

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 608**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/723 (2006.01)

A61K 31/79 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2014 PCT/EP2014/069541**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15036564**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2014 E 14762037 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3043783**

54 Título: **Complejo lubricante para la boca**

30 Prioridad:

13.09.2013 FR 1358841

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

23.06.2020

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt , FR**

72 Inventor/es:

**BAUDONNET, LARA;
BOUYRIE, JULIE;
CORDOLIANI, JEAN-FRANÇOIS;
OBE, HÉLÈNE y
TRANNOY, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 768 608 T3

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

DESCRIPCIÓN

Complejo lubricante para la boca.

- 5 La presente invención tiene por objeto unas composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un agente humectante, un agente gelificante y un filmógeno para su utilización en el tratamiento sintomático de la hiposialia o de la asialia.

10 La saliva es un producto muy complejo que presenta numerosas funciones: limpieza, tampón, lubricación, percepción del sabor, protección contra la desmineralización, defensa. La saliva normal contiene anticuerpos, enzimas y soluciones tampón. Desempeña un papel importante en el habla, el sabor, la masticación, la deglución, la digestión, la nutrición así como en la protección de la boca, de los labios y del esófago. De esta manera, la saliva juega un papel clave en el mantenimiento de la salud oral debido a varios factores. En primer lugar, el flujo salival ejerce una acción de limpieza sobre las superficies bucodentales. Después, la saliva promueve la remineralización de las lesiones de caries iniciales a través de su efecto tampón y de la presencia de iones minerales. Además, la presencia de una enzima tal como la amilasa, es esencial para la digestión, un proceso largo y complejo que comienza en la boca. Para concluir, la presencia de sustancias antibacterianas permite una inhibición del metabolismo de los microorganismos patógenos bucodentales. Estas razones hacen que la saliva juegue un papel esencial en el proceso de regulación que prevé contrarrestar la acción patógena de las bacterias de la flora bucal y, esta última sólo puede desempeñar su papel protector cuando es producida en cantidad suficiente por las glándulas salivales. Pero la saliva juega asimismo un papel de lubricante, ya que permite un mejor deslizamiento de las mucosas y de los dientes entre ellos y también proporciona una sensación de humectación de la boca, esencial para el habla, la deglución, la masticación y, finalmente, para el bienestar. La salivación es un reflejo innato, pero que puede ser adquirido, como lo ha demostrado el experimento de Pavlov. La secreción de saliva es muy variable de un individuo a otro y puede variar de 500 ml a 1200 ml por día, 70% de origen parotídeo, 20% de origen submaxilar, 10% de origen sublingual y de otras glándulas accesorias que están diseminadas bajo toda la superficie de la mucosa bucal, labiales, yugales, palatales y velares. La secreción de reposo sería de aproximadamente 100 ml por día, mientras que la secreción estimulada sería de aproximadamente diez veces superior. La producción de saliva después de cada comida es esencial, ya que la saliva es el único sistema de defensa natural del organismo contra los patógenos bucodentales. Numerosos estudios demuestran el papel importante de la saliva como factor implicado en el desarrollo de las caries y de las enfermedades periodontales.

35 Los defectos de la función salivar en el sentido de una disminución de secreción salival son la hiposialia y la asialia. La hiposialia es una disminución en la producción de saliva por las glándulas salivales, que provoca sequedad bucal. La asialia es una ausencia total de secreción de saliva que provoca una sequedad total. La xerostomía define un estado de sequedad de la cavidad bucal y de los labios sentido de manera subjetiva por el paciente, que traduce una afección directa o indirecta de las glándulas salivales y que se manifiesta o bien por una disminución del flujo salival o hiposialia o bien por una secreción salival nula o asialia. Por lo tanto, la xerostomía es un síntoma.

45 La hiposialia presenta una prevalencia importante en aproximadamente 10% de la población general y, en particular, en las personas de edad avanzada, 30% de las personas que tienen más de 65 años de edad estarían afectados. Provoca dolores, trastornos funcionales (deglución, masticación, fonación), perturbaciones del apetito (disfagia, disgeusia, desnutrición con complicaciones en personas de edad avanzada), dificultades para hablar, infecciones orales (caries con progresión rápida, candidiasis, ulceraciones de las mucosas) responsables de extracciones dentales múltiples y de intolerancias a las prótesis, así como un aumento del riesgo de atragantamientos, de neumonías de inhalación y de infecciones nosocomiales pulmonares, en particular cuando las personas de edad avanzada están hospitalizadas. La ausencia o la disminución de saliva contribuyen al reflujo esofágico, así como clásicamente a la sensación permanente de sed y a una modificación de la respiración. Puede resultar difícil tragar un medicamento con menos saliva, esto puede provocar la inobservancia del tratamiento medicamentoso. La sequedad de la boca puede retrasar asimismo la disolución de los comprimidos sublinguales de nitroglicerina, por ejemplo. La boca seca y sus consecuencias por razones tanto fisiológicas como estéticas repercuten profundamente en el humor y el comportamiento social. Con el tiempo, se deben temer unas consecuencias en la nutrición que provocan una pérdida de peso y de los placeres de la oralidad. Todos estos problemas suplementarios pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida del paciente.

60 Tres causas principales y bien definidas son el origen de la hiposialia, la etiología más habitual es la iatrogenia medicamentosa. Más de 500 medicamentos, incluyendo 42 grupos farmacológicos diferentes podrían ser el origen de hiposialia. Los medicamentos que inducen la xerostomía más intensa son los que tienen un impacto directo sobre el sistema nervioso autónomo que regula las secreciones de las glándulas, como los anticolinérgicos, los bloqueantes adrenérgicos, los que tienen un impacto indirecto sobre el sistema nervioso central, como los agentes antipsicóticos, los agentes ansiolíticos, pero también los medicamentos que aumentan la excreción de los líquidos como los diuréticos. Otras categorías como los antihistamínicos, los anti-arrítmicos, los antitusivos también son mencionadas regularmente como responsables de una sequedad bucal exacerbada.

