



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 911**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 8/81 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05766797 .4**

96 Fecha de presentación : **29.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1793799**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.06.2007**

54 Título: **Composición novedosa para tratar la xerostomía.**

30 Prioridad: **02.08.2004 GB 0417193**
01.02.2005 GB 0502077

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.09.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.09.2010

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH &
Co. KG.

72 Inventor/es: **Kawa, Gertrud;**
Uppal, Shireen y
Urquhart, David

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 344 911 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).

ES 2 344 911 T3

DESCRIPCIÓN

Composición novedosa para tratar la xerostomía.

5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen agente mucoadhesivo para uso bucal, tales como cremas dentales, aerosoles, enjuagues bucales, geles, pastillas para chupar, gomas de mascar, tabletas, pastillas, polvos instantáneos, tiras orales y parches bucales, etc., y al uso de estas composiciones como lubricante bucal y para aliviar la incomodidad asociada con la xerostomía.

10 La xerostomía, o boca seca, es una afección en la que tiene lugar una sequedad excesiva dentro de la cavidad bucal. La xerostomía no es en sí misma una enfermedad, sino un síntoma de diversas afecciones médicas, un efecto colateral de la radiación en cabeza y cuello, o un efecto colateral de una variedad de medicamentos. La xerostomía es una dolencia común que se encuentra frecuentemente entre adultos mayores; sin embargo, no parece estar relacionada con la edad en sí misma.

15 La xerostomía frecuentemente es un factor que contribuye a la aparición de problemas de salud menores y graves; puede afectar a la nutrición y a la salud dental, así como también a la salud psicológica. Algunos problemas comunes asociados con la xerostomía incluyen una garganta constantemente irritada, sensaciones de quemadura, dificultad para hablar y para tragar, ronquera y/o conductos nasales secos. Si se deja sin tratar, la xerostomía disminuye el pH oral y aumenta significativamente el desarrollo de placa y de caries dental. La candidiasis oral es una de las infecciones orales más comunes que se puede observar en asociación con la xerostomía.

20 En vista de lo anterior, sería ventajoso proporcionar composiciones para uso oral como un lubricante para aliviar la incomodidad asociada con la xerostomía.

25 La patente estadounidense número 5,496,558 está dirigida a resolver estos problemas con la provisión de productos en forma sólida para la xerostomía, en forma de una pastilla para chupar, tableta, goma de mascar y pastilla, que contienen un polímero lubricante, polietilenglicol, y ácido orgánico y sorbitol. La patente estadounidense número 5,612,207 está dirigida a resolver estos problemas con la provisión de una pastilla para chupar que contiene una base de caramelo duro, un demulcente, un humectante y un acidulante orgánico.

30 Se conoce la CMC para la xerostomía, por ejemplo del documento GB2194145, que muestra que incluso antes de ello se vendía como Oralube. La patente estadounidense número 5541165 describe una composición sustitutiva de la saliva que incluye glicerina, goma, agua y un sistema tamponador de pH, que además puede incorporarse a enjuagues bucales y bebidas no alcohólicas, así como a medicamentos de administración oral. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de formulaciones alternativas con buena sensación bucal, que sean capaces de lubricar e hidratar la boca.

35 Se ha encontrado que los síntomas de boca seca pueden reducirse mediante el uso de una composición para el cuidado oral que contiene una combinación de polivinil pirrolidona (PVP) o un derivado de ella con un polímero mucoadhesivo aniónico de acuerdo con la reivindicación 1.

40 Un polímero mucoadhesivo de la invención tiene una afinidad por superficies biológicas, especialmente hacia las membranas mucosas de la cavidad bucal. Los agentes mucoadhesivos, como se usan en la invención, pueden ser naturales o sintéticos.

45 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona una composición que contiene PVP o un derivado de ella, un polímero mucoadhesivo aniónico y un vehículo o excipiente oralmente aceptable.

50 Las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen buenas propiedades de recubrimiento y lubricación bucales, y buena sensación en la boca. Si bien estas composiciones que contienen un polímero aniónico son capaces de proporcionar un buen recubrimiento, pueden tener propiedades sensoriales negativas, como ser demasiado pegajosas al usarse. Esta propiedad sensorial negativa se ha superado sorprendentemente mediante la adición de PVP o un derivado de ella a un polímero mucoadhesivo aniónico.

55 Los derivados apropiados de PVP incluyen un copolímero de vinil pirrolidona/acetato de vinilo (VP/VA) o un copolímero de vinil pirrolidona/alcohol vinílico (VP/VOH). Preferentemente, las composiciones de la presente invención contienen un copolímero de PVP o de VP/VA.

