

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 900**

51 Int. Cl.:

A61K 38/05	(2006.01)	A61P 27/16	(2006.01)
A61K 35/20	(2006.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		
A61P 1/02	(2006.01)		
A61P 27/02	(2006.01)		
A61K 31/4172	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 11/02	(2006.01)		
A61P 13/00	(2006.01)		
A61P 27/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2016 PCT/IB2016/054443**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021816**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2016 E 16753980 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023 EP 3328409**

54 Título: **Composición para el aumento de la secreción humoral**

30 Prioridad:

31.07.2015 IT UB20152695

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.03.2024

73 Titular/es:

METIS HEALTHCARE S.R.L. (100.0%)
Via della Moscova 13
20121 Milano, IT

72 Inventor/es:

PALLADINI, FRANCESCO y
RUMIO, CRISTIANO UMBERTO

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

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

ES 2 961 900 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

Composición para el aumento de la secreción humoral

5 Antecedentes

En el campo médico hay patologías conocidas asociadas a disfunciones de las secreciones humorales como saliva, lágrimas, fluidos vaginales y gastroentéricos.

10 En particular, la saliva es un líquido fisiológicamente producido por las glándulas salivales de la boca y tiene una composición porcentual, basada en su peso total, de 98% de agua y para el resto un 2% de electrolitos, enzimas e inmunoglobulinas.

15 Más en detalle, la secreción regular de saliva es capaz de mantener la homeostasis de la boca y gracias a su peculiar composición multifactorial tiene una actividad lubricante y mecánicamente limpiadora, que se opone a las proliferaciones bacterianas y fúngicas, protege la mucosa de las temperaturas elevadas de los alimentos y tiene una actividad tamponante respecto a la caries, contribuyendo así a la mineralización de las lesiones de caries tempranas.

20 Actualmente, la reducción en el flujo salival es una patología conocida, definida como "xerostomía" que significa literalmente "boca seca" cuyos síntomas dependen de sus factores de desencadenamiento.

25 La xerostomía está asociada a factores fisiológicos como la edad (particularmente en mujeres en edad avanzada y posmenopáusia), o a factores exógenos como tratamientos farmacéuticos (por ejemplo, fármacos anticolinérgicos, antipsicóticos, antihistamínicos o bloqueadores beta) o tratamientos oncológicos como radioterapia y quimioterapia o patologías autoinmunes sistémicas como, por ejemplo, síndrome de Sjögren).

30 Dicha patología tiene varios síntomas que comprenden sequedad bucal, sed, quemaduras, lesiones de la cavidad oral, dificultades para tragar, disfonía, halitosis y alteración del sentido del gusto.

35 Además, la disminución drástica de la secreción salival provoca una reducción en las defensas de la cavidad oral, conduciendo al desarrollo de una flora bacteriana patógena, que es responsable de la aparición de lesiones dentales, gingivitis, estomatitis, parodontitis, periodontitis, aftas, caries, hemorragia gingival, candidiasis o mucositis.

Por lo tanto, es fácil comprender que la persistencia de estos estados asociados a la deshidratación y la falta de protección de la cavidad oral, junto con la acumulación continua de agentes patógenos, conduce a cuadros clínicos complejos que pueden socavar la calidad de vida de los pacientes que padecen xerostomía.

40 Actualmente, las opciones terapéuticas para dicha patología son pocas y con una baja eficacia a lo largo del tiempo; por ejemplo, es conocido el uso de principios activos muscarínicos capaces de estimular la secreción salival a partir de las glándulas exocrinas.

45 Es conocido el uso de fármacos que tienen una actividad contra el dolor con la finalidad de limitar los efectos de la deshidratación de las lesiones bucales o fármacos que tienen una actividad de curación, dirigidos a oponerse a la proliferación de infecciones bacterianas y fúngicas de la cavidad oral.

50 Sin embargo, también dichos fármacos tienen efectos temporales reduciendo la sintomatología local, sin intervenir en el aumento de las glándulas salivales en dirección ascendente.

Más allá de las disfunciones secretoras de la cavidad oral, las disfunciones secretoras de los fluidos vaginales provocan inconvenientes importantes a las mujeres que las padecen.

55 También en este caso, las causas desencadenantes de dichas patologías son múltiples y pueden ser citadas entre los factores anteriormente descritos como fisiológicos asociados a la edad, factores exógenos o como terapias farmacéuticas quimioterapia y radioterapia y patologías autoinmunes sistémicas.

60 Las personas que sufren dichos problemas experimentan quemaduras, picores y, en algún caso más grave, también hemorragias.

Los factores anteriormente mencionados son también las causas de disfunciones de la secreción de lágrimas que es la causa de la sequedad ocular y de diversos trastornos graves para los que las padecen.

65 De hecho, las personas que padecen este trastorno a menudo son asoladas por quemaduras, picores, dificultades para abrir los párpados al despertar, fotofobia y visión borrosa, es fácil comprender, por lo tanto, el modo en que dichos trastornos pueden afectar a la calidad de vida de una persona y, si se dejan sin tratar, pueden provocar

daños permanentes en los ojos.

Sumario de la invención

- 5 La finalidad de la presente invención, por lo tanto, es proporcionar una composición para ser usada en el tratamiento y/o prevención de la xerostomía, según las reivindicaciones anejas.

Objeto de la invención

- 10 El objeto de la invención es proporcionar una composición para ser usada en el tratamiento y/o la prevención de xerostomía, según la reivindicación 1, y sus reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos.