En el caso de la hiposialia inducida por los medicamentos, es importante recordar que esta sequedad puede afectar a todas las demás mucosas, incluyendo las del aparato genital. La hiposialia también aparece en las personas tratadas con radioterapia en los cánceres ORL (cánceres de boca, de lengua, de amígdalas, de laringe, de faringe, de las fosas nasales, etc.). Los rayos destruyen todas las glándulas salivales colocadas en su trayectoria. La tercera causa de hiposialia es una enfermedad autoinmune, denominada "síndrome de Gougerot-Sjögren". Esta enfermedad está caracterizada por una afección de las glándulas exocrinas, en particular de las glándulas salivales y lacrimales, afecta a 1 al 3% de la población y más a menudo a mujeres que a hombres (9/1), frecuentemente después de la menopausia. Este síndrome puede estar asociado a otra enfermedad autoinmune, el lupus eritematoso disseminado, la poli-artritis reumatoide, etc. Por último, otras causas pueden generar una hiposialia, una deshidratación incluso mínima del organismo, cuando éste pierde solamente el 8% de su agua, induce una inhibición de la secreción salival. De esta manera, la fiebre, la sudación excesiva, el vómito, la diarrea, las pérdidas de sangre o las quemaduras que causan una deshidratación pueden por lo tanto provocar también la sequedad de la boca. Una hiposialia también puede aparecer en la utilización de drogas o el consumo de tabaco. Una lesión de un nervio en la región del cuello y de la cabeza por una herida o una intervención quirúrgica puede provocar asimismo la sequedad de la boca. Una reducción de la capacidad de masticación puede ser el origen del establecimiento de una dieta alimentaria líquida o de alimentos blandos, lo cual provoca una disminución del flujo de saliva. Por otra parte, unos factores psicológicos como el estrés, la ansiedad o unos estados depresivos también están relacionados con la xerostomía. Sin embargo, la hiposalivación está asociada normalmente a la xerostomía inducida por los medicamentos mientras que esta asociación no es frecuente en los casos de una xerostomía relacionada con unos estados psicológicos.

Todas las hiposialias deben ser corregidas para de evitar cualquier riesgo de aparición de patologías bucodentales, tanto más por cuanto que el estilo de vida moderna ya no permite efectuar un cepillado dental después de cada comida y muy particularmente después del almuerzo. La ausencia de cepillado dental asociado a una deficiencia salival provocará inevitablemente la aparición de patologías bucodentales y por lo tanto es esencial hacer frente a este peligro estimulando la secreción salival después de cada comida.

Debido a que hasta ahora siempre hacen falta unas posibilidades de tratamiento causal de la xerostomía, el objetivo terapéutico se limita al alivio solo sintomático de la sequedad bucal. Este tipo mejora puede ser obtenido por diferentes medios terapéuticos, o bien por un lado por unas soluciones para enjuagues o baños bucales y por otra parte, por sucedáneos salivales o sustituto salival o también saliva artificial, o bien por una estimulación sistémica de las glándulas salivales.

En caso de hiposialia iatrogénica, es posible detener el medicamento o el tratamiento responsable de la xerostomía, pero esto parece difícilmente concebible cuando la mayoría de ellos son prescritos durante largos períodos y se refieren a patologías graves. Para la elección de los estimulantes salivales, debido al hecho de que la masticación estimula el flujo salival, es conveniente recomendar a los pacientes que consuman preferentemente alimentos de consistencia firme. A continuación está la posibilidad de beber mucha agua con el fin de mantener la boca hidratada, de beber bebidas gaseosas que permiten humectar la mucosa bucal y favorecen asimismo la secreción de saliva, de añadir un sistema de humidificación en el dormitorio para aumentar la humedad en el aire, de respirar por la nariz en lugar de por la boca tanto como sea posible o también chupar un caramelo acidulado, o de masticar un chicle pero sin azúcar para evitar las caries dentales. Otra posibilidad de estimulación del flujo salival consiste en la administración de medicamentos estimuladores de la saliva con efecto sistémico o sialógogos, tales como la pilocarpina, la nicotinamida. Entre los sialógogos sistémicos, la pilocarpina ha resultado ser la sustancia más eficaz, es admitida en la mayoría de los países a título de medicamento para el tratamiento de la hiposialia. La pilocarpina es un alcaloide, extraído de las hojas de pilocarpus de diversas variedades *jaborandi*, *pennatifolius*, *microphyllus*.

La pilocarpina, por su acción parasimpaticomimética, estimula las secreciones de las glándulas exocrinas, por lo tanto permite obtener en general una elevación marcada de la tasa de flujo salival y, por consiguiente una atenuación de los síntomas de sequedad bucal. Sin embargo, numerosos pacientes que presentan xerostomía sufren síntomas de sequedad bucal en particular durante la noche, por lo cual las sustancias estimuladoras del flujo salival administradas durante el día no son capaces de aliviarlos en esos momentos. Sin embargo, estas sustancias permiten obtener el efecto esperado solamente en los pacientes que todavía tienen una cierta actividad residual de las glándulas salivales. A esto se debe añadir que la administración de medicamentos a base de la pilocarpina puede provocar unos efectos secundarios indeseables importantes tales como náuseas, hipersudaciones, sensaciones de vértigos, sofocos o astenias. La solicitud WO2005/067924 divulga una composición para el tratamiento de las hiposialias a base de pilocarpina asociada a por lo menos un polímero bioadhesivo de manera que permita una disolución y una fijación local a nivel de los tejidos de la esfera buco-faríngea.

Aunque sean tan variados, todos estos métodos únicamente compensan la falta de saliva y no reestablecen de forma duradera la función salival, lo cual es a largo plazo el objetivo para el paciente.

Hasta la aparición de productos más complejos de sustitución salival, la bibliografía recomienda la utilización de baños bucales no irritantes, de soluciones a base de bicarbonato de sosa, de suero fisiológico o de clorhexidina

para atenuar los síntomas en los pacientes que sufren de hiposialia. Asimismo, se han recomendado unas soluciones para enjuagues bucales, tales como el té, las aguas minerales fluoradas y la leche debido a su eficacia de protección contra la caries dental. Es conveniente recomendar a los pacientes que eviten el consumo de cualquier sustancia irritante o alimentos demasiado especiados, así como todas y todos los que contienen alcohol. Por razones de protección de los tejidos dentales duros, no sería preciso en ningún caso utilizar soluciones para enjuagues bucales con pH ácido y que contienen una tasa relativamente elevada de ácidos en la titulación en pacientes que todavía tienen dientes naturales, debido a un efecto potencialmente deletéreo sobre la dentina. Sin embargo, el recurso a las soluciones para baños bucales o enjuagues bucales, o incluso con agua, leche o té, para aliviar los síntomas de la xerostomía se agrava con un inconveniente principal. En efecto, las propiedades físico-químicas desfavorables de estas soluciones hacen que sea necesario repetir muy a menudo las aplicaciones para asegurar un efecto de humectación suficiente y duradero.

El primer sustituto salival se desarrolló hace varias décadas, el ingrediente base de este sucedáneo salival era la carboximetilcelulosa y contenía además calcio y fosfato. Posteriormente, los fabricantes añadieron sorbitol a las salivas artificiales con el fin de hacerlas más agradables al gusto y aumentar su efecto de humectación mediante la modificación de la tensión de superficie, pero la combinación de estas dos sustancias induce un aumento de la viscosidad de las preparaciones de sustitución de con respecto a la saliva natural. Otras preparaciones de sustitución de la saliva contienen como sustancia activa de base, carboximetilcelulosa de sodio, carboxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, mucinas de origen animal, aceite de lino, sorbitol o polietilenoóxido. Los sucedáneos salivales se distinguen en particular por la adición de diferentes componentes inorgánicos, la presencia de ciertas enzimas y por su valor de pH.

