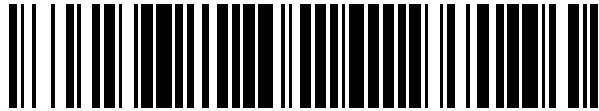


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 487**

21 Número de solicitud: 201231093

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

12.07.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

24.09.2012

Fecha de la concesión:

22.07.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

01.08.2013

73 Titular/es:

**LLONCH BERGÉS, Nuria (100.0%)
C/ Vidal, 3, 1º D
43201 Reus (Tarragona) ES**

72 Inventor/es:

LLONCH BERGÉS, Nuria

74 Agente/Representante:

VÁZQUEZ FERNÁNDEZ-VILLA, Concepción

54 Título: **Utilización de xilitol y composiciones del mismo**

57 Resumen:

Utilización de xilitol y composiciones del mismo.
La invención se refiere a la utilización de xilitol para la preparación de una composición destinada al tratamiento local y/o la prevención en mamíferos de las aftas o úlceras bucales (estomatitis aftosa) de tipo leve o menor, grave o mayor o estomatitis aftosa recidivante, de cualquier etiología, incluyendo aquellas úlceras bucales derivadas del curso de síndromes aftosos.

ES 2 387 487 B1

DESCRIPCION

Utilización de xilitol y composiciones del mismo

5 La presente invención se refiere a la utilización de xilitol para la preparación de una composición destinada al tratamiento local y/o la prevención en mamíferos de las aftas o úlceras bucales (estomatitis aftosa) de tipo leve o menor, grave o mayor o estomatitis aftosa recidivante, de cualquier etiología, incluyendo aquellas úlceras bucales derivadas del curso de síndromes aftosos. Igualmente, la invención se refiere a composiciones que incluyen xilitol para el uso previsto.

10 Las aftas o úlceras bucales derivan de una lesión elemental o úlcera primaria, dolorosa, que viene precedida por un pequeño eritema. Bermejo Fenoll A. y col. definen las aftas como una pérdida de sustancia de la mucosa, aguda, inicialmente necrótica, dolorosa y recidivante (Estomatitis aftosa recidivante. En: Medicina Bucal. Enfermedades mucocutáneas y de las glándulas salivales. Vol. 1. Editorial Síntesis. Madrid. 1998: 154-162). Su etiología es desconocida, están constituidas por erosiones de histología inespecífica y su tratamiento es sintomático (Gándara Rey JM, y col. Lesiones ulcerosas: Aftas y Aftosis. En: Cevallos A, Bullón P; Gándara JM, Chimenos E, Blanco A, Martínez-Sahuquillo A, García A. Medicina Bucal Práctica. ASOPROGAIO. Santiago de Compostela. 2000: 189- 203). Habitualmente, las aftas se clasifican según sus manifestaciones clínicas en aftas menores o leves, aftas mayores o graves y ulceraciones herpetiformes recidivantes o estomatitis aftosa recidivante:

- Aftas menores (Afta minor o menor de Mickulicz- 1898):

20 Son pequeñas úlceras de morfología oval o redondeada, de entre 2 y 5 mm de diámetro, pérdida de sustancia superficial, fondo amarillento, necrótico, poco profundas. Los bordes son poco elevados, turgentes, ligeramente indurados, con un halo eritematoso rodeando a la lesión. Se inician como una mancha rosada que en pocas horas se ulcera. Dolor urente, intenso, espontáneo, irradiado, que aumenta con los ácidos y picantes y al masticar y hablar. Asientan en zonas no queratinizadas de la mucosa bucal. Se localizan, por orden de frecuencia en: mucosa labial, surco vestibular, mucosa yugal, borde lingual, suelo de boca, encía y paladar. Hay afectación ganglionar en el 50% de los casos. Curan espontáneamente, sin dejar cicatriz. Suelen recidivar dejando períodos más o menos largos sin sintomatología, de entre 7 y 14 días.