- 15 La Figura 1 expone la fórmula de la carnosina, y algunos de sus derivados;
la Figura 2 muestra un gráfico que representa la distribución de los datos en la producción de saliva en cinco sujetos sanos en diferentes momentos y después de un tratamiento con la composición de la invención;
- 20 La Figura 3 muestra los resultados del cálculo de la variación porcentual para cada sujeto con respecto al valor T_0 basal;
La Figura 4 expone los resultados de los cálculos para el aumento de la producción de saliva en cada sujeto;
- 25 La Figura 5 muestra los datos calculados para el aumento progresivo del pH para cada sujeto;
La Figura 6 muestra los datos para el análisis de la varianza;
- 30 La Figura 7 muestra los resultados del análisis estadístico (prueba t emparejada) para un ensayo de secreción de saliva no estimulada realizado sobre pacientes que padecen xerostomía, tratados con una composición de la invención frente a placebo;
- 35 La Figura 8 muestra los resultados del ensayo realizado sobre pacientes que padecen xerostomía para ensayar la sensación de boca seca después de la administración de una composición de la invención (análisis estadístico: ANOVA de dirección única, ensayo de comparaciones múltiples de Dunnett; comparación de cada columna con la media de 0 hora).

Descripción detallada de la invención

- 40 Según el objeto de la invención, se proporciona una composición para ser usada en el tratamiento y/o la prevención de xerostomía según la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes.

- 45 En la presente descripción, el término "carnosina" se refiere al compuesto N- β -alanil-histidina (Nombre IUPAC: ácido 2-(3-aminopropanoilamino)-3-(3H-imidazol-4-il)propanoico y, particularmente, a sus dos formas enantiómeras: D-carnosina (N- β -alanil-D-histidina) y N-carnosina(β -N-alanil-L-histidina), así como la forma racémica y su mezcla en cualquier proporción (véase la Figura 1).

Ventajosamente, la carnosina está presente en forma libre.

- 50 Según una alternativa adicional, la carnosina puede estar presente en una forma complejada con polímeros solubles en agua o polímeros solubles en grasas.

Alternativamente, la carnosina puede estar presente en forma complejada con metales.

- 55 Los metales se debe entender que incluyen también iones metálicos.

Por ejemplo, la carnosina puede estar presente en forma complejada con iones de metales de transición como Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} y Zn^{2+} , Fe^{2+} .

- 60 Ventajosamente, la carnosina está presente en una composición según la invención en una concentración entre aproximadamente 0,01% y 40% (peso/peso total de la composición).

- 65 En una realización preferida, la carnosina está presente en una concentración entre aproximadamente 2% y 20% (peso/peso total de la composición) y, en una realización incluso más preferida, está presente entre aproximadamente 4% y 10% (peso/peso total de la composición).

Según una realización alternativa de la invención, la carnosina puede estar sustituida parcialmente o completamente con anserina (N-β-alanil-1-metilhistidina), balenina (N-β-alanil-3-metilhistidina), homocarnosina (N-4-aminobutiril-histidina), N-acetil-carnosina, carcinina (β-alanilhistamina), Gly-His, carnosinamida (cuya fórmula se expone en la Figura 1).

5 La anserina (N-β-alanil-1-metilhistidina) es obtenida mediante la metilación del nitrógeno en la posición 3 del anillo de imidazol del residuo de histidina.

10 Análogamente, la balenina (N-β-alanil-3-metil-histidina) es obtenida mediante la metilación de nitrógeno en la posición 1 del anillo de imidazol del residuo de histidina.

Según una realización preferida de la invención, la composición descrita comprende ácidos orgánicos.

15 Para los presentes fines, los ácidos pueden tener origen animal o vegetal y pueden ser de origen sintético o natural.

Según una realización preferida, el ácido orgánico se selecciona entre el grupo que comprende: ácido ascórbico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido acético, ácido tartárico, etc.

20 Pueden ser usadas también mezclas de los ácidos anteriormente descritos.

En una realización preferida, el ácido es un ácido de calidad alimenticia.

En una realización alternativa, el ácido o la mezcla de ácidos pueden ser usadas en combinación con flavonoides.

25 Ventajosamente, esta mezcla se puede encontrar en un extracto de plantas, por ejemplo, representado por el extracto vegetal de *Hibiscus sabdariffa L. flos*.

Los cálices secos de dicha planta son conocidos por los expertos en la técnica como "karkade".

30 Consecuentemente, en la siguiente descripción con el término "karkade" se hará referencia a los cálices secos de *Hibiscus sabdariffa*.

35 El karkade comprende diferentes ácidos orgánicos (ácido málico, ácido ibísico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido ascórbico, o ácido protocateúico), antocianinas, fitoesteroles y/o flavonoides.

El karkade se ha mostrado que es particularmente eficaz con respecto a *Streptococcus mutans*, un cancerígeno comensal bien conocido de la cavidad oral, frente al cual puede actuar a una concentración inhibitoria mínima sustancialmente igual a 2,5 mg/ml.

40 Para los fines de la presente invención, el *Hibiscus sabdariffa L. flos*, es decir, el karkade, está presente en una cantidad entre aproximadamente 0,01% y 40% (peso/peso total de la composición).

45 En una realización preferida, el karkade está presente en una cantidad entre aproximadamente 0,05% y 20% y en una realización incluso más preferida entre aproximadamente 1% y 10% (peso/peso total de la composición).