Se pueden mencionar en particular como sustituto salival, Novasial[®], a base de clara de huevo seleccionada por sus características reológicas y fisiológicas parecidas a las de la saliva, goma xantana, bicarbonato y sorbitol. Biotène[®] es un dispositivo médico a base de glicerol, de polímeros y de goma xantana.

Idealmente, un sustituto salival debería ser capaz de ejercer un efecto de lubricante y humectante sobre el conjunto de las mucosas y de los tejidos dentales duros durante un periodo prolongado, debería proteger las mucosas contra la sequedad, no ejerciendo evidentemente ningún efecto deletéreo sobre el organismo en general.

El documento WO 2006/013081 describe una composición para tratar la xerostomía que comprende polivinilpirrolidona o copolividona.

Por lo tanto, si existe un cierto número de productos sucedáneos de la saliva destinados al tratamiento sintomático en caso de xerostomía, siempre existe una necesidad real de nuevas composiciones fáciles de utilizar con una eficacia real y durante un lapso de tiempo prolongado y sobre todo bien toleradas por el paciente.

El solicitante ha demostrado que la composición según la invención permite responder perfectamente a esta necesidad.

La composición según la invención está destinada a ser administrada directamente en la boca. La administración tópica de la composición se puede realizar mediante la aplicación de una solución, de una suspensión, de un gel, de una loción, de una leche o de una crema. Uno de los medios posibles y preferidos es la administración de la composición mediante un spray. Preferentemente, se seleccionará un spray amplio que facilite la aplicación de la composición para cubrir la totalidad de la cavidad bucal.

La frecuencia de uso de un spray de este tipo dependerá de la composición, de la dosis a administrar durante el día, de las necesidades del paciente, esta frecuencia será determinada por el médico y/o el farmacéutico, aunque se recomienda una frecuencia máxima de tres pulverizaciones ocho veces al día.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tal como la descrita en las reivindicaciones para su utilización en el tratamiento de la hiposialia o de la asialia.

Un objeto de la presente invención aparece por lo tanto como un dispositivo médico que según el artículo L.5211-1 del Code de la Santé Publique se define como cualquier instrumento, aparato, equipo, material u otro artículo, destinado a ser utilizado en el ser humano con fines de diagnóstico, de prevención, de control, de tratamiento o de atenuación de una patología, y cuya acción principal en o sobre el cuerpo humano no se obtiene por unos medios farmacológicos o inmunológicos ni por el metabolismo, pero cuya función puede ser asistida por dichos medios.

Por agente humectante se entiende en el sentido de la presente invención, una pequeña molécula capaz de atraer y/o de retener agua cerca o a disposición de las células gracias a sus propiedades higroscópicas.

El agente humectante se puede seleccionar ventajosamente de entre el ácido pidólico y sus derivados, el butilenglicol, el gluconato de calcio, la fructosa, la glucosa, la isomaltosa, la lactosa, el maltitol, el manitol, la

polidextrosa, el sorbitol, la sacarosa, el xilitol, el glicerol, el ácido glicirrónico y sus derivados, la histidina, el ácido hialurónico y sus sales, los hidrolizados de seda, de queratina o de soja, los PEG (-7, -8, -10, -12, -14, etc.), el fitantriol, el propilenglicol, la seda, la urea. Preferentemente, el humectante es el glicerol.

5 Por agente gelificante se entiende en el sentido de la presente invención, una sustancia que permite transformar una composición más o menos fluida en una composición más o menos viscosa.

10 El agente gelificante puede ser ventajosamente seleccionado de entre los polisacáridos de origen vegetal, como la goma xantana y sus derivados, los copolímeros de alquilacrilatos y de ácidos acrílico y metacrílico, obtenidos en particular por vía de síntesis, y los silicatos, en particular los silicatos de origen mineral conocidos más comúnmente con el nombre de Veegum® o Bentones®. Preferentemente, el agente gelificante es la goma xantana.

15 Así, según un modo preferido de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende glicerol, goma xantana y un agente filmógeno.

Por agente filmógeno se entiende en el sentido de la presente invención, una sustancia que permite producir una película continua sobre una mucosa.

20 El agente filmógeno los filmógenos hidrófobos, como los aceites minerales, las siliconas y las ceras sintéticas o naturales, se citará a título ilustrativo el aceite de vaselina; pero también los filmógenos hidrófilos, como las proteínas (colágenos, elastina, etc.), los glúcidos complejos como los glucosaminoglicanos (el ácido hialurónico, la condroitina sulfato), el quitosano, polímeros hidrófilos de origen vegetal (galactomananos, xiloglucanos, polisacáridos, mucopolisacáridos, etc.), polímeros sintéticos, derivados de alcoholes de polivinilo, el carbopol, etc. Como un ejemplo, se citará la polivinilpirrolidona con en particular los diferentes Kollidon®.

25

Preferentemente, la composición comprende dos agentes filmógenos, en particular unos derivados de alcoholes polivinílicos tales como los especificados en las reivindicaciones.

30 De una manera más preferida, el agente filmógeno de la composición es una mezcla de polivinilpirrolidona y de copolividona.

Según un modo de realización de la invención, la composición comprende por lo menos un agente humectante, un agente gelificante y un agente filmógeno en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

En la presente invención, se entiende designar por "farmacéuticamente aceptable", o "aceptable en el plano farmacéutico" lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otro modo indeseable y que es aceptable para una utilización veterinaria así como farmacéuticamente humana.

40

En un modo de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende además por lo menos un agente solubilizante, estos agentes son bien conocidos por el experto en la materia. Un agente solubilizante particularmente adaptado a la composición farmacéutica según la invención, es el hidroxistearato de macroglicol 40.

45

En un modo de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende además por lo menos un mucílago. Preferentemente, el mucílago procede de un extracto de raíz de malvavisco. Por mucílago se entiende una sustancia vegetal constituida por polisacáridos de naturaleza péctica (ácido poligalacturónico) que se hincha en contacto con el agua y que tiene una consistencia viscosa. Las raíces primarias de la mayoría de las plantas segregan mucílagos. Las raíces de malvavisco son particularmente ricas en mucílagos. Estos últimos están particularmente adaptados para ser incorporados en una composición según la invención.

50

En un modo de realización de la invención, la composición farmacéutica comprende además por lo menos una sustancia auxiliar seleccionada de entre los edulcorantes, los antioxidantes, los colorantes, los aromas.

55

Uno o varios edulcorantes pueden ser seleccionados de entre el grupo constituido por: el acesulfamo, el aspartamo, el ácido ciclámico y sus sales, el isomalt, la sacarina y sus sales, la sucralosa, el alitamo, la taumatina, el ácido glicirrónico y sus sales, la neohesperidina dihidrochalcona, los glucósidos de esteviol, el neotamo, la sal de aspartamo-acesulfamo, la tagatosa, la brazeína, la curculina, el hidrolizado de almidón hidrogenado, la mabinlina, la miraculina, la monelina, la pentadina, el jarabe de poliglicitol, el maltitol, el jarabe de maltitol, el lactitol, el xilitol, el eritritol, la trehalosa.