- Aftas mayores (Afta mayor o mayor de Sutton- 1911):

30 Son erosiones de la mucosa de diámetro superior a 0'5-1 cm., profundas y destructivas pueden alcanzar el tejido conectivo y presentar un fondo hemorrágico por lesión de los vasos. Persisten estacionarias durante mucho tiempo y los brotes se suceden sin período libre de lesiones. La mayoría de las veces curan con cicatriz, dejando la mucosa hipocrómica y con fibrosis superficial. Localizadas en la mucosa no queratinizada.

- Estomatitis aftosa herpetiforme o EAR (Forma herpetiforme de Cooke- 1960):

35 Caracterizada por la presencia de múltiples aftas menores de tamaño entre 1 y 3 mm junto a alguna mayor, muy dolorosas, localizadas en cualquier parte de la mucosa, con tendencia a unirse formando lesiones irregulares de aspecto similar a las herpéticas.

40 Su etiología es, aún, desconocida. Multifactorial y controvertida, se asocia la aparición de aftas en la mucosa bucal con diferentes estados de salud del individuo, con traumatismos sobre la mucosa bucal, con la ingesta de determinados alimentos, con alguna deficiencia nutricional u hormonal que al coincidir en individuos previamente predispuestos a padecerlas por su constitución genética ocasionarían la patología. En la siguiente tabla se muestra la diversa etiopatogenia de las aftas.

Factores:		
Genéticos	Aumento de HLA (Antígeno Leucocitario Humano)	
Inmunológicos	Inmunidad humoral	Anticuerpos; Vasculitis por inmunocomplejos; Inmunoglobulinas
	Inmunidad celular	Aumento de T4s; Variación T4/T8
Microbiológicos	Bacterias	<i>Helicobacter pylori</i>
	Virus	

Sistémicos	Hormonales	catameniales, post-ovulatorias
	Estrés	
	Tabaco	
	Digestivos	
	Traumáticos	Colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn
	Alimentos	Anestesia; Cepillado; Tratamiento dental Leche de vaca, gluten, trigo entero, centeno, cebada, avena, harina de trigo, chocolate, nueces, marisco, soja, queso, vinagre, tomate, manzana, limón, piña, mostaza francesa, colorantes y conservantes, otros (ác. benzoico, cinnamaldehído, níquel, parabeno, dicromato, ácido sórbico, mercurio, perfumes, metilmetacrilato, fósforo, bálsamo del Perú Deficiencia hemática de ácido fólico, hierro y vitaminas del complejo B (B1, B6, B12)
Hematológicos		

No existe tratamiento específico y todos los conocidos se basan en mejorar la sintomatología, espaciar los brotes y evitar las recidivas. En caso de un tratamiento local, se aplican convencionalmente antisépticos como digluconato de clorhexidina, en concentración al 0'12-0'20 % como colutorio o en forma de gel al 1%; antibióticos tales como tetraciclinas disueltas en agua, como enjuagues; corticoides tópicos tales como acetónido de triamcinolona, propionato de blobetasol, fluocinolona; benzidamida en colutorio carbenoxolona en orabase, pomadas de alfa-2-interferón humano, ciclosporina tópica, deglicirricinato, ác. 5-amino salicílico tópico, etc. (Woo S-B, Sonis ST. Ulceras aftosas recurrentes: Revisión del diagnóstico y el tratamiento. JADA Agosto 1996; 127: 1202-13. Traducción al español en: Archivos de Odontostomatología Enero 1997, 13: 48- 61; Bagán JV, Esparza G. Estomatitis aftosa recidivante. En: Bagán JV, Cevallos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarocha M. Medicina Oral. Masson eds. Barcelona. 1995: 137-50; Andriani E, Bugli T, Aalders M, Castelli S, De Luigi G, Lazzari N, Rolli GP. The effectiveness and acceptance of a medical device for the treatment of aphtous stomatitis. Clinical observation in pediatric age. Minerva Pediatr 2000 Jan-Feb, 52(1-2): 15-20; Ravot E, Lisziewicz J, Lori F. New uses for drugs in HIV infection: the role of hydroxyurea, cyclosporin and thalidomide. Drugs 1999 Dec, 58 (6): 953-63). Los lavados bucales suaves con enjuague bucal antimicrobiano y las pomadas de antibióticos-hidrocortisona disminuyen el dolor y contribuyen a la curación. Es de especial utilidad la hidrocortisona en una base adhesiva. Indirectamente pueden ser de utilidad los sedantes, analgésicos y vitaminas. Los corticoesteroides en dosis elevadas por un corto periodo pueden ser de mucha utilidad para los ataques graves y debilitantes de afta. Otro tratamiento útil es aplicar betametasona en crema directamente en la lesión, repitiendo un par de veces durante el día, se recomienda la aplicación de bicarbonato porque quema la membrana de fibrina que recubre a la herida, favoreciendo la cicatrización. Según los odontólogos, el método más efectivo es realizar enjuagues de agua caliente con sal de grano, repitiendo 2 ó 3 veces al día. El uso de antisépticos naturales como propóleos en uso directo acelera la mejora de las heridas, igualmente una mezcla de una parte de peróxido de hidrógeno y una parte de agua aplicado con un hisopo de algodón directamente sobre la afta mejora las heridas.