60 Las composiciones de la presente invención pueden contener de manera apropiada de 0,1 a 20% p/p de PVP o un derivado de ella, preferiblemente de 0,5 a 10% p/p y más preferiblemente desde el 0,6 hasta el 8% p/p.

Los polímeros mucoadhesivos aniónicos útiles en la presente invención son una mezcla de una goma de celulosa y una goma sacárida.

65 Las gomas de celulosa apropiadas incluyen una goma de carboximetilcelulosa (CMC), por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio.

ES 2 344 911 T3

Las gomas sacáridas apropiadas para su uso en la presente invención incluyen goma xantana, goma guar, goma arábica, tragacanto, goma karaya, goma garrofín y pectina o una mezcla de ellas. Es preferente la goma xantana.

5 Las composiciones de la presente invención, de manera apropiada, pueden contener una combinación de carboximetilcelulosa de sodio y goma xantana.

Las composiciones de la presente invención, de manera apropiada, pueden contener de 0,02 a 20% p/p del polímero mucoadhesivo aniónico, preferentemente de 0,1 a 10% p/p, de modo más preferente de 0,15 a 4% p/p, y del modo más de 0,2 a 2% p/p.

10 Las composiciones de la presente invención, de manera apropiada, pueden contener PVP o un derivado de ella y un polímero mucoadhesivo aniónico en una proporción de peso de 5:1 a 1:1, preferentemente de 4:1 a 2:1.

15 Las composiciones de la presente invención pueden contener además un aceite basado en silicio, tal como dimeticona o simeticona, en una cantidad de hasta el 8% p/p, por ejemplo de 1 al 5%. La naturaleza hidrofóbica del aceite basado en silicio mejora la lubricidad de las composiciones en la cavidad bucal.

20 Las composiciones orales de la presente invención típicamente están formuladas en forma de cremas dentales, aerosoles, enjuagues bucales, geles, pastillas para chupar (incluyendo pastillas para chupar con relleno en el centro), gomas de mascar, comprimidos, pastillas, polvos instantáneos, tiras orales y parches bucales, etc. Las composiciones preferentes de la presente invención son aerosoles bucales, enjuagues bucales y geles orales.

25 Las tiras orales o parches bucales conocidos pueden estar adaptados para suministrar la combinación de polímeros de la presente invención en la cavidad bucal. Por ejemplo, una película con capas múltiples erosionables como la que se describe en los documentos WO 03/015748 y en US 04/0062724 puede incorporar PVP o un derivado de él y un polímero mucoadhesivo aniónico de la presente invención ya sea en la primera capa adhesiva y/o en la segunda capa erosionable tal como se describe en los mismos. Si se desea, se puede usar un aceite basado en silicio solo o con otros polímeros hidrofóbicos para incorporar a la capa erosionable o para recubrirla, tal como se describe en los mismos.

30 Vehículos y excipientes apropiados oralmente aceptables incluyen materiales pulidores abrasivos (especialmente para un dentífrico), agentes saborizantes, humectantes, aglutinantes, agentes endulzantes, agentes tensioactivos, conservantes, agentes reguladores del pH, agentes colorantes y agua.

35 Los humectantes apropiados para su uso en las composiciones de la invención incluyen glicerina, sorbitol, xilitol, propilenglicol o polietilenglicol o mezclas de ellos, estando presente el humectante en el intervalo del 5 al 70%.

40 Los agentes saborizantes apropiados para su uso en la presente invención incluyen menta, hierbabuena y sabores de frutas. Los agentes saborizantes proporcionan un beneficio adicional al estimular el flujo de saliva, lo que ayuda a aliviar los síntomas de boca seca. Si se desea, se puede incluir estimulantes salivales adicionales tales como ácidos orgánicos comestibles, por ejemplo ácido cítrico.

Los conservantes apropiados para su uso en la invención incluyen parabenos (metil y propilparabenos), benzoato de sodio y sorbato de potasio.

45 Los agentes reguladores de pH apropiados para su uso en la invención incluyen reguladores del pH fosfatados tales como fosfato disódico, fosfato de sodio o citratos reguladores del pH.

50 Los agentes tensioactivos apropiados para su uso en la invención incluyen polietilenglicoles (PEG), aceites de ricino hidrogenados, ésteres de sorbitán, copolímeros de tri-bloque de polietileno-polipropileno (tales como Poloxamers™). Los agentes tensioactivos preferentes incluyen aceite de ricino hidrogenado PEG-40 o PEG-60 y ésteres de sorbitán.

55 Los ingredientes adicionales apropiados para su uso en la invención incluyen agentes remineralizantes, agentes antimicrobianos, agentes anticaries, agentes anticálculos, agentes humectantes, agentes refrescantes del aliento y agentes desensibilizantes.