60

Uno o varios antioxidantes pueden ser seleccionados de entre el grupo constituido por: el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio, el ascorbato de calcio, el diacetato de ascorbilo, el palmitato de ascorbilo, el estearato de ascorbilo, el alfa tocoferol, el beta tocoferol, el gamma tocoferol, el delta tocoferol, los galatos, los compuestos que liberan dióxido de azufre como el metabisulfito de sodio, la resina de guayaco, el ácido eritórbico, el

65

eritorbato de sodio, el isoascorbato de potasio o de calcio, la butilhidroquinona, el butilhidroxianisol, el butilhidroxitolueno, los derivados de ácido etilendiamintetracético y sus combinaciones.

5 Los agentes colorantes y los aromas pueden ser naturales y/o artificiales, son bien conocidos por un experto en la materia.

10 En un modo de realización de la invención, la composición farmacéutica puede comprender además unos agentes antimicrobianos tales como unos conservantes o unos agentes antifúngicos seleccionados de entre el 2-hidroxibifenilo, la urea del imidazolidinil, la urea del diazolidinil, el hidroximetilglicinato de sodio, derivados halogenados tales como butilcarbamato de yodopropinilo, 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter (triclosan), 3,4,4'-triclorocarbanilida (triclocarbán), el clorobutanolum, el alcohol 2,4-diclorobenzílico, la urea del N-4-clorofenil-N'-3,4-diclorofenilo, el 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, el cloroxilonol, el cetoconazol, el oxiconazol, el butoconazol, el clotrimazol, el econazol, el enilconazol, el fenticonazol, el miconazol, el sulconazol, el tioconazol, el fluconazol, el itraconazol, el terconazol, unos activos que contienen uno o varios nitrógenos catiónicos tales como el cloruro de cetiltrimetilamonio, el cloruro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, el cloruro de diisobutiletoxietyl-dimetilbencilamonio, el cloruro de diisobutil-fenoxi-etoxietyl-dimetilbencilamonio, el cloruro, bromuro sacarinato de N-alkuil-N,N-dimetilbencilamonio, el cloruro de trimetilamonio, el aluminoclorohidroxilacetato de sodio, el cloruro de tricetilmetilamonio, diaminoalquilamida, agentes antimicrobianos insaturados tales como el farnesol, la terbinafina o la naftifina, agentes aromáticos heterocíclicos tales como el bifonazol, el cloconazol, el isoconazol, compuestos de la familia de los parabenos, en particular el metilparabeno, el etilparabeno, el propilparabeno, el isopropilparabeno, el butilparabeno, el isobutilparabeno, el bencilparabeno, cualquier otro agente antimicrobiano o antifúngico conocido por el experto en la materia y sus mezclas.

25 En un modo de realización de la invención, la composición farmacéutica puede comprender asimismo unos compuestos que permiten ajustar la zona de pH de dicha composición evitando pH ácidos favorables para la desmineralización de los tejidos duros, se habla de ajustadores de pH. Comprende unos agentes neutralizantes, o bien unos agentes tampón. Las sales de ácidos utilizadas comúnmente son el citrato de sodio, el fosfato de sodio, el lactato de potasio, el fosfato de potasio o también el malato de potasio. Se entiende por fosfato de sodio el conjunto de las sales de sodio y fosfato, el dihidrogenofosfato de sodio o fosfato monosódico, el hidrogenofosfato de sodio o fosfato de disodio, el fosfato de sodio o fosfato trisódico. Se entiende por fosfato de potasio las sales formadas por los iones fosfato y potasio que resultan del ataque del hidróxido de potasio por el ácido fosfórico, el dihidrogenofosfato de potasio monopotásico, el hidrogenofosfato de potasio dipotásico, el fosfato de potasio, el fosfato dipotásico y tripotásico.

35 Las composiciones pueden comprender además uno o varios ingredientes diferentes tales como unos tampones de pH, unas vitaminas, unas fragancias, y cualquier otro compuesto útil conocido por el experto en la materia.

40 En un modo de realización de la invención, la composición farmacéutica puede comprender asimismo uno o varios agentes mineralizantes, se puede citar por ejemplo el cloruro de potasio, el cloruro de sodio, el cloruro de magnesio, el cloruro de calcio, estos agentes son bien conocidos por el experto en la materia.

45 Según la invención, la cantidad de agente humectante está comprendida entre 15% y 65% del peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, la cantidad de agente humectante está comprendida entre 20% y 50% del peso total de la composición farmacéutica. Más preferentemente, la cantidad del agente humectante está comprendida entre 30% y 40% del peso total de la composición farmacéutica. De otra manera preferida, la cantidad de agente humectante es igual al 35% del peso total de la composición farmacéutica.

50 En un modo particular de realización de la invención, la cantidad de agente gelificante está comprendida entre 0,05% y 1% del peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, la cantidad de agente gelificante está comprendida entre 0,1% y 0,5% del peso total de la composición farmacéutica. De otra manera preferida, la cantidad de agente gelificante es igual al 0,2% del peso total de la composición farmacéutica.

55 En un modo de realización particular de la invención, la cantidad de agente filmógeno está comprendida entre 0,1% y 10% del peso total de la composición farmacéutica. Preferentemente, la cantidad de agente filmógeno está comprendida entre 0,1% y 5% del peso total de la composición farmacéutica. De otra manera preferida, la cantidad de agente filmógeno está comprendida entre 0,5% y 3% del peso total de la composición farmacéutica. De otra manera preferida, la cantidad de agente filmógeno es igual al 2% del peso total de la composición farmacéutica.

60 Según un modo preferido de realización de la invención, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de spray. Un spray ancho está particularmente adaptado para que la aplicación de la composición cubra la totalidad de la cavidad bucal.

65 Según otro modo preferido de realización de la invención, la composición farmacéutica está en forma de presentación farmacéutica de tipo dosis única o también denominada como unidosis o monodosis. Se pueden

5 citar como ejemplos los sobres que pueden contener la composición farmacéutica según la invención en forma de polvo o de gránulos o incluso de solución, de suspensión o de gel; las ampollas de vidrio con dos puntas o con una punta que pueden contener la composición farmacéutica según la invención en forma líquida; unos tubos de material plástico que pueden contener la composición farmacéutica según la invención en forma líquida o en forma de gel. Estas presentaciones farmacéuticas monodosis son bien conocidas por el experto en la materia.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar su alcance.

10 **Ejemplo 1: Caracterización tribológica de productos salivales**

El objetivo de este estudio es caracterizar el efecto lubricante de diversos productos salivales en lenguas de cerdo.