A la vista de lo anterior, sería deseable disponer de una composición que fuera adecuada para el tratamiento local y/o la prevención en mamíferos de las aftas o úlceras bucales (estomatitis aftosa) de tipo leve o menor, grave o mayor o estomatitis aftosa recidivante que no presentara las desventajas del uso de agentes activos tales como los mencionados anteriormente, uso que, frecuentemente, conlleva la aparición de diversos efectos secundarios, en particular en caso de tratamiento con corticoesteroides, bien conocidos por dichos

efectos perjudiciales, o con antibióticos, que pueden provocar, por ejemplo, candidiasis bucal u otras infecciones por *Candida* o infecciones bacterianas tales como celulitis y angina de Ludwig.

Así, un objeto de la presente invención es la utilización de xilitol para la preparación de una composición destinada al tratamiento local y/o la prevención en mamíferos de las aftas o úlceras bucales (estomatitis aftosa) de tipo leve o menor, grave o mayor o estomatitis aftosa recidivante, de cualquier etiología, incluyendo aquellas úlceras bucales derivadas del curso de síndromes aftosos. Es igualmente objeto de la invención la composición que incluye xilitol para el tratamiento local y/o la prevención, en mamíferos, de aftas o úlceras bucales de cualquier etiología.

A este respecto, el xilitol es conocido por ser un buen sustituto no cariogénico del azúcar (Edulcorante E967) y tiene un efecto preventivo en la incidencia de la caries. Su acción cariostática se debe a varios mecanismos de actuación, entre los que se encuentra su acción antimicrobiana. La forma de administración que ha sido más extensamente estudiada es el chicle. Los mecanismos cariostáticos del chicle con xilitol son los derivados del aumento de la masticación y del efecto *per se* del xilitol. La masticación produce un aumento del flujo salival estimulado, un aumento de la capacidad tampón y un incremento de los mecanismos de autolimpieza. Todo ello favorece la neutralización del pH ácido de la placa bacteriana y aumenta la remineralización. El mecanismo antimicrobiano se debe a que muchas bacterias, entre ellas *Streptococcus mutans* (SM), no son capaces de metabolizar el xilitol, aunque pueden ser inducidas a captarlo mediante el sistema xilitol fosfotransferasa presente en los propios microorganismos, acumulándose en el interior de la célula en forma de xilitol-5-fosfato. El aumento de este metabolito inhibe la glucólisis normal y representa un desperdicio de energía para la célula, que afecta indirectamente a su crecimiento (Trahan L., Xylitol: a review of its action on mutans streptococci and dental plaque, its clinical significance. Int Dent J 1995; 45:77-92).

Igualmente, se han descrito otros usos del xilitol, por ejemplo en el documento ES 2 161 666 T3, "Composiciones de xilitol para el tratamiento de patologías de las vías respiratorias superiores", referida al uso de una composición que comprende xilitol y/o xilosa, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento por administración nasal de infecciones de la nasofaringe, donde la composición comprende entre 1 y 65 partes en peso de xilitol y/o xilosa y entre 0,45 y 0,95 partes de NaCl y 100 partes de agua.

