

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-504109

(P2005-504109A)

(43) 公表日 平成17年2月10日(2005.2.10)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 7/16	A 6 1 K 7/16	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C 0 8 3
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/02	A 6 1 K 31/02	4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/047	A 6 1 K 31/047	4 C 2 0 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-532032 (P2003-532032)	(71) 出願人	501140360
(86) (22) 出願日	平成14年9月19日 (2002. 9. 19)		レイサー ソシエタッド アノニマ
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月25日 (2004. 3. 25)		スペイン国 エー08025 バルセロナ
(86) 国際出願番号	PCT/ES2002/000443		カレ セルデニャ 350
(87) 国際公開番号	W02003/028699	(74) 代理人	100069556
(87) 国際公開日	平成15年4月10日 (2003. 4. 10)		弁理士 江崎 光史
(31) 優先権主張番号	P200102178	(74) 代理人	100092244
(32) 優先日	平成13年9月28日 (2001. 9. 28)		弁理士 三原 恒男
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)	(74) 代理人	100093919
			弁理士 奥村 義道
		(74) 代理人	100111486
			弁理士 鍛冶澤 實
		(72) 発明者	リファ・ピニョール・アナ
			スペイン国、マルトレル、カレ・アンヘル
			・ギメラ、8
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口内乾燥症の軽減および関連疾病の治療のための組成物

(57) 【要約】

【課題】 “ドライ・マウス” を患う患者に対してその程度を相当に軽減する可能性をもたらしそして内在する症状およびこれらの症状に起因する疾病を同時に治療することができる、口内乾燥症の軽減および関連疾病の治療のための液体組成物の提供。

【解決手段】 これは、 a) 塩化ナトリウム、塩化カリウム、重炭酸ナトリウム、一塩基性燐酸カリウムおよび二塩基性燐酸カリウムよりなる群から選択される 1 種類以上の塩類唾液代用剤 ; b) クエン酸またはそのアルカリ金属塩およびマレイン酸またはそのアルカリ金属塩よりなる群から選択される 1 種類以上の唾液生成刺激剤 ; c) トリクロサン、クロルヘキシジンおよびそれらの塩、ベンザルコニウムおよびその塩、およびセチルピリジン塩酸塩よりなる群から選択される 1 種類以上の防腐薬、 d) フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウムおよびキシリトールよりなる群から選択される 1 種類以上の抗う食性剤、 e) ビタミン E 酢酸塩、パンテノール、グリシリジン酸ジカリウムおよびアロエベラ抽出物よりなる群から選択される 1 種類以上の口腔粘膜保護剤および f) 水、および / またはヒトが摂取できるポリオール類よりなる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

口内乾燥症の軽減および関連疾病の治療のための液体組成物において、a) 塩化ナトリウム、塩化カリウム、重炭酸ナトリウム、一塩基性燐酸カリウムおよび二塩基性燐酸カリウムよりなる群から選択される 1 種類以上の塩類唾液代用剤；

b) クエン酸またはそのアルカリ金属塩およびマレイン酸またはそのアルカリ金属塩よりなる群から選択される 1 種類以上の唾液生成刺激剤；

c) トリクロサン、クロルヘキシジンおよびそれらの塩、ベンザルコニウムおよびその塩、およびセチルピリジン塩酸塩よりなる群から選択される 1 種類以上の防腐薬、

d) フッ化ナトリウム、モノフルオロ燐酸ナトリウムおよびキシリトールよりなる群から選択される 1 種類以上の抗う食性剤、

e) ビタミン E 酢酸塩、パンテノール、グリシリジン酸ジカリウムおよびアロエベラ抽出物よりなる群から選択される 1 種類以上の口腔粘膜保護剤および

f) 水、および / またはヒトが摂取できるポリオール類

よりなることを特徴とする、上記液体組成物。

【請求項 2】

塩化ナトリウム、塩化カリウム、一塩基性燐酸カリウムおよび二塩基性燐酸カリウムの合計量が、液体の場合には組成物の総容量を基準としてそしてペーストの場合にはその総重量を基準として 0.2% ~ 1.0% でありそして重炭酸カリウムが存在する場合にはその量が組成物の総重量 / 容量の 1% ~ 3% である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

