000 Da.

En una realización preferida, las composiciones de la invención no contienen madecasósido. La expresión “no contiene(n)”, “estar libre de” o “están libres de” significa que el componente al que hacen referencia está ausente o sustancialmente ausente en las composiciones, por ejemplo en una cantidad inferior al 5%, inferior al 4%, inferior al 3%, inferior al 2%, inferior al 1%, inferior al 0,5%, inferior al 0,1%, inferior al 0,05%, inferior al 0,01%, inferior al 0,005%, inferior al 0,001% o en un 0% en peso respecto al peso total de la composición.

En una realización preferida, la razón en peso de asiaticósido respecto a la suma de ácido hialurónico y hialuronato de sodio es de 1:5 a 5:1. Esta razón se determina a partir del peso de asiaticósido presente en las composiciones de la invención respecto a la suma del peso de ácido hialurónico y hialuronato de sodio en dichas composiciones. Preferiblemente, la razón en peso de asiaticósido respecto a la suma de ácido hialurónico y hialuronato de sodio es de 1:3 a 3:1, más preferiblemente de 1:2 a 2:1, aún más preferiblemente de 1,5:1 a 1:1,5, aún más preferiblemente de 1,1:1 a 1:1,1, aún más preferiblemente aproximadamente 1:1, lo más preferido 1:1.

El término “aproximadamente” cuando se utiliza para caracterizar a un valor numérico hace referencia a una ligera variación de dicho valor, preferiblemente un $\pm 10\%$ de dicho valor, más preferiblemente un $\pm 5\%$. Dicha variación la entiende el experto en la materia en el contexto en el que se menciona el término.

En otra realización preferida, la razón en peso de hialuronato sódico respecto a ácido hialurónico es de 1:5 a 5:1, más preferiblemente de 1:3 a 3:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 1:3, aún más preferiblemente de 1:1,5 a 1:2,5, aún más preferiblemente aproximadamente 1:2, lo más preferido 1:2.

En otra realización preferida, en las composiciones de la invención el asiaticósido está presente en una cantidad de 0,01% al 1% en peso respecto al peso total de la composición, preferiblemente en una cantidad de 0,05% a 1%, más preferiblemente de 0,1% a 0,5%, más preferiblemente de 0,2% a 0,4%, más preferiblemente de 0,25% a 0,35%, aún más preferiblemente aproximadamente 0,3%, lo más preferido 0,3%.

En otra realización preferida, en las composiciones de la invención la suma de la cantidad de ácido hialurónico y hialuronato sódico en la composición es de 0,01% al 1% en peso respecto al peso total de la composición, preferiblemente de 0,05% a 1%, más

preferiblemente de 0,1% a 0,5%, más preferiblemente de 0,2% a 0,4%, más preferiblemente de 0,25% a 0,35%, aún más preferiblemente aproximadamente 0,3%, lo más preferido 0,3%.

5 En una realización particular, en las composiciones de la invención el ácido hialurónico está presente en una cantidad de 0,01% al 1% en peso respecto al peso total de la composición, preferiblemente de 0,05% a 1%, más preferiblemente de 0,1% a 0,5%, más preferiblemente de 0,1% a 0,3%, más preferiblemente de 0,15% a 0,25%, aún más preferiblemente aproximadamente 0,2%, lo más preferido 0,2%.

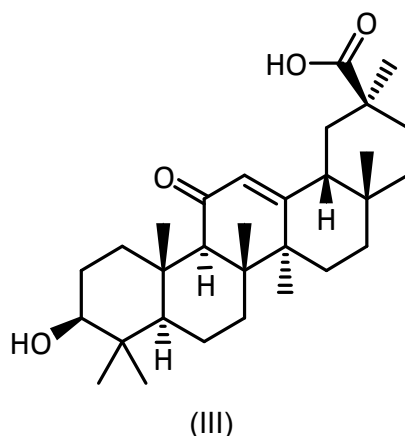
10 En otra realización particular, en las composiciones de la invención el hialuronato de sodio está presente en una cantidad de 0,01% al 1% en peso respecto al peso total de la composición, preferiblemente de 0,05% a 1%, más preferiblemente de 0,05% a 0,5%, más preferiblemente de 0,05% a 0,2%, más preferiblemente de 0,05% a 0,15%, aún más preferiblemente aproximadamente 0,1%, lo más preferido 0,1%.

15 En otra realización preferida, las composiciones de la invención comprenden además uno o más agentes humectantes, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 agentes humectantes.