15 Material y métodos

El conjunto de las pruebas se ha realizado en temperatura y humedad controladas en un recinto adaptado específicamente para el estudio.

20 - Preparación de las muestras de lenguas

Las lenguas son seleccionadas en un matadero, están acondicionadas, es decir que las zonas no utilizadas son destruidas. A continuación se limpian con un suero fisiológico neutro. Después se recortan para producir unas muestras homogéneas y estándares. Las muestras se limpian de nuevo con suero fisiológico neutro, se colocan en embalajes individuales y se congelan.

25

- Medición de la fricción

La fricción se mide con la ayuda de un bio-tribómetro (Zahouani *et al.*, Skin Research and Technology, 15: 68-76, 2009), este aparato ha sido concebido específicamente para la realización de experimentos en tejidos biológicos. Esta tecnología permite la medición, en fase de fricción estabilizada, de las fuerzas normal y tangencial. Se calcula el coeficiente de fricción τ con respecto a estas dos cantidades. Se realizan tres mediciones para cada sustituto salival antes y después de la lubricación. Los efectos de los productos antes y después de la lubricación son analizados por un lado con respecto a la significatividad del efecto lubricante y por otro lado, con respecto a su efecto lubricante en comparación con el aportado por la saliva humana.

30

35

En esta prueba, se examinaron 17 composiciones diferentes, 4 de las cuales sirven de referencias (tabla 1), la saliva humana, el sustituto Aequasyal[®], el sustituto Biotène[®] y el sustituto Oasis[®]. Una composición (composición nº 1) ha sido evaluada dos veces para probar la reproducibilidad de la prueba.

40

Tabla: Composiciones probadas

Nº de composición	Descripción
Composición 1	Extracto de lino + 15% de glicerol + 0,2% de xantana + Cremophor 40
Composición 2	Extracto de ñame + 5% de glicerol
Composición 3	Extracto de lino + 30% de glicerol + 0,2% de xantana + Cremophor 40
Composición 4	35% de glicerol + 0,2% de xantana + Cremophor 60 + copolividona
Composición 5	Extracto de lino + 5% de glicerol
Composición 6	Mucina bovina + 5% de glicerol
Composición 7	Referencia comercial Aequasyal [®]
Composición 8	Referencia comercial Biotène [®]
Composición 9	Mucina de bovino + 63% de glicerol + Blanose + carragenato
Composición 10	Referencia comercial Oasis [®]
Composición 11	Lecitina + 5% de glicerol + 0,2% de xantana
Composición 12	35% de glicerol
Composición 13	85% de silicona + 15% de aceite de parafina
Composición 14	Lecitina + 15% de glicerol + 0,4% de xantana
Composición 15	Lecitina + 5% de glicerol + 0,4% de xantana
Composición 16	95% de silicona + 5% de aceite de parafina
Composición 17	Saliva humana
Aequasyal [®] : triésteres de glicerol oxidados, dióxido de silicio;	
Biotène [®] : glicerol, xilitol, PEG 60, VP/VA copolímero, aceite de ricino, xantana;	
Oasis [®] : glicerol, sorbitol, poloxámero 338, PEG 60, aceite de ricino, xantana.	

Resultados

Las mediciones basales realizadas antes de la lubricación revelan una cierta variabilidad. Siendo estas mediciones realizadas en unos sustratos diferentes, esta variabilidad se explica fácilmente. Por lo tanto, la media global de los coeficientes de fricción medida es de 1,12 con una desviación estándar de 0,18. El valor máximo es de 1,51 y el valor mínimo es 0,73. La dispersión de los resultados es no despreciable, lo cual induce por consiguiente la necesidad de razonar con respecto a los valores absolutos de los coeficientes de fricción y no con respecto a sus variaciones expresadas en porcentajes.

La figura 1 representa el efecto lubricante de las diferentes composiciones probadas, es decir, la variación del coeficiente de fricción obtenido después y antes de la lubricación con una composición dada. La composición 17 (saliva humana) sirve evidentemente de referencia (columna negra). De este análisis se desprende que se pueden distinguir 2 grupos. Diez composiciones (columnas blancas de la figura 1) tienen un efecto significativamente inferior a la saliva humana, de las cuales 3 composiciones (2, 13 y 16) resultan antilubricantes. Seis composiciones (columnas sombreadas) tienen un efecto lubricante comparable a la saliva humana. De entre estas composiciones eficaces se encuentran 2 referencias comerciales, lo cual valida la fiabilidad de la prueba. Sin embargo, una tercera referencia comercial tiene un efecto lubricante menos importante, incluso resulta significativamente inferior a la saliva humana, por tanto, esta prueba es bastante restrictiva. Parece interesante correlacionar los efectos lubricantes con los componentes de cada composición salival. Los tres sustitutos salivales de referencia 1, 3 y 5, que presentan una gran similitud de composición en extracto de lino, glicerol y de goma xantana y de cremophor 40 para las referencias 1 y 3, no parecen convincentes en términos de efecto lubricante. La ausencia de extracto de lino y la adición de copolividona en la referencia 4 con respecto a la referencia 3, tiende a mejorar el poder lubricante. Esta comparación permite separar el extracto de lino como componente fundamental de los sustitutos. Observando las composiciones y los resultados asociados a las referencias 13 y 16, es posible concluir que la utilización de una base de silicona no parece oportuna para este problema. Estos dos productos tienen un efecto inverso al esperado y proporcional a la cantidad de silicona utilizada para la formulación. Se pueden cuestionar la reología de este constituyente viscoelástico y sus propiedades fisicoquímicas, tensión de superficie con respecto a las capacidades adhesivas. Asimismo, la adición de extracto de ñame en la composición de referencia 2 parece inducir un efecto negativo sobre el poder lubricante. Observando la composición de la referencia 6, parecería que la mucina bovina no ejerce ninguna influencia en el poder lubricante. Sin embargo, la referencia 9 llega a imitar de manera satisfactoria el funcionamiento de la saliva humana. La blanose y el carragenato, jugando ambos un papel de espesantes, participan probablemente en las buenas prestaciones de este producto, a menos que la alta tasa de glicerol sea responsable de esta buena actividad o prestaciones. Los resultados de la referencia 12 parecen demostrar lo contrario, pero sin duda el glicerol solo no permite alcanzar un efecto suficiente. La comparación de los dos sustitutos 14 y 15 también está a favor de una tasa elevada de glicerol para una buena actividad. Aunque estas dos referencias tienen un poder lubricante comparable al de la saliva humana, el mejor resultado se encuentra para la referencia 14, que contiene 15% de glicerol frente al 5% en la composición 15. La proporción de goma xantana se puede analizar asimismo comparando las referencias 11 y 15, en las que la única diferencia es el contenido en goma xantana, 0,4% frente al 0,2%. La referencia que tiene el mejor poder lubricante, parecería que una tasa de 0,2% de goma xantana fuera suficiente. Finalmente sólo cuatro composiciones (las referencias 9, 11, 14 y 15) llegan a imitar de manera satisfactoria el funcionamiento de la saliva humana. Aunque la lecitina está presente en tres de estas composiciones, el glicerol está presente en todas estas composiciones de grandes prestaciones. Por lo tanto, parece tentador construir una composición sobre este constituyente fundamental.