防腐薬のトリクロサンを含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

液体の場合に組成物の総容量を基準としてそしてペーストの場合にはその総重量を基準として 0.1% ~ 1.0% の防腐薬を含有する、請求項 1 または 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

液体の場合に組成物の総容量を基準としてそしてペーストの場合にはその総重量を基準として 0.1% ~ 0.3% の選択された唾液生成刺激剤総量を含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

液体の場合に組成物の総容量を基準としてそしてペーストの場合にはその総重量を基準として 0.5% ~ 2.0% の選択された抗う食性剤総量を含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

液体の場合に組成物の総容量を基準としてそしてペーストの場合にはその総重量を基準として 1% ~ 10% のキシリトールを含有する、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

液体の場合に組成物の総容量を基準としてそしてペーストの場合にはその総重量を基準として 0.2% ~ 2.0% の選択された口腔粘膜保護剤総量を含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

固体の状態の純粋な濃厚生成物として表して組成物の総重量 / 容量を基準として 0.01% ~ 0.5% の割合でアロエベラ抽出物を含有する、請求項 1 または 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

組成物が含そう薬である請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 11】

組成物が噴霧器によって投与するのに適する噴霧液である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 12】

組成物が経口用ゲルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

ポリカルボフィルポリマーとカルボメルとのブレンドを含有する、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

組成物が練り歯磨きである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の組成物。

【請求項 15】

ノニオン性および/または両性界面活性剤を含有しているが、アニオン性界面活性剤を含有していない、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

重炭酸ナトリウムを含有する、請求項 14 または 15 に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、口内乾燥症、すなわち“ドライ・マウス(dry mouth)”の条件のもとで引き起こされる疾病の治療にも同時に有用である該口内乾燥症を軽減するための新規の組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

口内乾燥、即ち“ドライ・マウス(dry mouth)”は唾液腺の活動の低下によって引き起こされる、症状の発生である。唾液の生成の減少はこの条件に患う患者に、食事、会話、咀嚼等を困難にする原因である。あまり急性でない場合でも、ドライ・マウスの感覚は非常に不愉快である。

20

【0003】

口腔乾燥症は、シェーグレン病が最も熟知されているものであるが色々な種類の症状を伴い得るか、または外因性原因、例えばタバコおよびアルコールの摂取、幾種類かの薬品、例えば抗うつ剤または利尿剤の副作用のために、特に複合薬剤療法を受けている個人において起こり得るし、または癌患者における放射線療法および化学療法のために起こり得る。

【0004】

年配の個人においては口腔乾燥は普及した症状であり、そして幾人かの著者は、55才以上の人のドライ・マウスの発生が40%程度あり得ると見なしている。

30

【0005】

更に唾液分泌作用の減少は、一般に歯肉炎、空洞形成および口腔潰瘍を含めた関連疾病を引き起す。

【0006】

特に口腔乾燥を軽減する調合剤に言及する多くの特許および特許出願には以下のものがある：

米国特許 4,088,788 号明細書には有機酸とサッカリンとの組合せを含有する唾液分泌を刺激するチューインガムが開示されている。

【0007】

米国特許第 4,820,506 号明細書には、クエン酸、燐酸カルシウムおよび食品品質の甘味料、特にアスパルタムを含有するエーロゾールスプレー状態で付与した液体組成物が開示されている。

40

【0008】

ヨーロッパ特許(B1)第 396,634 号明細書には、唾液生成を刺激するための主要成分として、クエン酸の代わりにアジピン酸を含有するチューインガムが開示されている。

【0009】

ヨーロッパ特許(B1)第 413,427 号明細書には、食品品質の酸の不存在下に口腔乾燥の治療にキシリトールを特別に用いることが開示されている。開示された食用組成物

50

は概ねチューインガムである。

【0010】

ヨーロッパ特許(B1)第613, 684号明細書には、口腔乾燥の治療のための、潤滑性ポリマーとしてポリエチレンオキサイド、クエン酸、鉱物性塩源およびフッ化物源を含有する固体状物質、即ちタブレットまたはチューインガムが開示されている。