Según una realización de la invención, la composición descrita puede comprender también un extracto vegetal adicional de algunos componentes específicos de un extracto o preparación vegetal con el fin de proporcionar propiedades adicionales a la composición.

50 En particular, la composición de la invención puede incluir caléndula, *Matricaria chamomilla* (extracto glicólico de manzanilla), *Tamarindus indica* (xiloglucano de *Tamarindus indica*), o *Calendula arvensis*.

Según una realización preferida, la composición de la invención puede incluir colostro.

55 "Colostro" se refiere al fluido secretado a partir de las mamas al final del embarazo y después del parto.

60 Con el fin de asegurar los patrones higiénicos más elevados y de minimizar el riesgo de zoonosis, el colostro es recogido en los países que no tienen riesgo de EEC (encefalopatía espongiiforme bovina), autorizados para producir leche para consumo humano y sometidos a patrones de profilaxis para la seguridad de los alimentos y productos alimenticios para animales.

Para los presente fines, el colostro puede tener un origen bovino, equino o caprino y, preferentemente, el colostro es de origen bovino.

65 En una realización, el colostro está presente a una concentración entre aproximadamente 0,01% y 60% (peso/peso total de la composición).

Preferentemente, el colostro está presente a una concentración comprendida entre aproximadamente 0,1% y 30% y en una realización más preferida entre aproximadamente 0,40 y 250 (peso/peso total de la composición).

- 5 Según una realización de la invención, cuando el colostro está presente en la composición de la invención, puede tener la siguiente composición:

Compuesto	(% p/p total)
carnosina	4-9%
karkade	1-6%
colostro	18-22%

- 10 Según la presente invención, la composición descrita puede ser formuladas para cualquiera de las siguientes vías de administración: entérica, inhalación, transdermal, ocular, nasal, vaginal y uretral.

La administración entérica significa que la absorción de la composición se produce a partir de la cavidad oral completa y el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, incluye, la administración oral, sublingual (o bucal) y rectal.

- 15 En una realización preferida, la presente composición es administrada por vía bucal.

Según la vía de administración prevista, la composición de la invención puede ser formulada en forma de comprimidos, gránulos, polvo, cápsulas, gomitas, supositorios, pastillas, pastillas mucoadhesivas, grajeas, gomas de mascar, bolsitas, óvulos vaginales y supositorios.

- 20 Específicamente, el término genérico "pastillas" debe entenderse que comprende pastillas revestidas, pastillas solubles y dispersables, dispersable por vía oral con una liberación modificada o prologada, o pastillas gastrorresistentes.

- 25 Análogamente, el término genérico "cápsulas" está previsto que se refiera a cápsulas rígidas, blandas, con liberación modificada o prolongada o gastrorresistentes; de modo que el término "granulado" está previsto también para granulados efervescentes, granulados revestidos, granulados con liberación prolongada y gastrorresistentes.

- 30 Además, la composición de la invención puede ser formulada en forma de una formulación líquida en una forma líquida escogida entre el grupo que comprende: una solución, suspensión, emulsión o pulverización.

En este caso, el término "solución" debe ser concebido como una composición para un uso oral (por ejemplo, jarabes y enjuagues bucales).

- 35 Para los fines de preparar una formulación, adecuada, una composición de la invención puede comprender también uno cualquiera de:

- vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s);

- 40 - excipientes farmacéuticamente aceptables escogidos entre el grupo que comprende: un agente gelificante, emulsionantes, emolientes.

- tamponantes, agentes quelantes, conservantes, sabores, edulcorantes, aglutinantes, espesantes y reguladores de la viscosidad.

- 45 Un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser seleccionado entre el grupo que comprende: agua, carbómero, polivinilpirrolidona, gomas que incluyen gomas de xantano, goma guar, goma de tara, pectina, amilopectina, gelatina, almidón, celulosa, derivados de celulosa seleccionados entre el grupo que comprende: hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, glicerina, mucílago de malva, estearato de magnesio, sucralosa, azúcar, aroma, sabores, un tamponante, sorbato de potasio, Montanox 80, benzoato de sodio, cloruro de benzalconio (solución al 50%), agentes quelantes como EDTA de disodio, plasdona, ácido hialurónico, glicerina o Natrosol 250.

- 55 Como es conocido por un experto en la técnica, los carbómeros son polímeros acrílicos reticulados con éteres polialquénlicos y comercialmente conocidos como "carbopol" (por ejemplo, carbopol 934, 980 y 981).

Para los fines de la presente invención, la composición descrita puede comprender un carbómero y/o amilopectina, en una concentración en peso global entre aproximadamente 35% y 45% (peso/peso total de la composición).

- 60 Es útil indicar que para la presente invención "mucoadhesivo comprimido" es entendido como una preparación sólida con adhesión con el fin de que asegure una adherencia a la mucosa oral y que, mediante una disgregación, sus componentes sean liberados de una forma gradual y prolongada.

La relación estequiométrica de carbómero y amilopectina permite tener tiempos variables de disgregación y liberación, según las necesidades de los consumidores.

5 Otros excipientes para una preparación específica de un comprimido mucoadhesivo pueden comprender: D-glucitol, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, sucralosa y un agente para dar sabor.

Más en detalle, los D-glucitol, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, sucralosa y agente para dar sabor pueden estar presentes en las siguientes concentraciones:

10

Compuesto	(% p/ p total)
D-glucitol	25-30%
Hidroxipropilcelulosa	2-7%
Estearato de magnesio	0,5-2,5%
Sucralosa	0,001-0,10%
aroma	0,01-0,20%

En cuanto a la presente invención, la composición descrita es usada para el tratamiento y/o prevención de la xerostomía.