60 Los agentes antimicrobianos apropiados para su uso en la invención incluyen clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, sales de zinc o triclosán. Los agentes antimicrobianos preferentes son cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina y sales de zinc.

65 Los agentes anticaries apropiados para su uso en la invención incluyen una fuente de iones fluoruro tales como una sal de metal alcalino, por ejemplo fluoruro de sodio, o monofluorofosfato de sodio, fluoruro de estaño (II) o una sal de fluoruro de amida tal como Olaflur o Decaflur. De manera apropiada, la composición contiene entre 1 y 2500 ppm de iones fluoruro.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden prepararse mezclando los ingredientes en las cantidades relativas apropiadas en cualquier orden que sea conveniente y después de ello y si es necesario, incluir un agente regulador del pH para ajustar el pH para dar el valor final deseado.

ES 2 344 911 T3

Las composiciones de acuerdo con la presente invención tendrán un pH que sea aceptable oralmente, que típicamente abarca aproximadamente un pH de 5 a 10, y más preferentemente un pH de 5,5 a 8.

5 Las composiciones para enjuague bucal y atomizador bucal pueden proporcionarse en forma "lista para usar", como solución concentrada, para su dilución por el usuario inmediatamente antes de su uso, o en forma sólida, tal como un comprimido o como un polvo instantáneo en una bolsita, para su disolución por el usuario inmediatamente antes de su uso. Los comprimidos pueden prepararse de manera apropiada usando xilitol y/o sorbitol como ingrediente principal. Las bolsitas y los comprimidos pueden formularse para proporcionar, al disolverse, un enjuague bucal, o, mediante la incorporación de un asociado efervescente apropiado, por ejemplo carbonato o bicarbonato de sodio y ácido cítrico, un enjuague bucal efervescente.

Las composiciones de la presente invención se usan para aliviar los síntomas de xerostomía. En particular, se usan para lubricar e hidratar la cavidad bucal.

15 La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la xerostomía en un ser humano o en un animal, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición como la que se ha descrito anteriormente.

20 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, pero no está limitada a los mismos.

Ejemplo 1

Atomizador bucal 1

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Agua	52,940
Glicerina	35,000
Xilitol	7,500
Copolímero VP/VA	1,000
Aceite de ricino hidrogenado PEG 60	1,600
Ingredientes saborizantes	0,810
Benzoato de sodio	0,500
Goma xantana	0,400
Metilparabeno	0,100
Propilparabeno	0,100
Cloruro de cetilpiridinio	0,050

Ejemplo 2

Atomizador bucal 2

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Agua	51,750
Glicerina	35,000
Xilitol	7,500
PVP	2,640

ES 2 344 911 T3

Aceite de ricino hidrogenado PEG 60	0,850
Ingredientes saborizantes	0,810
Benzoato de sodio	0,500
Goma xantana	0,400
Goma celulosa	0,400
Aloe Barbadensis	0,100
Cloruro de cetilpiridinio	0,050

Ejemplo 3

Enjuague bucal

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
Agua	84,214
Glicerina	7,000
Sorbitol	5,000
Poloxamer 338	1,000
Aceite de ricino hidrogenado PEG 60	1,000
Copolímero de VP/VA	0,750
Benzoato de sodio	0,500
Goma celulosa	0,200
Ingredientes saborizantes	0,120
Cloruro de cetilpiridinio	0,050
Metilparabeno	0,050
Propilparabeno	0,050
Sacarina de sodio	0,050
Goma xantana	0,010
Fosfato disódico	0,003
Fosfato de sodio	0,002
Azul N° 1 FDC	0,001

Ejemplo 4

Gel oral

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
PVP	8,00
Celulosa	1,00

ES 2 344 911 T3

Carbomer	1,000
Sorbitol	25,000
Xilitol	10,000
Glicerina	19,000
Ingredientes saborizantes	0,100
Azul N ^o 1 FDC (solución al 1%)	0,400
Agua	35,500

Ejemplo 5

Evaluación sensorial

La evaluación sensorial para la optimización de polímeros para su uso en aplicaciones de xerostomía, se realizó usando una prueba en panel a pequeña escala. Los hallazgos sensoriales incluyen:

El uso de CMC solo a un nivel que proporciona un buen recubrimiento bucal produjo sensaciones negativas de “pegajoso” y “grueso”.

La prueba sensorial de la goma xantana sola, en niveles que proporcionaron un buen recubrimiento bucal, produjo retroalimentación sensorial negativa de “grueso” y comentarios de pegajosidad.