20 En el contexto de la presente invención el término “agente humectante” hace referencia a un compuesto que es capaz de mantener y retener la humedad. Ejemplos de agentes humectantes son alcoholes polihídricos tales como glicerina, propilenglicol, xilitol, sorbitol y polietilenglicol. Preferiblemente el agente humectante se selecciona del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, xilitol, sorbitol y mezclas de los mismos; aún más preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, sorbitol y mezcla de los
25 mismos.

Preferiblemente el(los) agente(s) humectante(s) están presentes en la composición en una cantidad de 5 a 30% en peso respecto al peso total de la composición, más preferiblemente de 10 a 30%, más preferiblemente de 15 a 30%, lo más preferido de 20 a 30%.

30 En otra realización preferida, las composiciones de la presente invención comprenden además ácido glicirretínico o una sal del mismo, preferiblemente ácido glicirretínico. El ácido glicirretínico se conoce también con el nombre de enoxolona o ácido glicirrético y tiene la estructura química (III) que se muestra a continuación.



El ácido glicirretínico puede formar sales con una base, por ejemplo sales de amonio o sales
 5 inorgánicas con un metal alcalino o alcalinotérreo, como por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio.

En una realización preferida, la razón en peso de ácido glicirretínico o una sal del mismo
 respecto a asiaticósido es de 1:5 a 5:1, más preferiblemente de 1:3 a 3:1, aún más
 10 preferiblemente de 1:1 a 1:3, aún más preferiblemente de 1:1 a 1:2, aún más preferiblemente aproximadamente 1:1,5, lo más preferido 1:1,5.

Preferiblemente, en las composiciones de la invención el ácido glicirretínico o una sal del
 mismo está presente en una cantidad de 0,01% al 1% en peso respecto al peso total de la
 15 composición, preferiblemente en una cantidad de 0,05% a 1%, más preferiblemente de 0,1% a 0,5%, más preferiblemente de 0,1% a 0,3%, más preferiblemente de 0,15% a 0,25%, aún más preferiblemente aproximadamente 0,2%, lo más preferido 0,2%.

En una realización preferida las composiciones de la invención comprenden uno o más
 20 agentes formadores de película. El término “agente formador de película” hace referencia a compuestos tales como polímeros o resinas que forman una película al aplicarlos sobre una superficie, como por ejemplo sobre una herida de la cavidad bucal. Ejemplos de agentes formadores de película son los carbómeros, los copolímeros de metilviniléter y anhídrido maleico (PVM/MA), gomas de celulosa, polisacáridos, polímeros y copolímeros de
 25 polivinilpirrolidona (PVP).

Preferiblemente el agente formador de película se selecciona del grupo que consiste en carbómero, copolímero de éter metil vinílico y anhídrido maleico (PVM/MA) y mezclas de los mismos.

En el contexto de la presente invención, el término “polivinilpirrolidona”, “povidona” o “PVP” se usan indistintamente en el presente documento y hacen referencia a un polímero formado a partir del monómero vinilpirrolidona. Preferiblemente, la polivinilpirrolidona presente en las composiciones de la presente invención tiene un peso molecular promedio de 20.000 a 2.000.000 Da, preferiblemente de 30.000 a 1.000.000, más preferiblemente de 40.000 a 500.000.

Preferiblemente, el copolímero PVM/MA presente en las composiciones de la presente invención tiene un peso molecular promedio de 150.000 a 1.500.000 Da, preferiblemente de 700.000 a 1.500.000 Da.

En el contexto de la presente invención, el término “carbómero” hace referencia a un polímero de ácido acrílico y opcionalmente acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀, reticulado con alil éter de pentaeritritol, aliléter de sacarosa o alil éter de propileno, preferiblemente es un polímero de ácido acrílico y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀, reticulado con alil éter de pentaeritritol. Preferiblemente, el carbómero presente en las composiciones de la presente invención tiene una viscosidad promedio de 47.000 a 77.000 cP (determinada con un viscosímetro Brookfield RVT a 20 rpm, a una concentración de carbómero en agua del 1% p/v (g carbómero/mL agua) a pH 5,8-6,3 y 25 °C) .

En otra realización preferida, las composiciones de la presente invención comprenden además uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos (como por ejemplo aceite de ricino hidrogenado polioxietileno), agentes quelantes (como por ejemplo gluconato sódico), agentes tamponantes (como por ejemplo citrato sódico, ácido cítrico), conservantes (como por ejemplo benzoato sódico, ácido benzoico, 4-isopropil-3-metilfenol), edulcorantes (como por ejemplo sucralosa) y aromatizantes.