【0011】

米国特許第5, 541, 165号明細書には、グリセリン、ガム、例えばキサンタンを含有し、クエン酸またはクエン酸塩および炭酸塩をベースとする緩衝系をも含む唾液代替組成物が開示されている。

【0012】

米国特許第5, 510, 122号明細書には、クロルヘキシジンの様な殺菌剤または電離放射線で外因的に処理されている天然の完全唾液組成物が開示されている。

【0013】

米国特許第6, 159, 459号明細書には、 β -グルカンポリマーをベースとする口腔乾燥を治療するために特別な有用性を持つ経口潤滑剤が開示されている。

【0014】

ヨーロッパ特許出願公開(A2)第745, 385号明細書には、クエン酸またはマレイン酸の様な食用有機酸および燐酸塩の状態のカルシウムイオン源を含有する“ドライ・マウス”を軽減する湿潤性組成物が開示されている。

【0015】

国際特許出願公開第99 44, 573号明細書には、水を吸収することができる藻類成分および比較的低い溶解性のペクチンの豊富な成分を含有する唾液生成を増やすことのできるタブレットを開示している。

【0016】

上に示した通り、これらの条件を完全には解決していないことが明らかな、“ドライ・マウス”低減問題を解決するための非常に沢山の提案がなされて来た。

【0017】

全面的に、即ち口腔乾燥によって引き起こされる疾病、即ち歯肉炎、空洞形成および口腔潰瘍の出現の特別な治療を考慮することによって問題を処理する解決法はない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

それ故に“ドライ・マウス”を患う患者に対してそれを相当の程度で軽減する可能性を提供しそして内在する症状およびこれらの症状に起因する疾病を同時に治療することができる、上記の治療に交代し得る治療が未だ必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明の対象は、唾液生成刺激剤、唾液代替物質、防腐薬、抗う食性剤、および口腔乾燥または“ドライ・マウス”の症状並びにこの状態と関連する疾病、特に歯肉炎、空洞形成および口腔潰瘍の出現を軽減する経口粘膜保護剤を含有する流動性、液体またはペースト状組成物で構成されている。

【0020】

本発明で意図する組成物は、

- a) 塩化ナトリウム、塩化カリウム、重炭酸ナトリウム、一塩基性燐酸カリウムおよび二塩基性燐酸カリウムよりなる群から選択される1種類以上の塩類唾液代用剤；
- b) クエン酸またはそのアルカリ金属塩およびマレイン酸またはそのアルカリ金属塩よりなる群から選択される1種類以上の唾液生成刺激剤；
- c) トリクロサン、クロルヘキシジンおよびそれらの塩、ベンザルコニウムおよびその塩、およびセチルピリジン塩酸塩よりなる群から選択される1種類以上の防腐薬、
- d) フッ化ナトリウム、モノフルオロ燐酸ナトリウムおよびキシリトールよりなる群から

10

20

30

40

50

選択される 1 種類状の抗う食性剤、

e) ビタミン E 酢酸塩、パンテノール、グリシリジン酸ジカリウムおよびアロエベラ抽出物よりなる群から選択される 1 種類以上の口腔粘膜保護剤および

f) 水、および / またはヒトが摂取できるポリオール類

よりなることを特徴とする、液体またはペースト状流動体である。

【0021】

本発明で意図する組成物は、局所的用途のためのものであり、口内洗浄剤、噴霧液、経口用ゲルおよび練り歯磨きの状態で、これらの局所用形態のために使用される当業者の熟知する慣用の成分とで調製することができる。

【0022】

上記の塩類唾液代替物は天然の唾液中に見られ、歯のエナメル質の再鉱物化を促進する緩衝およびキレート化作用を補助的に生じさせ、そして空洞の成長を促進させる酸性領域に唾液 pH が入らないように保護する。

【0023】

好ましくは本発明で意図する組成物においては塩化ナトリウム、塩化カリウム、一塩基性リン酸カリウムおよび二塩基性リン酸カリウムの合計量が、液体の場合には組成物の総容量を基準としてそしてペーストの場合にはその総重量を基準として 0.2% ~ 1.0% でありそして重炭酸カリウムが存在する場合にはその量が組成物の総重量 / 容量の 1% ~ 3% である (以下においては、“重量 / 容量” と称する)。重炭酸ナトリウムが存在する場合には、それは好ましくは組成物の総重量 / 容量を基準として 1% ~ 3% である。