Se encontró que una mezcla de CMC, goma xantana y PVP suministra un buen recubrimiento con una sensación agradable de fluidez en la boca, y la capacidad de lubricar e hidratar la boca. Esta combinación de polímeros se sometió a prueba junto con una combinación de CMC, goma xantana, dimeticona. La sustitución del PVP por dimeticona redujo el beneficio de recubrimiento y sensación de fluidez de la mezcla de polímeros.

Las sensaciones negativas asociadas con el uso de CMC o de goma xantana solos, los cuales proporcionan beneficios de recubrimiento y de mucoadhesión, se han solucionado mediante la incorporación de PVP a una combinación de CMC y de goma xantana; este efecto viene sugerido también por la pérdida de fluidez cuando se sustituyó la PVP en la mezcla por un polímero alternativo, lo que dio como resultado la pérdida de todos los comentarios relacionados con la fluidez.

Ejemplo 6

Evaluación sensorial

Se realizó una evaluación sensorial adicional para la optimización de los polímeros para su uso en aplicaciones de xerostomía, usando prueba de panel a pequeña escala consistente en seis panelistas.

Los panelistas probaron 10 ml de soluciones de polímero tal como se muestra en la tabla siguiente:

Solución de polímeros	% p/p de CMC	% p/p de xantana	% p/p de PVP
Xantana		1,0	
Xantana +PVP		1,0	2,5
CMC	1,0		
CMC+PVP	1,0		2,5
Xantana+CMC	0,75	0,25	
Xantana+CMC+PVP	0,75	0,25	2,5

ES 2 344 911 T3

Los hallazgos sensoriales incluyen:

Soluciones de CMC/CMC + PVP

- 5 La adición de una PVP a una solución de CMC mejoró las características organolépticas de las soluciones de polímeros. La PVP redujo significativamente ($p = 0,01$) la pegajosidad de la solución de CMC y proporcionó una textura oral más fluida. La sensación en la boca y el sabor posterior de la solución de CMC + PVP fueron más placenteros. La boca se mantuvo más humectada. Ambas soluciones de polímeros fueron percibidas como moderadamente gruesas. Hubo una tendencia a percibir la solución de CMC + PVP como más viscosa y similar a gel (más gruesa), que la solución de CMC. Esto se explica por el hecho de que hay más polímero en total, lo que aumenta la viscosidad de la solución.

Xantana/Xantana + PVP

- 15 En esta prueba de panel a pequeña escala no se observó diferencia significativa entre las características organolépticas de una solución de xantana y una mezcla de xantana y PVP. Hubo una tendencia a la reducción de la sensación placentera en la boca y de la sensación fluida de la textura oral de la solución, con la adición de PVP a la solución de xantana, debida a un aumento de la sensación gruesa, lo que puede explicarse por el aumento del polímero total en el sistema. Sin embargo, la adición de PVP aumentó la capacidad de recubrir la boca. Se apreció que ambas soluciones de polímeros dejan la boca moderadamente humedecida y lubricada. De manera importante, la adición de PVP redujo la pegajosidad de la solución de xantana.

Santana + CMC/xantana + CMC + PVP

- 25 La adición de PVP a una solución de xantana + CMC mejoró significativamente ($p = 0,03$) la fluidez de la textura oral de la solución. Hubo una tendencia de la PVP a reducir la pegajosidad de la solución de xantana + CMC y de proporcionar una sensación más placentera en la boca y de dejar la boca más humectada y lubricada. La solución de xantana + CMC + PVP se apreció más gruesa en vista del hecho de que poseía, en general, más polímero, lo que aumenta la viscosidad de la solución.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 344 911 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para el cuidado bucal que contiene polivinil pirrolidona (PVP) o un derivado de la misma, un polímero mucoadhesivo aniónico, en la que el polímero mucoadhesivo es una combinación de carboximetil celulosa de sodio y goma xantana y un vehículo o excipiente oralmente aceptable.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el derivado de polivinil pirrolidona es un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (VPVA) o un copolímero de alcohol polivinílico (VPVOH).
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende PVP o copolímero de VP/VA.
- 15 4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual la PVP o derivado de la misma está presente en una cantidad del 0,1 al 20% p/p.
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el polímero mucoadhesivo aniónico está presente en el intervalo del 0,02 al 20% p/p.
- 20 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la proporción de PVP o un derivado de la misma con respecto al polímero mucoadhesivo aniónico es 5:1 a 1:1.
7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 para su uso como lubricante en la cavidad bucal.
- 25 8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 7 para su uso en la hidratación de la cavidad bucal.
9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para tratar los síntomas de la xerostomía.

30

35

40

45

50

55

60

65