Las referencias comerciales están representadas por los productos de referencia 7, 8 y 10. Estas tres composiciones contienen glicerol. Pero entre estos tres sustitutos, solamente los productos 8 y 10 parecen ser unos sustitutos satisfactorios. Es interesante observar que en la referencia comercial Aequasyl[®] que resulta ser significativamente menos activa que la saliva humana, el glicerol se encuentra en forma de triésteres de glicerol oxidados. En esta prueba, se probó una composición 2 veces para verificar la reproducibilidad de la prueba. Este es el caso de la referencia 1. Las variaciones brutas (diferencia del coeficiente de fricción antes y después de la lubricación) son 0,19 y 0,16, lo cual demuestra una buena reproducibilidad de esta prueba.

Conclusiones

Se desprende de esta prueba de que las referencias 9, 11, 14 y 15 tienen un poder lubricante parecido al de la saliva humana. El componente común a todas estas composiciones parece ser el glicerol, una tasa elevada de glicerol podría incluso resultar fundamental.

Ejemplo 2: Prueba sensorial

El objetivo de este estudio es evaluar la característica sensorial "sensación de boca seca" en la utilización de un spray que contiene una composición según la invención con respecto a un spray competitivo del mercado.

Se llevó a cabo una encuesta en aproximadamente una sesentena de personas que forman parte de un panel de

análisis sensorial, con el fin de detectar sujetos sanos que tienen una sensación de boca seca. Se utilizó un cuestionario inspirado en criterios europeos para detectar el síndrome de Gougerot-Sjögren con el fin de detectar sujetos que presentan una xerostomía subjetiva. De este modo, se han identificado 6 sujetos y han participado en la prueba sensorial. La sensación de boca seca se evaluó en una escala visual analógica de 0 a 100. Durante dos sesiones sucesivas, los sujetos probaron los dos espráis según un plan de aleatorización (un solo uso por sesión). Se presentaron los espráis de forma anónima, los sujetos efectuaron o bien cuatro pulverizaciones para el spray que contiene la composición según la invención, que corresponde en total a 0,52 g de producto administrado, o bien dos pulverizaciones para el spray Aequasyal® que corresponde en total a 0,20 g de producto administrado.

- El comparador es el spray Aequasyal®, en un acondicionamiento comercial anónimo.
- La composición según la invención fue pulverizada con la ayuda de un spray adaptado a la composición, descrita a continuación:

Ingredientes	Cantidad (%)
Glicerol	35
Kollidon VA64	0,5
Hidroxiestearato de macrogol glicerol 40	1,0
Goma xantana	0,2
Xilitol	0,5
Alcohol bencílico	0,8
Sorbato de potasio	0,4
Aroma	0,02
Ácido láctico diluido ¼	csp pH 6,25
Agua	csp 100

Un cuestionario informático presenta las escalas de mediciones analógicas en las diferentes fases del experimento. El estudio consiste en 6 fases sucesivas, la fase 1 es la sensación de boca seca antes de la pulverización, la fase 2, inmediatamente después de la pulverización, la fase 3 es la sensación de boca seca 5 minutos después de la pulverización, la fase 4, 10 minutos después de la pulverización, la fase 5, 15 minutos después, la fase 6, 20 minutos después de la pulverización, la fase 7, 25 minutos después, la fase 8, 30 minutos después, la fase 9, 35 minutos después y la fase 10, 40 minutos después de la pulverización. Cada sujeto prueba el producto impuesto por orden aleatorio, desplaza un cursor en una escala de 0 a 100 en función de la intensidad notada en cada una de las fases.

Los resultados de este estudio sensorial están resumidos en la figura 2. En análisis basado en el tiempo, la composición según la invención administrada mediante un spray permite reducir significativamente la sensación de boca seca para todos los tiempos estudiados, 40 minutos después de las cuatro pulverizaciones, la sensación de boca seca todavía está atenuada significativamente. La composición comercial Aequasyal® disminuye sustancialmente la sensación de sequedad en la boca de la misma manera que la composición de acuerdo con la invención.

Ejemplo 3: Composición según la invención

A título de ilustración del objeto de la presente invención, se mencionará otro ejemplo de composición.

Ingredientes	Cantidad (%)
Hidroxiestearato de Macrogol glicerol 40	1,00
Glicerol	35,00
Goma xantana	0,20
Xilitol	0,25
Kollidon VA64	0,50
Kollidon 30	1,50
Malvavisco, hidroglicerinado	1,00
Sorbato de potasio	0,40
Alcohol bencílico	0,80
Cloruro de potasio	0,12
Fosfato disódico	0,56
Fosfato de potasio	0,54
Agua	58,13

Ejemplo 4: Estudio clínico

El objetivo es evaluar la eficacia clínica y la seguridad de una composición según la invención para aliviar la xerostomía en pacientes que tienen hiposialia iatrogénica. También se probó una referencia comercial Aequasyl® a modo de comparación.

Metodología

El estudio se realizó en pacientes con xerostomía inducida por medicamentos, la hiposialia iatrogénica fue objetivada por una prueba salivar habitual, antes de su inclusión en el estudio. Este estudio se llevó a cabo en un único centro, se incluyeron 24 pacientes, la eficacia que debe ser muy rápida se probó en un solo día. Se evaluaron dos composiciones:

- composición según la invención, la composición del ejemplo 3.
- referencia comercial Aequasyl®.

Media hora después del desayuno, se administró el producto con la ayuda de un espray, 3 pulverizaciones para la composición según la invención, lo cual corresponde a 0,6 g de producto administrado, y 2 pulverizaciones para la referencia comercial, correspondiente a 0,2 g de producto administrado.

Se realizó una segunda administración de los productos 4 horas después (3 o 2 pulverizaciones según las composiciones) media hora antes de la comida del mediodía. La sensación de boca seca fue evaluada mediante un cuestionario informático que presenta unas escalas de mediciones analógicas (misma evaluación que para el ejemplo 2) que van de 0 a 100, siendo 0 ninguna sensación de boca seca y siendo 100 la peor sensación imaginable de boca seca. La evaluación se realizó durante por lo menos 6 horas. Después de este día de prueba, se deja a los pacientes un periodo de "wash out" de 1 a 3 días que vuelven después para una segunda evaluación, los pacientes que probaron la composición según la invención probaron entonces la referencia comercial y viceversa. Durante el período de prueba, se evaluaron otros criterios, como por ejemplo la dificultad para hablar, la dificultad para tragar, pero también la aceptabilidad de la composición, se evaluaron asimismo los efectos secundarios potenciales.