15 Particularmente, la composición puede ser usada en el tratamiento y/o la prevención de xerostomía causada por enfermedades oncológicas.

Alternativamente, la composición puede ser usada para la prevención y/o el tratamiento de xerostomía causada por quimioterapia y/o radioterapia.

20

En particular, la prevención y/o el tratamiento de la xerostomía se puede realizar mediante la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición de la invención.

La xerostomía puede afectar particularmente a la secreción oral.

25

Según una realización preferida, una composición de la invención puede ser administrada de dos a cuatro veces al día, preferentemente cuatro veces al día.

30 En particular, una composición que comprende 5,2% (p/p) de carnosina y karkade 20 (p/p) puede ser administrada de dos veces a cuatro veces, preferentemente cuatro veces al día.

En cuanto a un objeto adicional de la invención, se describe un método para la prevención y/o el tratamiento de pacientes que padecen xerostomía.

35 En particular, la vía de administración, la posología, la dosificación y la etiología de la xerostomía o de una cualquiera de otras disfunciones de la secreción de la mucosa pueden ser una cualquiera de la administración, posología, dosificación y etiología anteriormente descritas.

Ejemplo 1

40

Composición en forma sólida

Se prepara una composición en la forma de un comprimido mucoadhesivo que tiene la siguiente composición:

Compuesto	(% p/p total)	Mg/cps
Carnosina	5,2%	20,80
Hibiscus sabdariffa L. flos (karkade)	2 %	8
Carbómero/amilopectina	30 %	120
D-glucitol	58,65 %	234,60
Hidroxipropilcelulosa	30	12
Estearato de magnesio	1%	4
Sucralosa	0,05 %	0,2
Aroma	0,10%	0,4

45

Ejemplo 2

Resultados

50 A partir de los siguientes resultados, la composición del ejemplo 1 conduce a un aumento significativo del flujo

salival, conduciendo a un aumento del pH en la cavidad oral.

En detalle, se ha realizado un estudio experimental basado en la selección de cinco pacientes sanos no fumadores con una edad entre 40 y 55 años.

5 La totalidad de los cinco sujetos seleccionados mostró una producción salival anotada de menos de 3 g/min que, aunque está dentro del intervalo fisiológico, es un valor inferior al valor promedio (4 g/min).

10 Se siguió un protocolo de recogida de datos basados en la secreción de saliva a intervalos de tiempos predeterminados durante un período de siete días.

Se recogió saliva en tubos esterilizados previamente pesados con diez secreciones sucesivas de una duración de diez segundos cada una después de 50 segundos desde el final de erogación previa.

15 Posteriormente, se determinó gravimétricamente el contenido de saliva y el valor del pH de la saliva se midió por medio de un electrodo.

La Tabla 1 siguiente muestra los días (T0 –T6) y los intervalos de tiempo a los que se llevó a cabo la recogida de saliva.

20 Tabla 1

T0	T1	T2	T3
Erogación: - 11 am	Administración de cuatro comprimidos Erogación: - 9 am - 11 am - 2 pm 5 pm	Administración de cuatro comprimidos Erogación: - 9 am - 11 am - 2 pm 5 pm	Administración de cuatro comprimidos Erogación: 9 am - 11 am - 2 pm 5 pm
T4	T5	T6	
Erogación: - 11 am		Erogación: - 11 am	

25 Basándose en los datos recogidos según el protocolo de la Tabla 1, se realizó un análisis estadístico diseñado para evaluar la eficacia de la composición.

Las Figuras 2 a 6 muestran una representación gráfica de los resultados.

30 En la Figura 2, se ha expresado la distribución de los datos relativos a la producción de saliva en los cinco sujetos sanos a tiempos diferentes, en los que se realizó el tratamiento.

35 En particular, el análisis de dirección única de la varianza (ANOVA) muestra una diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,05$) mientras que en el análisis posterior al ensayo, que se llevó a cabo usando el ensayo de Dunnet, un procedimiento de comparación múltiple, muestra el modo en que el aumento de la salivación en comparación con T0 ($1,55 \pm 1,10$ g/ml) es ya significativo a T2 ($1:13 \pm 2,08$; $p < 0,05$) hasta un aumento adicional en T4 ($2,49 \pm 1,40$, $p < 0,05$), permaneciendo significativo incluso después del cese del tratamiento (T6, $2,41 \pm 1,12$; $p < 0,05$).

40 Seguidamente, se calculó el porcentaje de variación para cada paciente con respecto a la figura de referencia en T0 y que se observa en la Figura 2.

La Figura 3, muestra el modo en que el aumento de la salivación a T2 en comparación T0 es de $62 \pm 64\%$ y $104 \pm 119\%$ respecto a T4.

45 Finalmente, se calculó el aumento de la producción de saliva para cada sujeto individual (Figura 3).

A partir de la Figura 4 se observa que todas las partes se beneficiaron del tratamiento, mostrando un aumento progresivo dependiente del tiempo de la salivación, comparadas a continuación del tratamiento.

Además, se calculó el aumento progresivo del pH en tiempos de observación diferentes para cada sujeto individual

(Figura 5).

La Figura 5 muestra el modo en que aumenta del valor del pH en T2 y T4 en comparación con la referencia en todos los pacientes.

5 Considerando estos datos, se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) que mostró una diferencia significativa ($p < 0,05$) de los valores del pH registrados a tiempos diferentes durante y después del ensayo (figura 5).