【0024】

選択された防腐薬の内でも有利な防腐薬はトリクロサンである。このものは炎症の原因になる病原性微生物に対して防腐活性を有する公知の抗菌剤であり、最近ではガム組織の炎症を減少させることも実証されている。

【0025】

好ましくは本発明の組成物中に含まれる口内洗浄剤の濃度はその総重量 / 容量を基準として 0.1% ~ 1.0% の防腐薬を含有する。

【0026】

クエン酸またはマレイン酸は脱塩化の原因になる pH の低下のために歯のエナメル質に悪い作用をするにもかかわらず、これらは唾液分泌を直接的に刺激する。結果として、後記の酸を唾液生成を刺激する意味で効能を失うことなしに pH が過度に低下するのを防止するアルカリ塩と一緒に調合することも有利である。

【0027】

本発明で意図する組成物はその総重量 / 容量を基準として、選択された唾液生成刺激剤を総量で好ましくは 0.1% ~ 0.3% 含有する。

【0028】

弗素化合物、例えばフッ化ナトリウム (NaF) および一フッ化リン酸ナトリウム (NaMFP としても知られている) の抗う食作用は周知である。

【0029】

本発明で意図する組成物は、その総重量 / 容量を基準として、0.5 ~ 2.0% の選択された弗素化合物総量を含有する。

【0030】

キシリトールは酸性媒体中であらう食性細菌によって発酵しない天然糖であり、それ故にう食作用がない。更に、それ自身が實際上、抗う食作用を有しており、口内に存在するある種の菌類の成長を抑制しそして病巣から唾液へのヒドロキシアパタイトの移動を妨害することによってエナメル質の脱塩化をも低減させる。

【0031】

本発明の意図する組成物は、その総重量 / 容量を基準として 1% ~ 10% のキシリトールを含有している。

【0032】

10

20

30

40

50

酸性度を低下させるその緩衝的役割のために、重炭酸塩が坑う食作用にも寄与する。

【0033】

口腔粘膜、特に歯肉粘膜のための保護剤の内では、本発明の目的のために以下のものが選択される：

- ビタミンE - アセテートは血液循環を向上させ、そしてプロスタグランジンの生物合成を抑制することができるので、炎症を抑制する。それ故にガム質炎症および出血は、ビタミンE - アセテートが毎日の口腔衛生に使用される場合には減少する。更にビタミンEでの一般的な処置は口腔の傷を治すのを早める。
- パンテノールは感作または刺激の理由もなしに表皮の刺激によって治癒プロセスを促進するパントテン酸誘導体である。
- アロエベラの抽出液は、炎症を抑制し、傷の治癒性を高めるという実証された薬効を持つ天然生成物である。
- グリシリジン酸ジカリウムはスペインカンゾウ (*Glycyrrhiza glabra*) の根から抽出されるトリテルペンのヘテロサイド (triterpenic heteroside) の二ナトリウム塩であり、消炎剤および治癒機能を有し、一般的な上皮の条件を改善しそして炎症を低減しそして止血する。更にグリシリジン酸ジカリウムは、歯苔の形成を抑制する幾つかの能力と共に、甘味料および界面活性剤の性質を有する。

10

【0034】

好ましくは、選択された粘膜保護剤の総量は本発明で意図する組成物の総重量 / 容量を基準として、純粋生成物として計算して0.2% ~ 2.0%である。

20

【0035】

本発明で意図する組成物は特に好ましくは、組成物の総重量 / 容量を基準として、固体状態の純粋生成物で表して0.01 ~ 0.5%の割合でアロエベラ抽出物を含む。

【0036】

本発明で意図する組成物は、水および / またはヒトが消費するのを許容し得るポリオール類、その中にはグリセリン、ソルビトールおよび / またはプロピレングリコール、並びに経口用液体組成物において慣用される非本質的な成分を用いて完成される。