El término “tensioactivo” hace referencia a compuestos que son capaces de disminuir la tensión superficial. Tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfotéricos, preferiblemente no iónicos. Ejemplos de tensioactivos no iónicos son aceites de ricino hidrogenados etoxilados (como por ejemplo el aceite de ricino hidrogenado PEG-40), copolímeros de bloque tales como copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (poloxámeros). Ejemplos de tensioactivos aniónicos son laurilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, laurilsetionato de sodio, dodecilsulfonato de sodio, entre otros. Ejemplos de tensioactivos catiónicos son cloruro de lauriltrimetilamonio y

cloruro de cetilpiridinio, entre otros. Ejemplos de tensioactivos anfotéricos son miristilbetaína, palmitilbetaína, laurilbetaína, cetilbetaína, estearilbetaína, lauramidopropilbetaína, cocoamidoetilbetaína, cocoamidopropilbetaína y similares. Preferiblemente el tensioactivo es aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (como por ejemplo el aceite de ricino hidrogenado PEG-40).

El término “agente quelante” hace referencia a compuestos que forman complejos con iones metálicos. Ejemplos de agentes quelantes son gluconato sódico, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) o sus sales sódicas, fitato sódico, ácido fítico, gluconato de potasio, gluconato de sodio, ácido nitrilotriacético (NTA), ácido etilendiamino-N,N'-disuccínico (EDDS) o sus sales sódicas y mezclas de los mismos.

El término “agente tamponante” hace referencia a un compuesto o mezcla de compuestos que mantienen y/o ajustan el pH de la composición. En particular, el pH de la composición es de 5,0 a 6,0, preferiblemente de 5,6 a 6,0. Para determinar dicho pH se disuelve la composición de la invención en agua a una concentración del 10% p/p. Ejemplos de agentes tamponantes son citrato sódico, citrato de potasio, ácido cítrico, carbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato sódico, bicarbonato de potasio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, fosfato de sodio, ácido fosfórico, pirofosfato de disodio, pirofosfato de tetrasodio, benzoato de sodio, ácido benzoico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, imidazol, ácido láctico, lactato de sodio y mezclas de los mismos, preferiblemente citrato sódico, ácido cítrico, hidróxido sódico o mezclas de los mismos.

El término “conservante” hace referencia a compuestos que inhiben el crecimiento de microorganismos en la composición. Ejemplos de conservantes son benzoato sódico, ácido benzoico, 4-isopropil-3-metilfenol, bromuro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de tetradecilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio, bromuro de dodecildimetil(2-fenoxietil)amonio, cloruro de bencildimetoilestearilamonio, 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina cuaternizada, cloruro de benzalconio, cloruro bencetonio, cloruro de metilbencetonio y mezclas de los mismos, preferiblemente benzoato sódico, ácido benzoico, 4-isopropil-3-metilfenol y mezclas de los mismos.

El término “edulcorante” hace referencia a un compuesto que proporciona sabor dulce a las composiciones. Ejemplos de edulcorantes son sucralosa, , sacarosa, aspartamo, , sacarina, estevia, esteviósidos, esteviolglucósidos, acesulfamo-k, rebaudiósido A, rebaudiósido B,

rebaudiósido C, rebaudiósido E, rebaudiósido F, dulcósido A, dulcósido B, rubusósido, neohesperidina DC, alitamo, neotamo, taumatina, mogrósido IV, mogrósido V, siamenósido, monatina y sus sales, curculina, monelina, mabinlina, brazzeina, hemandulcina, filodulcina, glicifilina, floridcina, trilobatina, baiyanósido, osladina, polipodósido A, pterocariósido A, 5 pterocariósido B, mukuroziósido, flomiósifo I, periandrina I, abrusósido A, ciclocariósido I, N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propil]-L-a-aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3-metilbutil]-L-a-aspartil]-L-fenylalanina 1-metil éster, N-[N-[3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)propil]-L-a-aspartil]-L-fenylalanine 1-metil éster, entre otros, preferiblemente sucralosa.