Resultados

- Sensación de sequedad de la boca

Antes de la primera administración del producto, todos los sujetos se quejaban de una sequedad bucal moderada, es decir, con una respuesta igual o superior a 40 mm en la escala de medición analógica que va de 0 a 100 mm. La hiposalivación se había confirmado por una medición del caudal salival (en unas condiciones de no estimulación) y que debía ser inferior o igual a 0,5 ml/min.

Los resultados ilustrados en la figura 3 muestran una reducción similar en esta escala de medición entre la composición según la invención y la referencia comercial. Se observó una disminución rápida de la sensación de sequedad bucal desde los primeros 5 minutos después de la aplicación de los compuestos, con una respuesta ligeramente mejor con la composición según la invención y esto hasta 90 minutos. El efecto de la segunda aplicación realizada antes de la comida tenía el objetivo de facilitar la ingesta de la comida y, en particular, la facilidad para tragar. El nivel de reducción de la sequedad bucal es sustancial para los dos productos evaluados. La tabla siguiente muestra la duración de acción del efecto que se define como una reducción del 20% de la sensación de sequedad bucal después de la primera y de la segunda aplicación.

Sequedad bucal		Composición según la invención	Referencia comercial
Primera administración	Media	1 h 29 min	1 h 08 min
Segunda administración	Media	33 min	33 min

La composición según la invención resulta tener una duración de acción más larga que la de la referencia comercial. Después de la comida, esta duración de acción se acorta para las dos formulaciones, probablemente con la ingestión más rápida de los productos durante la comida.

- Otros criterios de evaluación

También se evaluaron otros síntomas como la dificultad para hablar, la dificultad para tragar, la sequedad de la garganta y la sequedad de los labios. La composición según la invención tiene un perfil de eficacia muy interesante.

- Tolerancia

No se informó de ningún efecto secundario importante durante el estudio. Se notificaron eventos menores, en

particular a nivel digestivo (uno en cada grupo), la composición según la invención es, por lo tanto, muy bien tolerada.

- Aceptabilidad

5

La figura 4 resume la estimación realizada por los pacientes de los dos productos probados con diferentes elementos como el sabor del producto, su retosabor, su textura o la evaluación global del producto. La composición según la invención es juzgada favorablemente para el conjunto de los criterios examinados. Se notificaron muy pocas sensaciones malas en boca como hormigueo o irritaciones. La composición según la

10

invención es incluso mejor puntuada que la referencia comercial para varios criterios muy importantes, como el sabor del producto, su retosabor, su textura, su efecto lubricante e incluso en la evaluación global del producto. Aparece ligeramente por detrás en un criterio que es la facilidad de difusión del producto.

15

Como conclusión, este estudio clínico demuestra claramente que la composición según la invención tiene una eficacia real disminuyendo la sensación de boca seca de manera por lo menos igual a la referencia comercial y tiene incluso una duración de acción más larga. Es muy bien tolerada y los pacientes la consideran de manera muy positiva en el plano de la aceptabilidad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un agente humectante a razón del 15% al 65% en peso del peso total de la composición, un agente gelificante y una mezcla de polivinilpirrolidona y de copolividona a título de un agente filmógeno, para su utilización en el tratamiento de la hiposialia o asialia.
2. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el agente humectante es el glicerol.
- 10 3. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que el agente gelificante es la goma xantana.
- 15 4. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la cantidad de agente gelificante está comprendida entre 0,05% y 1%, preferentemente entre 0,1% y 0,5% del peso total de la composición.
- 20 5. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que la cantidad de agente filmógeno está comprendida entre 0,1% y 5%, preferentemente entre 0,5% y 3% del peso total de la composición.
- 25 6. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que comprende además un mucílago.
7. Composición farmacéutica para la utilización según la reivindicación 6, caracterizada por que el mucílago procede de un extracto de raíz de malvavisco.
8. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que comprende además uno o varios reguladores de pH.
- 30 9. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que comprende además un agente mineralizante.
- 35 10. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que se presenta en una forma administrable en forma de espray.
11. Composición farmacéutica para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que está en forma de presentación farmacéutica de tipo monodosis.