【0037】

上述した通り本発明の完成された組成物は口内洗浄液、噴霧液、経口用ゲルおよび練り歯磨きの状態の中に存在している。

30

【0038】

当業者に知られている様に、口内洗浄液は口内を洗浄するための、熟知された慣用の調製物である水溶液または水 - アルコール溶液である。水の他に、ポリヒドロキシ化合物、例えばグリセリンまたはグリコール (例えばプロピレングリコール、非イオン性界面活性剤等) および外観を向上させるための他の添加物、フレーバー、および保存剤も含有していてもよい。

【0039】

噴霧液は口内洗浄液と同じかまたは類似する組成物であるが、湿めらせるのに必要でそして濯ぐ必要なしに口内を保護する投与量を慣用の適用のための噴霧ビン中で調合される。

【0040】

経口用ゲルは組成物をゲル化させるポリマーを含むし、口腔に直接的に適切に適用することのできる。このポリマーの関係では、本発明の目的のためにポリカルボフィルおよびカルボメルの様な一般的に知られたポリマーの組合せを使用するのが有利である。何故ならばこれらは極端な温度条件のもとで非常に長時間の間ゲル構造を安定な状態に保つからである。ゲルは天然の非う食性甘味料、例えばソルビトールを多量に含有していてもよい。

40

【0041】

練り歯磨きの配合は当業者に熟知されている。本発明で意図する練り歯磨き組成物においては、非イオン性界面活性剤 (例えば糖類との脂肪酸エステル) または両性界面活性剤 (例えばヤシ油脂から誘導されるペタイン類) を使用するのが有利である。何故ならばアニオン性界面活性剤は、口腔乾燥症の場合にはガム質の繊細な上皮組織に悪い影響を示すか

50

らである。練り歯磨きの場合には口内酸度を中和するために重炭酸ナトリウムを用いるのが特に有利である。

【0042】

更に練り歯磨きは増粘剤、例えばキサンタンガム、研磨性シリカ充填剤および他の補助剤を、練り歯磨き工業において通常使用されるものの他に含有していてもよい。

【0043】

本発明で意図する組成物は当業者に熟知される慣用の混合技術によって製造されそして口腔乾燥症に患う患者に対して殆ど効果的な低減をもたらし、他方、この種の患者においては空洞、歯肉炎、および粘膜の単発的炎症(canker sores)の発生を低下させる。

【0044】

以下の実施例は本発明を当業者に更に詳細に説明するが、本発明をこれらに限定するものではない。

【実施例1】

【0045】

口内洗浄液および噴霧液の形態の組成物

各成分を混合溶解することによって口内洗浄液を以下の組成を用いて製造する。各成分の百分率的含有量は、組成物の総容積を基準とする：

a) 塩類唾液代替物 (saline saliva)

塩化ナトリウム 0 . 0 9

塩化カリウム 0 . 0 6

リン酸二カリウム 0 . 0 8

リン酸一カリウム 0 . 0 3

b) 唾液生成のための刺激剤

クエン酸 0 . 0 5

マレイン酸 0 . 0 4

クエン酸ナトリウム 0 . 1 0

c) 防腐薬

トリクロサン 0 . 1 5

d) 抗う食性剤

フッ化ナトリウム 0 . 1 0

モノフルオロリン酸ナトリウム 0 . 8 0

キシリトール 8 . 0 0

e) 口内粘膜保護剤

バルバドスアロエおよびキューラソアロエ粉末 2 0 0 : 1 0 . 0 5

グリシリジン酸ジカリウム 0 . 0 3

パンテノール 0 . 2 0

トコフェロールアセテート (ビタミン E) 0 . 2 0

f) 配合物の他の成分

グリセリン 5 . 0 0

E D T A 二ナトリウム 0 . 0 3

プロピレングリコール 7 . 0 0

非イオン性界面活性としての水素化ひまし油 P E G - 4 0 2 . 0 0

(市販名：CREMOPHOR RH-40)

保存剤 < 1 . 0 0

着色剤、風味 < 0 . 1 0

精製水 加えて 1 0 0 . 0 0 m L と なる 量

生成物の物理的および化学的性質：

直接的 pH : 5 . 5 ± 0 . 3

2 0 での密度 : 1 . 0 5 7 m g / m L .