10

El término “aromatizante” hace referencia a un compuesto que modifica el aroma y sabor de las composiciones y que opcionalmente puede servir para ocultar (enmascarar) un sabor desagradable en las composiciones. Los aromatizantes pueden ser naturales o sintéticos. Ejemplos de aromatizantes son aceites de menta, gaulteria, clavo, casia, salvia, perejil, 15 mejorana, limón, naranga, propenil guaetol, heliotropina, ds-4-heptenal, diacetilo, acetato de metil-p-terc-butilfenilo, salicilato de metilo, salicilato de etilo, 1-mentilacetato, oxanona, a-irisona, cinamato de metilo, cinamato de etilo, cinamato de butilo, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de isoamilo, butirato de isoamilo, caproato de alilo, eugenol, mentol, citronelol, farnesol, neohesperidina, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, 20 octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol feniletílico, alcohol bencílico, a-terpineol, linalool, limoneno, citral, neral, geranial, geraniol, nerol, maltol, etilmaltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, γ -decalactona, γ -nonalactona, γ -undecalactona, isopulegol, piperitona y mezclas de los mismos.

25 En una realización particular, la composición de la invención comprende:

- de 0,05% a 1% en peso de asiaticósido,
- de 0,05% al 1% en peso de ácido hialurónico y hialuronato de sodio, y
- opcionalmente de 0,05% al 1% en peso ácido glicirretínico o una sal del mismo,

en donde los % en peso son respecto al peso total de la composición.

30

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- de 0,1% a 0,5% en peso de asiaticósido,
- de 0,1% a 0,5% en peso de ácido hialurónico y hialuronato de sodio, y
- opcionalmente de 0,1% a 0,5% en peso ácido glicirretínico o una sal del mismo,

35 en donde los % en peso son respecto al peso total de la composición.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- de 0,2% a 0,4% en peso de asiaticósido,
- de 0,2% a 0,4% en peso de ácido hialurónico y hialuronato de sodio, y
- opcionalmente de 0,1% a 0,3% en peso ácido glicirretínico o una sal del mismo,

5 en donde los % en peso son respecto al peso total de la composición.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- de 0,25% a 0,35% en peso de asiaticósido,
- de 0,25% a 0,35% en peso de ácido hialurónico y hialuronato de sodio, y
- 10 - opcionalmente de 0,15% a 0,25% en peso ácido glicirretínico o una sal del mismo,

en donde los % en peso son respecto al peso total de la composición.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- aproximadamente 0,3% en peso de asiaticósido,
- 15 - aproximadamente 0,3% en peso de ácido hialurónico y hialuronato de sodio, y
- opcionalmente aproximadamente 0,2% en peso ácido glicirretínico o una sal del mismo,

en donde los % en peso son respecto al peso total de la composición.

20 En otra realización preferida, la composición está en forma de composición tópica, es decir, adecuada para su uso tópico, por ejemplo en forma de gel, solución, emulsión, aerosol, mousse, loción, ungüento, pomada, pasta o crema, preferiblemente en forma de gel.

En el contexto de la presente invención el término “gel” hace referencia a un sistema coloidal
25 donde la fase continua es sólida y la fase dispersa es líquida y que no fluye cuando está en estado estacionario.

Las composiciones de la invención son preferiblemente composiciones bucales, es decir, adecuadas para su uso oral (en la cavidad bucal). Esto significa que no contienen (es decir,
30 están libres de) componentes tóxicos para su uso en la cavidad bucal.

Las composiciones de la presente invención pueden obtenerse mediante procedimientos habituales para el experto en la materia, por ejemplo mediante la combinación y mezcla de los ingredientes, preferiblemente mediante el uso de sistemas de agitación y mezclado, más
35 preferiblemente con control de temperatura y tiempos de elaboración.

Usos de las composiciones

Las composiciones de la presente invención ayudan a la curación de heridas y además tienen propiedades antiinflamatorias.

5

Por ello, en el segundo aspecto la presente invención se relaciona con las composiciones del primer aspecto para su uso en medicina.

Este aspecto también se puede formular como el uso de una composición según el primer aspecto para la fabricación de un medicamento.

10

En el tercer aspecto, la presente invención se relaciona con las composiciones del primer aspecto para su uso en promover la cicatrización de heridas.

Este aspecto también se puede formular como el uso de una composición según el primer aspecto para la fabricación de un medicamento para promover la cicatrización de heridas.

15

También se puede formular como un método para promover la cicatrización de heridas en un sujeto que comprende administrar una composición según el primer aspecto.