10 De hecho, la Figura 6 muestra el modo en que el pH promedio registrado a T0, que ascendía a $6,67 \pm 0,14$, ascendió hasta $6,79 \pm 0,12$ a T2 para aumentar adicionalmente hasta $6,88 \pm 0,10$ a T4.

15 El análisis estadístico mostró que la composición anterior determina, durante el tratamiento, un aumento significativo en la producción de saliva y que permanece sustancialmente constante incluso después de dos días después del tratamiento (T6).

Además, es destacable que la administración de esta composición conduce a un aumento por encima de 100% después de 3 días de tratamiento.

20 Ejemplo 3

Composición en forma sólida

Se prepara una composición en la forma de una pastilla mucoadhesiva que tiene la siguiente composición:

Compuesto	(% p / p total)
Carnosina	6,5 %
Karkade	3,5 %
Carbómero/amilopectina	40 %
D-glucitol	23,85 %
Colostro	20 %
Hidroxipropilcelulosa	4,5 %
Estearato de magnesio	1,5%
Sucralosa	0,005%
Aroma	0,100

25 Ejemplo 4

Composición en forma líquida

30 Se prepara una composición en la forma de un enjuague oral para la boca.

En el caso de una formulación para un enjuague bucal, el vehículo usado es agua desmineralizada.

35 Más en detalle, otros excipientes pueden incluir: tampón de fosfato, sorbato de potasio, Montanox 80, benzoato de sodio, cloruro de benzalconio (solución al 50%), sucralosa, agente para dar sabor para el enjuague bucal, EDTA de disodio, extracto glicólico de manzanilla, pladone y mucílago de malva.

A modo de ejemplo, se recogen las siguientes composiciones de enjuagues bucales:

Compuesto	Composición % (p / peso total)	Un ejemplo de composición % (p / peso total)
Carnosina	4-7%	5,2
Karkade	0,05-4%	2
Tampón de fosfato	40-60%	50,91
Agua desmineralizada	30-40%	37,97
Colostro	0,01-0,5%	0,4
Sorbato de potasio	0,05-0,5%	0,1
Montanox 80	0,05-0,30%	0,15
Benzoato de sodio	0,05-0,5%	0,1
Cloruro de benzalconio (solución 500)	0,01-0,10	0,05
Sucralosa	0,01-0,10	0,05
Aroma para enjuague bucal	0,01-0,10	0,02
EDTA de disodio	0,01-0,05%	0,05
Extracto de manzanilla glicólica	0,01-5%	1

ES 2 961 900 T3

	Composición	Un ejemplo de composición
Plasdone	0,01-5%	1
Mucilago de malva	0,01-05%	1

Ejemplo 5

Composición en la forma de pulverización oral

5

Para la preparación de la composición, se usó agua desmineralizada como vehículo.

Para dichos fines, los excipientes pueden incluir: sorbato de potasio, benzoato de sodio, sucralosa, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico y glicerina vegetal

10

A modo de ejemplo, se exponen las siguientes composiciones de pulverizaciones orales:

Compuesto	Composición % (p /peso total)	Un ejemplo de composición % (p /peso total)
Carnosina	4-7	5,2
Karkade	0,05-4	2
Agua desmineralizada	40-80	74,45
Sorbato de potasio	0,05-0,5	0,1
Colostro	0,01-3	1,8
Benzoato de sodio	0,05-05	0,1
Sucralosa	0,01-0,1	0,05
Polivinilpirrolidona	0,05-0,5	1
Ácido hialurónico	0,01-0,5	0,3
Glicerina vegetal	5-20	15

Ejemplo 6 (no es de la invención)

15

Composición en la forma de un gel

Para la preparación de la composición, se usa agua como vehículo

20 En detalle, los excipientes pueden comprender: Natrosol 250, sorbato de potasio, benzoato de sodio y glicerina vegetal.

En el siguiente ejemplo de composición, se usa un extracto vegetal adicional como, por ejemplo, extracto de caléndula.

25

A modo de ejemplo, se recogen las siguientes composiciones de geles:

Compuesto	Composición % (p /peso total)	Un ejemplo de composición % (p /peso total)
Carnosina	4-7	5,2
Karkade	0,05-4	2,0
Natrosol 250	0,05-2	2,0
Sorbato de potasio	0,05-0,5	0,1
Colostro	0,05-5	0,4
Benzoato de sodio	0,05-0,5	0,1
Agua desmineralizada	70-90	82,2
Glicerina vegetal	4-8	5,0
Caléndula	0,05-5	3

Ejemplo 7 (no es de la invención)

30

Composición vaginal

Lo que sigue es un ejemplo de una composición vaginal preparada según la invención.

35

Compuesto	% (p/peso total)
Fase 1	
Agua desmineralizada	92,050
L-carnosina	0,730
Ácido láctico 90%	0,650
Euxyl K701	1
Xiloglucano de <i>Tamarindus indica</i>	1,5
Goma de xantano EP-USP (Satiaxane UOX911)	0,9
Fase 2	
Agua desmineralizada	3
L-carnosina	0,170

Ejemplo 8

Resultados

5

Se llevaron a cabo experimentos con el fin de ensayar la actividad de las composiciones de la invención para pacientes que padecen xerostomía.

10

Los ensayos se realizaron mediante la administración de la composición del ejemplo 1 y según el mismo protocolo.

Los resultados se recogen en las Figuras 7 y 8.