La ES 2235500 T3 se refiere al uso de eritritol y/o xilitol en masas para hornear o masas para productos de panadería y pastelería de larga duración compuestos por harinas y/o almidones, productos de panadería y pastelería que se moldean, por ejemplo, mediante envoltura, enrollado, prensado, marcado, punzonado, doblado, plegado o embutición profunda, tras la etapa de horneado en el estado todavía plástico o vuelto de nuevo plástico mediante recalentamiento, como sustitutos parciales o totales del azúcar con la finalidad de la plastificación, siendo la proporción de eritritol y/o xilitol en el caso de sustitución total del azúcar del 12 al 55% en peso, especialmente del 13 al 50% en peso, referido a harina y/o almidón.

Sin embargo, ninguno de los documentos anteriores se refiere al uso del xilitol para la preparación de una composición destinada al tratamiento local y/o la prevención en mamíferos de las aftas o úlceras bucales.

En una realización preferente de la invención, el xilitol se usa en una concentración de entre el 10 y el 100% en la composición para el tratamiento de las aftas bucales. La utilización de la invención consiste en administrar una cantidad eficaz de una composición de xilitol a una concentración de entre el 10 y el 100% a un mamífero que lo necesite, preferente a un humano, en una forma de administración esencialmente bucodispersable, por ejemplo en forma de multiparticulada comprimida conteniendo entre un 10 y 100% de xilitol, preferentemente el 100% de xilitol, en forma de chicles, o bien bajo una forma de administración tópica, tal como gel, aerosol, pulverizador, etc., que contenga entre el 10 y el 100% de xilitol. De la técnica se conocen estas formas de administración del xilitol para otras indicaciones y los procedimientos para su obtención, así como los vehículos, diluyentes etc., necesarios para ello.

Por ejemplo, se pueden obtener pastillas de xilitol al 100% calentando el xilitol puro a una temperatura por encima de su punto de fusión, de 92°C a 96°C, para posteriormente obtener, por enfriamiento, una pastilla moldeada sólida de xilitol al 100%, opcionalmente añadiendo, antes de su completo enfriamiento, cualquier aroma o colorante deseado habitual para mejorar su palatabilidad. De forma similar, se pueden obtener comprimidos de xilitol al 100% comprimiendo polvo granulado de xilitol y añadiendo opcionalmente los ligantes necesarios para conseguir los comprimidos deseados.

El régimen de administración preferente de estas composiciones de xilitol es de al menos 3 g de xilitol al día, en especial la cantidad total de xilitol a administrar al día oscila entre 3 y 12 g, con especial preferencia entre 6 y 12 g para la cura de la afección y de 3 a 6 g para su prevención, a una concentración de xilitol de entre el 10 y el 100%. Sin embargo, en ciertos casos de especial gravedad es aconsejable superar la dosis máxima diaria, pudiéndose administrar cantidades superiores a 12 g, aunque en este caso se puede producir un efecto secundario laxante.

La presente utilización de la composición de xilitol para la prevención y/o el tratamiento de las aftas bucales incluye disolver en la boca el xilitol bajo cualquier forma de administración y en las cantidades arriba

especificadas. Por ejemplo, disolviendo en la boca 2 unidades de dosis al día de 3 g de xilitol para prevenir la aparición de aftas bucales, o entre 3 y 4 unidades de dosis al día de 3 g de xilitol en caso de ya padecerlas.