20

El sujeto puede ser un humano o animal, preferiblemente un humano, que tiene una herida. Preferiblemente se administra una cantidad eficaz de la composición. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz la determina el experto en la materia es la necesaria para producir el efecto deseado, y generalmente depende de la severidad de la herida a tratar, la edad y/o el peso del sujeto.

25

La composición de la presente invención se puede administrar 1, 2, 3 o 4 veces al día, preferiblemente 1, 2 o 3 veces al día, más preferiblemente 1 o 2 veces al día. Preferiblemente las composiciones de la invención son tópicas, en cuyo caso se pueden aplicar sobre la herida.

30

El término "promover" hace referencia a acelerar, ayudar, colaborar y mejorar el proceso de cicatrización de heridas, ya sea en tiempo y/o calidad, respecto a cómo se produciría en ausencia de un tratamiento.

35

El término “cicatrización” hace referencia al proceso biológico de reparación de un tejido cuando éste ha sufrido una herida.

5 El término “herida” hace referencia a una lesión que se ha producido sobre un tejido del cuerpo humano o animal (en particular un humano), preferiblemente sobre las mucosas o la piel, más preferiblemente sobre las mucosas. En una realización preferida, las heridas están en la cavidad bucal. Dichas heridas se pueden haber causado por eventos traumáticos, tales como un accidente, por aparatos de ortodoncia, por dentaduras, intervenciones quirúrgicas (tales como extracción de un diente, colocación de un implante, entre otros); por 10 quimioterapia o radioterapia; por enfermedades tales como candidiasis y herpes oral; u otras. Preferiblemente, dichas heridas se han causado por una intervención quirúrgica de la cavidad bucal. En particular, las heridas de la cavidad bucal incluyen laceraciones, abrasiones, heridas penetrantes, llagas, úlceras, entre otras.

15 Las composiciones de la invención presentan propiedades antiinflamatorias, por lo que además pueden utilizarse en el tratamiento y/o la prevención de inflamaciones, en particular de inflamaciones de tejidos de la cavidad bucal, como por ejemplo las encías.

Por ello, en un cuarto aspecto, la presente invención se relaciona con una composición 20 según el primer aspecto para su uso en el tratamiento y/o prevención de la inflamación, en particular de inflamación de un tejido de la cavidad bucal, como por ejemplo las encías.

Este aspecto también se puede formular como el uso de una composición según el primer aspecto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la 25 inflamación, en particular de inflamaciones de tejidos de la cavidad bucal, como por ejemplo las encías.

También se puede formular como un método para el tratamiento y/o prevención de la inflamación, en particular de inflamaciones de tejidos de la cavidad bucal, como por ejemplo 30 las encías, en un sujeto que comprende administrar una composición según el primer aspecto.

El término “tratar” o “tratamiento” hace referencia a invertir, aliviar, inhibir el progreso del estado o condición al que se aplica dicho término o uno o más síntomas de tal estado o 35 condición.

El término “prevenir” o “prevención” hace referencia a la inhibición de la aparición del estado o condición al que se aplica este término, o uno o más síntomas de tal estado o condición.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustrarán de manera adicional realizaciones específicas de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Composición

10

| <i>Ingrediente</i> | <i>Cantidad (% en peso respecto al peso total de la composición)</i> |
|--|--|
| Asiaticósido | 0,3 |
| Ácido hialurónico (peso molecular promedio 100-300 kDa) | 0,2 |
| Hialuronato de sodio (peso molecular promedio 1000-1400 kDa) | 0,1 |
| Ácido glirirretínico (enoxolona) | 0,2 |
| Benzoato de sodio | 0,4 |
| Ácido benzoico | 0,1 |
| Gluconato de sodio | 0,02 |
| Sorbitol | 6,3 |
| Glicerina | 7,0 |
| Propilenglicol | 10,0 |
| Copolímero de de éter metil vinílico y anhídrido maleico (PVM/MA) (peso molecular promedio 1200 kDa) | 0,2 |
| Aceite de ricino hidrogenado PEG-40 | 3,0 |
| Carbómero ¹ | 1,0 |
| Sucralosa | 0,02 |
| Citrato de sodio | 0,3 |
| Ácido cítrico | 0,03 |
| Hidróxido sódico | 0,22 |
| 4-isopropil-3-metilfenol | 0,1 |

| | |
|-------|------------|
| Aroma | 0,3 |
| Agua | c.s.p. 100 |

¹ Polímero de ácido acrílico y acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀, reticulado con alil éter de pentaeritritol con viscosidad 29.400-39.400 cP