Se confirmó que la invención descrita consigue los fines buscados.

15

De forma interesante, cuando los resultados se comparan con los del ejemplo 2, se puede observar que la sensación de boca seca es mejorada tanto en sujetos sanos como en sujetos que padecen xerostomía.

20

Es de destacar que la composición especial de la presente invención permite el aumento sinérgico de las secreciones humorales que conduce a un aumento del flujo salival, favoreciendo la integridad de la mucosa oral y, al mismo tiempo, mostrando actividad antimicrobiana.

25

Los expertos en la técnica serán capaces de hacer modificaciones o adaptaciones de la presente invención sin apartarse en modo alguno del alcance de las reivindicaciones que se exponen a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende carnosina o uno cualquiera de: anserina (N-β-alanil-1-metilhistidina), belenina (N-β-alanil-3-metilhistidina), homocarnosina (N-4-aminobutil-histidina), N-acetil-carnosina, carcinina (β-alanilhistamina), Gly-His y carnosinamida y un ácido orgánico seleccionado entre el grupo que comprende: ácido ascórbico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido acético, ácido tartárico y de modo que la carnosina está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01-40% (peso/peso total de la composición) para ser usada en el tratamiento y/o la prevención de xerostomía aumentando el flujo salival.
2. La composición para ser usada según la reivindicación anterior, en la que la carnosina o una cualquiera de: anserina (N-β-alanil-1-metilhistidina), belenina (N-β-alanil-3-metilhistidina), homocarnosina (N-4-aminobutilhistidina), N-acetilcarnosina, carcinina (β-alanilhistamina), Gly-His y carnosinamida, está en la forma libre o está complejada con metales o iones metálicos seleccionados entre el grupo que comprende: Cu²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cd²⁺ y Zn²⁺, Fe²⁺.
3. La composición para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la carnosina o una cualquiera de anserina (N-β-alanil-1-metilhistidina), balenina (N-β-alanil-3-metilhistidina), homocarnosina (N-4-aminobutilhistidina), N-acetil-carnosina, carcinina (β-alanilhistamina), Gly-His y carnosinamida está presente en una cantidad entre aproximadamente 2-20% (peso/peso total de la composición) y, más preferentemente, en una cantidad entre aproximadamente 4-10% (peso/peso total de la composición).
4. La composición para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente polifenoles y/o antocianinas y/o fitoesteroles y/o flavonoides.
5. La composición para ser usada según la reivindicación anterior, en la que dichas unas o más antocianinas y/o fitoesteroles y/o flavonoides están comprendidas en un extracto vegetal de *Hibiscus sabdariffa L. flos*.
6. La composición para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un extracto vegetal o una mezcla de extractos vegetales.
7. La composición para ser usada según la reivindicación anterior, en la que dicho extracto vegetal se selecciona entre el grupo que comprende: el extracto de *Hibiscus sabdariffa*, *Matricaria chamomilla* (extracto glicólico de manzanilla), *Tamarindus indica* (xiloglucano de *Tamarindus indica*), *Calendula arvensis*.
8. La composición para ser usada según la reivindicación 6 o 7, en la que el extracto vegetal de *Hibiscus sabdariffa L. flos* está comprendido en una cantidad, preferentemente, de aproximadamente 0,05-20% (peso/peso total de la composición) y, más preferentemente, entre aproximadamente 1-10% (peso/peso total de la composición).
9. La composición para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 6 a 8, que comprende adicionalmente colostro en una concentración de aproximadamente 0,01-60%, preferentemente de aproximadamente 0,1-30% y, más preferentemente, de aproximadamente 0,4-25% (peso/peso total de la composición).
10. La composición para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en una forma seleccionada entre el grupo que comprende: comprimidos, granulados, polvo, cápsulas, bolitas, pastillas, pastillas mucoadhesivas, grajeas, gomas de mascar, bolsitas, solución, suspensión, emulsión, pulverización, jarabes, enjuagues bucales o solución para una aplicación tópica.
11. La composición para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. La composición para ser usada según la reivindicación anterior, en la que el vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el grupo que comprende: agua, carbómero, polivinilpirrolidona, gomas que incluyen goma de xantano, goma guar, goma de tara, pectina, amilopectina, gelatina, almidón, celulosa, derivados de celulosa seleccionados entre el grupo que comprende: hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, glicerina, mucílago de malva, estearato de magnesio, sucralosa, azúcar, aroma, agentes para dar sabor, un tamponante, sorbato de potasio, Montanox 80, benzoato de sodio, cloruro de benzalconio (solución al 50%), agentes quelantes como EDTA de disodio, plasdone, ácido hialurónico, glicerina o Natrosol 250.
13. La composición para ser usada según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha xerostomía está causada por patologías oncológicas, por quimioterapia y/o radioterapia.