5 Aunque la presente invención se refiere a la utilización de xilitol para la preparación de una composición destinada al tratamiento local y/o la prevención en mamíferos de las aftas o úlceras bucales, es de señalar que, en caso de que el mamífero a tratar sea un perro, el uso de xilitol debe ser cuidadoso o incluso restringido debido a que puede perjudicar su salud.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de xilitol en una proporción de entre el 10 y el 100% en peso para la preparación de una composición de administración local bucal para el tratamiento y/o la prevención en mamíferos de aftas o úlceras bucales, de tipo leve, grave o estomatitis aftosa recidivante, de cualquier etiología, incluyendo aquellas úlceras bucales derivadas del curso de síndromes aftosos.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque la composición de administración local bucal de xilitol se administra de forma que se disuelve en la boca una cantidad de al menos 3 g de xilitol al día, en una o varias tomas.
- 10 3. Utilización según la reivindicación 2, caracterizada porque la composición de administración local bucal de xilitol se administra de forma que se disuelve en la boca una cantidad de 3 a 12 g de xilitol al día, en una o varias tomas.
4. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada porque la composición de administración local bucal de xilitol se administra de forma que se disuelve en la boca una cantidad de 6 a 12 g de xilitol al día, en una o varias tomas.
- 15 5. Utilización según la reivindicación 2, caracterizada porque la composición de administración local bucal de xilitol se administra de forma que se disuelve en la boca una cantidad de 3 a 6 g de xilitol al día, en una o varias tomas.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201231093

②② Fecha de presentación de la solicitud: 12.07.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/047** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CN 102342363 A (CHEN Y et al.) 28.02.2012 (resumen) (en línea) (recuperado el 04.09.2012). Recuperado de: EPO WPI Database. DW 201230. N° de acceso 2012-C35810.	1-5
X	CN 101444567 A (TIANJIN JINGUIGU XYLITOL CO LTD) 03.06.2009 (resumen) (en línea) (recuperado el 04.09.2012). Recuperado de: EPO WPI Database. DW 200947. N° de acceso 2009-K59793.	1-5
X	NL 9000237 A (CHEN Y et al.) 16.08.1991 (resumen) (en línea) (recuperado el 04.09.2012). Recuperado de: EPO WPI Database. DW 199136. N° de acceso 1991-264799.	1-5
A	EP 1964547 A1 (D.M.G. ITALIA SRL) 03.09.2008, página 5, párrafos 57,59.	1-5
A	EP 1437126 B1 (LACER, S.A.) 14.07.2004, ejemplo 1.	1-5
A	EP 413427 B1 (GERODONTOGY) 24.08.1994, tablas; reivindicaciones.	1-5

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
06.09.2012

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

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

A61K

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

INVENES, EPODOC,WPI,NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 06.09.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-5	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-5	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	CN 102342363 A (CHEN Y et al.) 28.02.2012 (resumen) (en línea) (recuperado el 04.09.2012). Recuperado de: EPO WPI Database. DW 201230. Nº de acceso 2012-C35810.	
D02	CN 101444567 A (TIANJIN JINGUIGU XYLITOL CO LTD) 03.06.2009 (resumen) (en línea) (recuperado el 04.09.2012). Recuperado de: EPO WPI Database. DW 200947. Nº de acceso 2009-K59793.	
D03	NL 9000237 A (CHEN Y et al) 16.08.1991 (resumen) (en línea) (recuperado el 04.09.2012). Recuperado de: EPO WPI Database. DW 199136. Nº de acceso 1991-264799.	
D04	EP 1964547 A1 (D.M.G. ITALIA SRL)	03.09.2008
D05	EP 1437126 B1 (LACER, S.A.)	14.07.2004
D06	EP 413427 B1 (GERODONTOGY)	24.08.1994

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a la utilización de xilitol en una proporción de entre el 10 y el 100% para la preparación de una composición de administración local bucal para el tratamiento y/o prevención en mamíferos de aftas o úlceras bucales o estomatitis aftosa recidivante.

Los documentos D1-D3 se refieren al tratamiento de enfermedades orales entre las que se cita la ulcera oral y el afta con la utilización de productos que comprenden en su composición xilitol (ver resúmenes).

Por lo tanto a la vista de los documentos D1-D3 la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-5 de la presente solicitud carece de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

En el documento D4 se describe una composición en forma de pasta anhidra para el tratamiento de la ulcera aftosa. Dentro de la mezcla utilizan el xilitol y describen su uso como desinfectante y agente edulcorante (página 5, párrafos 57 y 59).

Los documentos D5 y D6 se refieren a la utilización de composiciones que llevan xilitol en el tratamiento de la xerostomía o boca seca. En el documento D5 se cita que el xilitol presenta actividad anticariogénico (ver ejemplo 1, página 5).