Se preparan 1000 g de composición utilizando el siguiente procedimiento:

5

Se mezclan agua, sorbitol, carbómero y copolímero de PVM/MA agitando vigorosamente (utilizando una máquina de dispersión turrax) durante 50 min a temperatura ambiente hasta que obtener una mezcla homogénea. Se añade gluconato sódico, benzoato sódico, sucralosa, citrato sódico y ácido cítrico a la mezcla, se agita durante 15 min y se ajusta el pH a 5,0-5,5 con NaOH. Se añade hialuronato sódico, ácido hialurónico y glicerina mientras se mantiene la agitación. Finalmente se añade una pre-mezcla de aceite de ricino hidrogenado PEG-40, propilenglicol, enoxolona, asiaticósido, ácido benzoico y 4-isopropil-3-metilfenol y aroma. Se agita la mezcla final durante otros 15 min a temperatura ambiente y se ajusta el pH a 5,5-6,0 con NaOH.

15

Ejemplo 2. Prueba de cicatrización

Se evaluó la capacidad cicatrizante de la composición obtenida en el Ejemplo 1. La prueba consistió en realizar un corte (o escisión) sobre un cultivo celular de fibroblastos gingivales humanos, simulando una herida, y comprobar el proceso de regeneración (o cicatrización). Se comparó el efecto regenerador del cultivo celular de fibroblastos gingivales humanos con o sin tratamiento.

Se realizaron los estudios en fibroblastos humanos procedentes de mucosa oral, concretamente aislados de tejido gingival (Human Gingival Fibroblasts, HGF) de un donante caucásico (mujer australiana de 37 años de edad, *Cell Research Corporation*). Las células HGF fueron cultivadas en medio de crecimiento compuesto por medio de cultivo Dulbecco's 1 g/l glucosa, suplementado con un 10% de suero bovino fetal (FBS), 2 mM L-glutamina y antibióticos (10 µg/ml Penicilina/100 U/ml Estreptomina). Las células fueron cultivadas en incubador a 37°C, 5% CO₂ y condiciones de humedad saturada. Para la subcultivación de estas células, éstas fueron recogidas de la botella de cultivo mediante tripsinización con solución líquida de tripsina-EDTA 0,25% (Gibco) y se sembraron a la densidad celular requerida para su expansión o la realización de los ensayos planificados. Los ensayos

realizados en este estudio fueron llevados a cabo con células HGF a un número de subcultivaciones o pases inferior a 6. Los fibroblastos gingivales humanos (HGF) fueron sembrados en placas de cultivo formato 24-pocillos a una densidad de 50.000 células/cm² (100.000 células/pocillo), en medio de crecimiento. Estas se mantuvieron en crecimiento durante 48h para asegurar la llegada a confluencia del cultivo. Seguidamente fueron sometidas a proceso de privación de suero durante 16 – 20h adicionales. Para esta privación, las células fueron mantenidas en medio de ensayo. Finalizada la privación, se procedió a la realización de la herida sobre el cultivo de HGF.

Para la formación de la herida en cada uno de los pocillos de ensayo, se realizó una rasgada de la monocapa de HGF, de manera vertical, mediante el desplazamiento de una punta de pipeta monocanal, tipo P1000, a lo largo de todo el pocillo (de extremo superior a extremo inferior), con un ángulo aproximado de 30-45° respecto la base del pocillo y con un movimiento rápido y de fuerza constante. De esta manera se obtuvo una herida o área libre de células de unos 2 mm aproximadamente de amplitud. Tras la formación de la herida, los cultivos fueron lavados dos veces con tampón HBSS (*Hank's balanced salt solution*) suplementado con cloruro de magnesio 5 mM y cloruro de calcio 10 mM, para la completa eliminación de los restos celulares producidos durante la realización de la herida. Seguidamente, se procedió a la aplicación de las soluciones de ensayo. Tres concentraciones del producto fueron evaluadas en este ensayo, las diluciones 1/512, 1/768 y 1/1152 preparadas en medio de ensayo compuesto por medio Dulbecco's 1 g/l glucosa, suplementado con un 0,1% de suero bovino fetal (FBS), 2 mM L-glutamina y antibióticos (10 µg/ml Penicilina/100 U/ml Estreptomicina). Como control negativo o basal de estudio, las células fueron mantenidas en medio de ensayo durante los periodos de tratamiento. Como control positivo, las células fueron mantenidas en medio de crecimiento. Como segundo control positivo, se evaluó el efecto sobre la cicatrización del factor de crecimiento *Basic Fibroblast Growth Factor* o bFGF (también conocido como FGF2 o FGF-β) preparado a una concentración de 50 ng/ml en medio de ensayo. Cada una de estas condiciones fue evaluada por triplicado. Inmediatamente tras la aplicación de las soluciones de ensayo se procedió a la obtención de imágenes iniciales de la herida, de cada uno de los pocillos de ensayo, mediante microscopio automatizado Olympus ScanR (en campo claro, mediante objetivo 4x). Tras la captación de estas imágenes iniciales (t=0 h), las placas se mantuvieron en incubación y tratamiento durante 24 h y 48 h adicionales. A cada uno de estos tiempos de tratamiento, 24 h y 48 h de tratamiento, se adquirieron nuevas imágenes manteniendo las coordenadas de cada una de las imágenes iniciales (adquiridas a t=0 h) en cada pocillo de ensayo.