Fig. 1

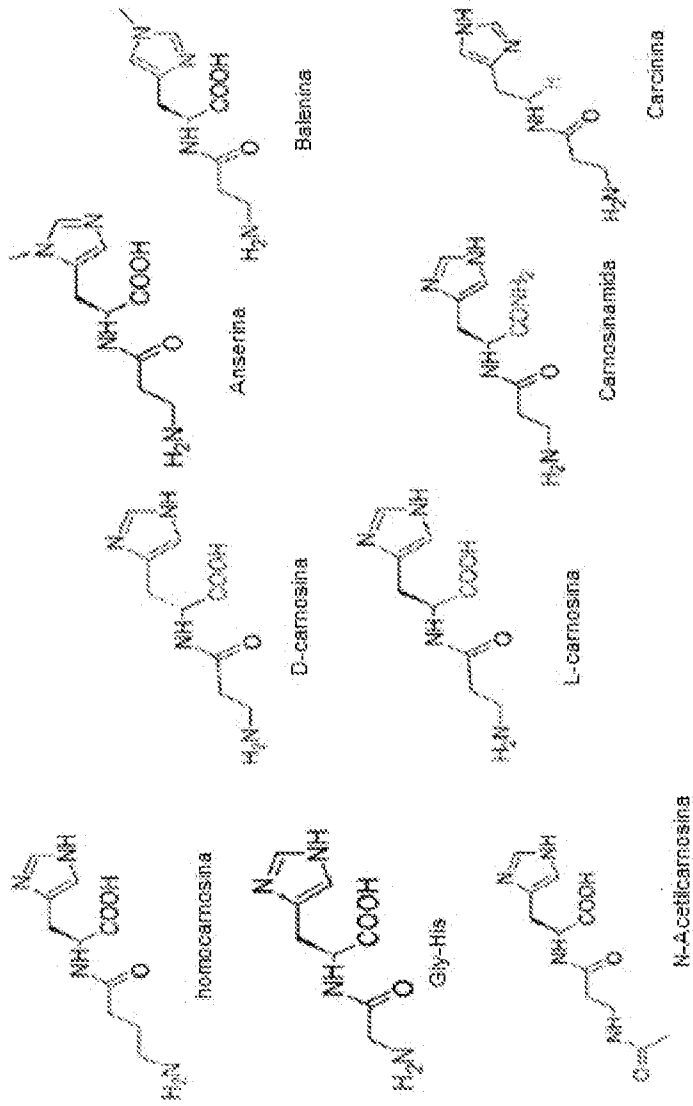


Fig. 2

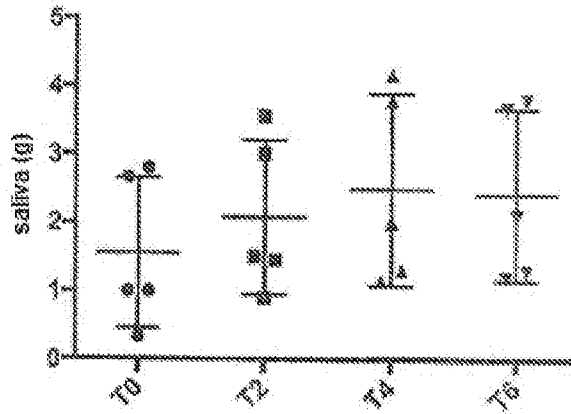


Fig. 3

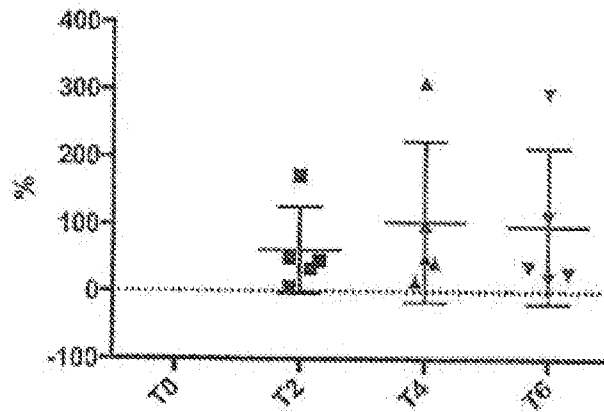


Fig. 4