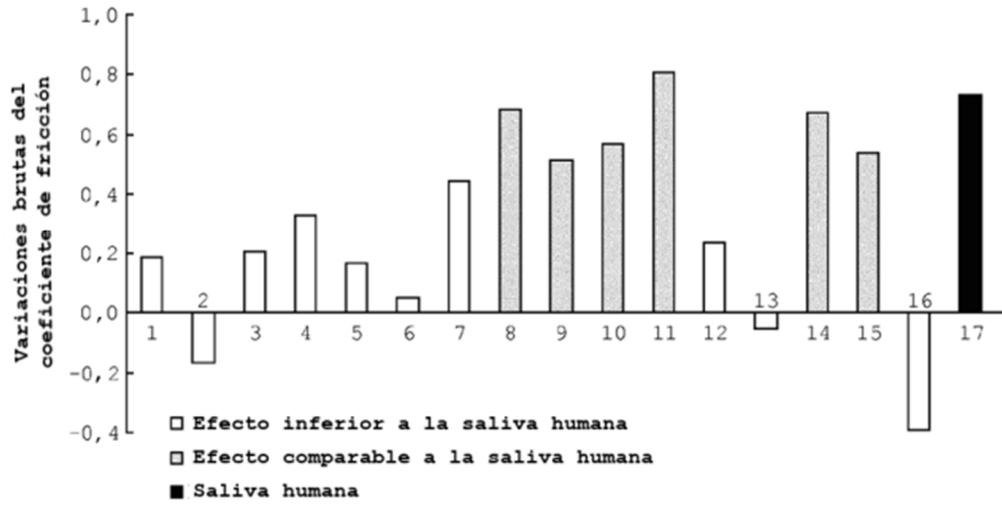


Figura 1

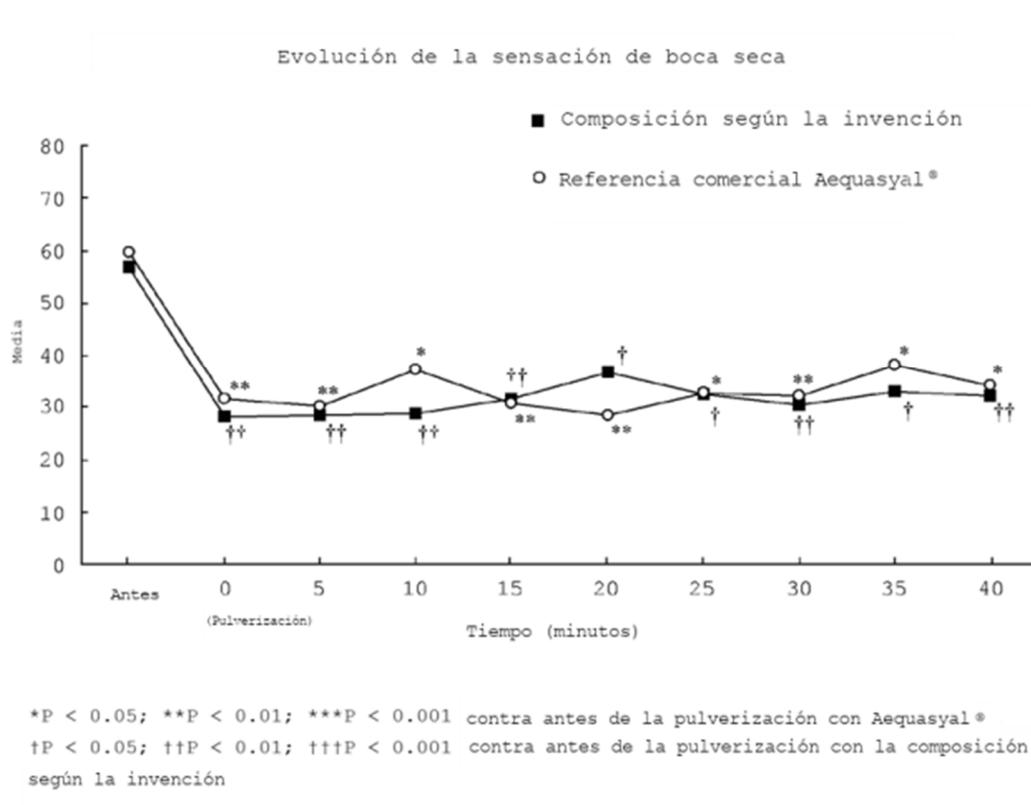


Figura 2

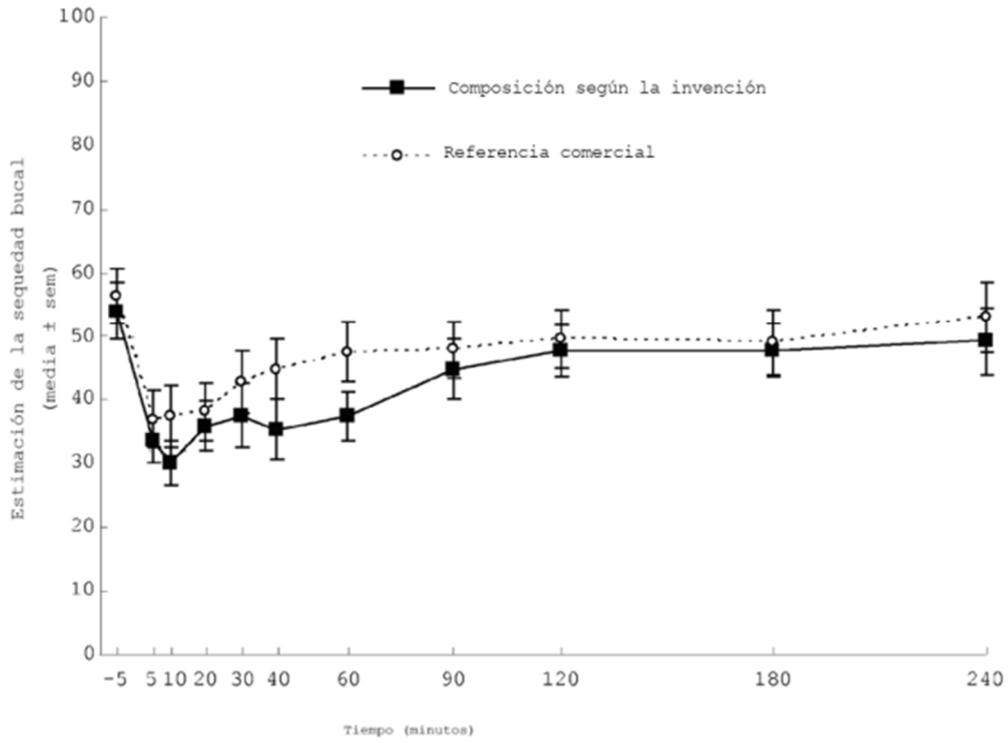


Figura 3

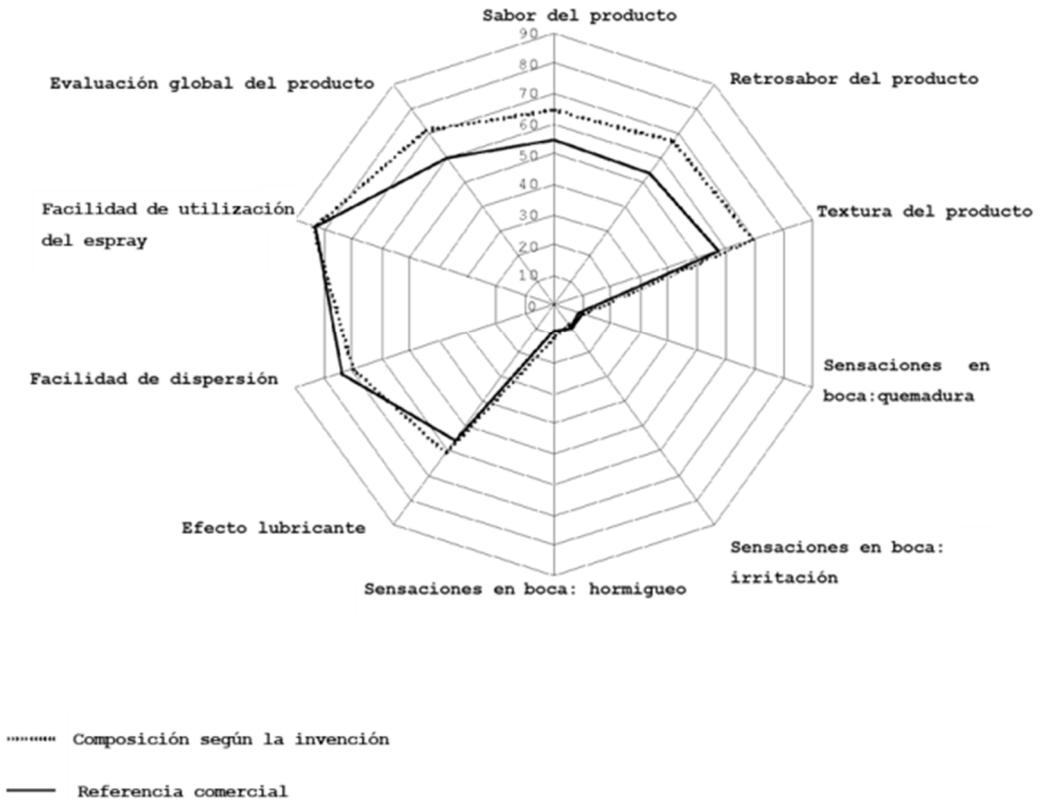


Figura 4