La composición del Ejemplo 1 mostró un efecto inductor de la cicatrización de fibroblastos gingivales humanos a la concentración máxima testada (dilución 1/512), a 24 h y 48 h después de aplicar la composición del Ejemplo 1. El incremento de la cicatrización asociado a la composición del ejemplo 1 es del 49,9% + 6,561% tras 24 horas de tratamiento, y del 21,983 + 10,269 % tras las 48 horas respecto al cultivo celular sin tratamiento. Estos resultados son indicativos del potencial regenerador y cicatrizante de la composición del ejemplo 1.

10 Ejemplo 3. Evaluación de la acción antiinflamatoria

Se determinó la acción antiinflamatoria de la composición obtenida en el Ejemplo 1 sobre HGF (fibroblastos gingivales humanos) mediante la evaluación del efecto de dicha composición sobre la liberación de diversos mediadores inflamatorios, tales como citoquinas, quimioquinas y algunos factores de crecimiento, en cultivo de HGF inducidos a la respuesta inflamatoria.

Para ello, los HGF fueron sembrados en placas de cultivo formato 24-pocillos a una densidad de 50.000 células/cm² (100.000 células/pocillo), en el medio de crecimiento descrito en el Ejemplo 2. Éstas se mantuvieron en crecimiento hasta conseguir una confluencia celular entre el 80-90%. Seguidamente fueron sometidas a proceso de deprivación de suero durante 16 – 20h, utilizando el medio de ensayo descrito en el Ejemplo 2. Finalizada la deprivación, se procedió a la aplicación de los controles y el producto de ensayo.

Tres concentraciones del producto (composición del Ejemplo 1) fueron evaluadas en este ensayo, las diluciones 1/512, 1/768 y 1/1152 preparadas en medio de ensayo. Como control negativo o basal del estudio, las células fueron mantenidas en medio de ensayo durante el periodo de tratamiento. Como control positivo, las células fueron tratadas con dexametasona a una concentración 5 µM. Tras 24h de tratamiento, los cultivos fueron inducidos a la respuesta inflamatoria mediante la adición sobre el medio de ensayo de LPS (lipopolisacárido de origen bacteriano) a una concentración de 10 µg/ml. Tras 18-20h de incubación, los sobrenadantes celulares fueron recogidos y congelados (-20°C) para la posterior cuantificación de mediadores inflamatorios.

35

- La acción antiinflamatoria del producto fue determinada mediante el estudio del efecto de dicho producto sobre la liberación de un amplio panel de mediadores inflamatorios, en cultivo de HGF inducidos a la respuesta inflamatoria. Los niveles liberados de los mediadores inflamatorios IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, MCP-1, IFN- γ y TNF- α ,
5 fueron cuantificados en los sobrenadantes de los cultivos de HGF inducidos con lipopolisacárido de origen bacteriano (+LPS) o no inducido (-LPS) a la respuesta inflamatoria, mediante el sistema Quantibody Multiplex Human Inflammation Array Q1 (RAYBIOTECH).
- 10 La composición del ejemplo 1 inhibió por completo la respuesta inflamatoria inducida por LPS (10 μ g/ml) en cultivo de HGF, manteniendo unos niveles de IL-1 α , IL-4, IL-8 e INF- α iguales a los de los HGF no inducidos o no inflamados con LPS. La composición del ejemplo 1 también ejerció una importante acción antiinflamatoria mediante la inhibición de la pro-inflamatoria IL-6 y de la quimiocina MCP-1, con una reducción máxima de los niveles
15 liberados de IL-6 del 98% y del 25,45% para MPC-1, a la concentración más elevada testada (dilución 1/512).