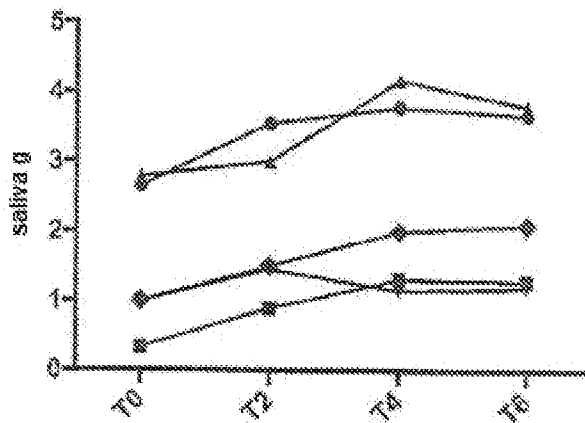


Fig. 5

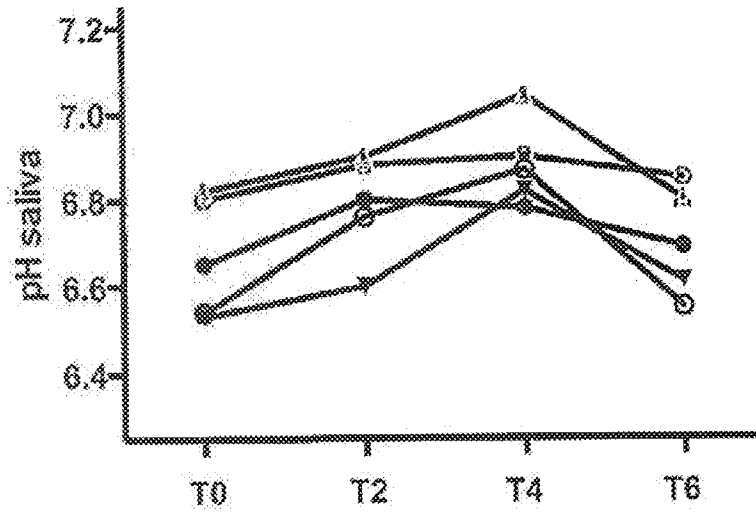


Fig. 6

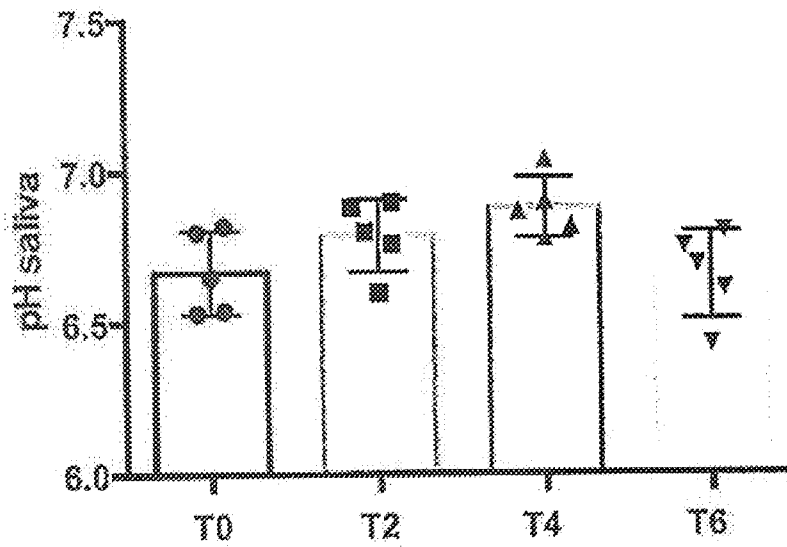


Fig. 7

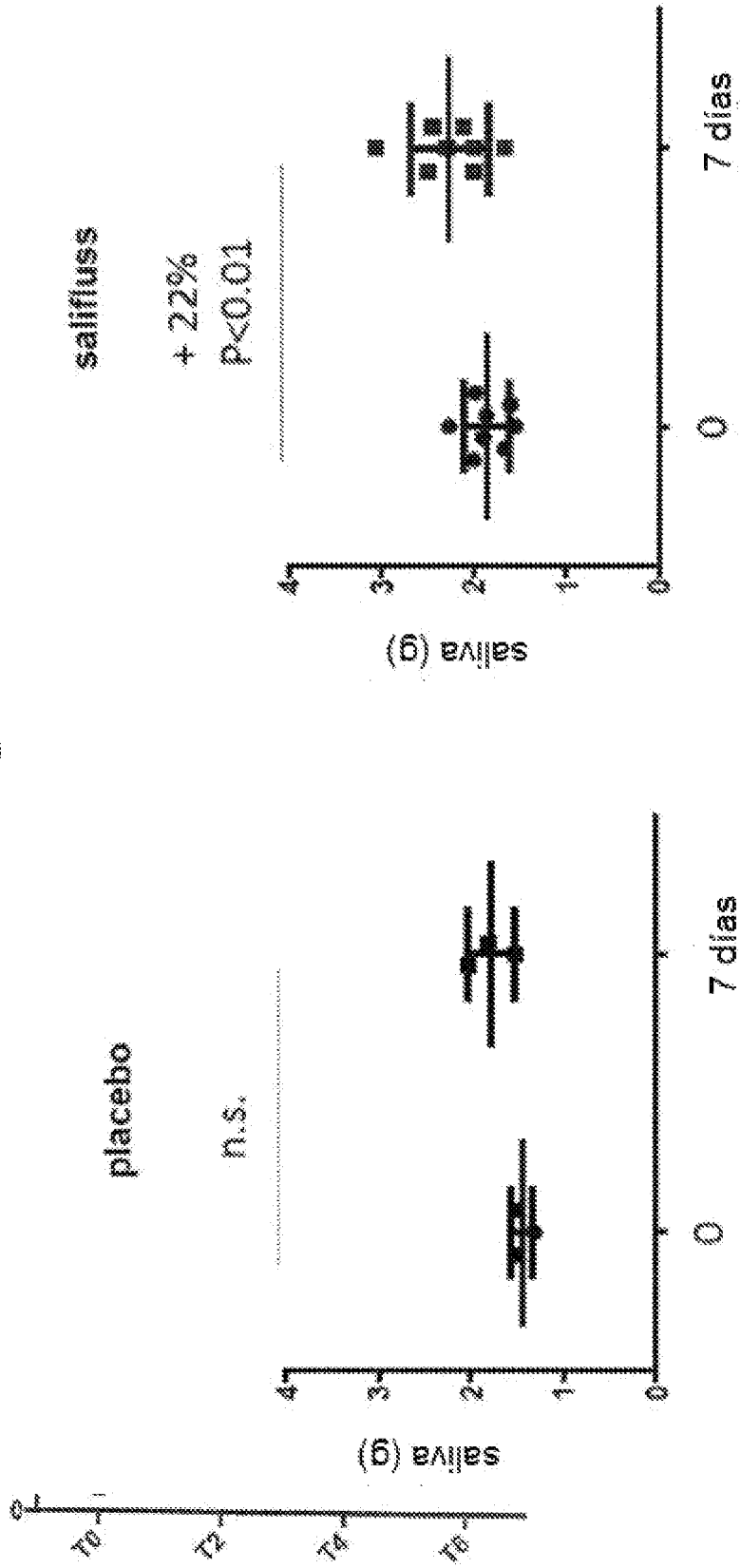


Fig. 8