REIVINDICACIONES

1. Composición acuosa que comprende asiaticósido, ácido hialurónico y hialuronato sódico.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, en la que la razón en peso de asiaticósido respecto a la suma de ácido hialurónico y hialuronato de sodio es de 1:5 a 5:1.
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la razón en peso de hialuronato sódico respecto a ácido hialurónico es de 1:5 a 5:1.
- 10 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el asiaticósido está presente en una cantidad de 0,01% al 1% en peso respecto al peso total de la composición.
- 15 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la suma de la cantidad de ácido hialurónico y hialuronato sódico en la composición es de 0,01% al 1% en peso respecto al peso total de la composición.
- 20 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el peso molecular promedio del ácido hialurónico es de 100.000 a 300.000 Da y en la que el peso molecular promedio del hialuronato sódico es de 1.000.000 a 1.400.000 Da.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente humectante.
- 25 8. Composición según la reivindicación 7, en la que el agente humectante se selecciona del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, xilitol y mezcla de los mismos.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en la que el agente humectante está presente en una cantidad de 5% al 30% en peso respecto al peso total de la composición.
- 30 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además ácido glicirretínico o una sal del mismo.

35

11. Composición según la reivindicación 10, en la que la razón en peso de ácido glicirretínico o una sal del mismo respecto a asiaticósido es de 1:5 a 5:1.

5 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en la que el ácido glicirretínico o una sal del mismo está presente en una cantidad de 0,01% al 1% en peso respecto al peso total de la composición.

13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente formador de película.

10

14. Composición según la reivindicación 13 donde el agente formador de película se selecciona del grupo que consiste en carbómero, copolímero de éter metil vinílico y anhídrido maleico (PVM/MA) y mezclas de los mismos

15 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos, agentes quelantes, agentes tamponantes, conservantes, edulcorantes, aromatizantes y enmascaradores.

20 16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de composición tópica.

17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de gel.

25 18. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en medicina.

19. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en promover la cicatrización de heridas.

30

20. Composición para su uso según la reivindicación 19, en donde las heridas están en la cavidad bucal.

35 21. Composición para su uso según la reivindicación 20, en donde las heridas están causadas por una intervención quirúrgica de la cavidad bucal.

22. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en el tratamiento y/o prevención de la inflamación.

23. Composición para su uso según la reivindicación 22 en donde la inflamación es de un
5 tejido de la cavidad bucal.

24. Composición para su uso según la reivindicación 23 en donde la inflamación es de las encías.



②① N.º solicitud: 201731054

②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.08.2017

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| X | ES 2614455T T3 (CASEN RECORDATI S L) 31/05/2017, Reivindicaciones, página 7; línea 56-página 8; línea 31, página 9; línea 40-página 10, ejemplo 4. | 1-9, 13-24 |
| Y | | 10-12 |
| Y | CN 105769698 A (MENTHOLATUM PHARMACEUTICAL CO LTD) 20/07/2016, & CN105769698 A 20160720, [recuperado de EPOQUE], recuperado el día 22/03/2018, página 1-5 | 10-12 |
| X | CN 103394116 A (PENG CHANGSHENG) 20/11/2013, & CN103394116B B 20150311, Recuperado de EPOQUE, [recuperado el 22/03/2018), páginas 1-3 | 1-9,13-24 |
| Y | | 10-12 |
| Y | ALOCLAIR PLUS, 03/06/2016, [en línea], recuperado de internet URL: < https://web.archive.org/web/20160603075632/http://www.alocclair.es/composicion > | 10-12 |
| A | ES 2309 182 T3 (INDENA S.P.A) 25/02/2004, páginas 2-3 | 1-24 |
| A | ACIDO HIALURÓNICO.01/08/2016. Ácido Hialurónico (01/08/2016), [en línea], recuperado de internet URL: < https://web.archive.org/web/20160801184517/https://www.acido-hialuronico.net/rellenar-o-hidratar/ > | 1-24 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.03.2018

Examinador
A. Barrios de la Fuente

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/704 (2006.01)

A61K31/728 (2006.01)

A61P17/02 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPIAP, TCM, TXPE, TXPCN, TXPUS, TXPSP, TXPWEOA, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, XPESP2, NPL, EMBASE, INTERNET