【実施例2】

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

口内用ゲルの形態の組成物

各成分を混合することによって口内用ゲルを以下の組成を用いて製造する。各成分の百分率的含有量は、組成物の総容積を基準とする：

a) 塩類唾液代替物

塩化ナトリウム	0 . 0 9
塩化カリウム	0 . 0 6
磷酸二カリウム	0 . 0 8
磷酸一カリウム	0 . 0 3

10

b) 唾液生成のための刺激剤

クエン酸	0 . 0 5
マレイン酸	0 . 0 5
クエン酸ナトリウム	0 . 0 5

c) 防腐薬

トリクロサン	0 . 1 5
--------	---------

d) 抗う食性剤

フッ化ナトリウム	0 . 0 6
モノフルオロリン酸ナトリウム	0 . 1 6
キシリトール	8 . 0 0

e) 口内粘膜保護剤

バルバドスアロエおよびキューラソアロエ粉末 2 0 0 : 1	0 . 1 0
グリシリジン酸ジカリウム	0 . 1 0
パンテノール	0 . 2 0
トジフェロールアセテート (ビタミン E)	0 . 2 0

20

f) 配合物の他の成分

ポリカルボフィル (市販名 : NOVEON AA-1)	1 . 0 0
カルボマー (市販名 : CARBOPOL 980-NF)	1 . 0 0
E D T A 二ナトリウム	0 . 2 0
水酸化ナトリウム (4 0 % 濃度)	1 . 0 0
プロピレングリコール	7 . 0 0
非イオン性界面活性としての水素化ひまし油 P E G - 4 0 (市販名 : CREMOPHOR RH-40)	2 . 5 0

30

ソルビトール	4 5 . 0 0
--------	-----------

保存剤	< 1 . 0 0
-----	-----------

着色剤、風味	< 0 . 1 0
--------	-----------

精製水 加えて 1 0 0 . 0 0 m L とする量

生成物の物理的および化学的性質：

直接的 pH : 5 . 5 ± 0 . 3

2 0 での密度 : 1 . 1 9 5 g / m L 。

【 実施例 3 】

40

【 0 0 4 7 】

練り歯磨きの形態の組成物

各成分を混合することによって口内洗浄液を以下の組成を用いて製造する。各成分の百分率的含有量は、組成物の総容積を基準とする：

a) 塩類唾液代替物

塩化ナトリウム	0 . 0 9
塩化カリウム	0 . 0 6
磷酸二カリウム	0 . 0 8
磷酸一カリウム	0 . 0 3
重炭酸ナトリウム	2 . 0 0

50

b) 唾液生成のための刺激剤		
クエン酸ナトリウム	0.20	
c) 防腐薬		
トリクロサン	0.30	
d) 抗う食性剤		
フッ化ナトリウム	0.32	
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.80	
キシリトール	2.00	
e) 口内粘膜保護剤		
バルバドスアロエおよびキューラソアロエ粉末 200 : 1	0.05	10
グリシリジン酸ジカリウム	0.15	
パンテノール	0.20	
トコフェロールアセテート (ビタミン E)	0.20	
f) 配合物の他の成分		
キサントガム	0.80	
グリセリン	12.00	
ソルビトール	35.00	
ジメチコン (市販名 : SILICEX SH 液体)	1.00	
サッカリン - ナトリウム	0.15	
プロピレングリコール 400	2.00	20
シリカ (1) (市販名 : SORBOSIL TC-15)	11.00	
シリカ (2) (市販名 : SORBOSIL AC-39)	6.00	
二酸化チタン	1.50	
非イオン性界面活性としての蔗糖ラウレート (市販名 : SISTERNA LC-70)	2.00	
両性界面活性剤としてのココアミドプロピルベタイン (市販名 : TEGO BETAINE ZF)	2.50	
保存剤	< 0.40	
精製水	加えて 100.00 mL となる量	
生成物の物理的および化学的性質 :		
pH (10%) :	8.8 ± 0.3	30
20 での比重 :	1.33 g / mL ± 0.20 g / mL	
20 での動粘度 :	D 100 : 4500 Pa . s ± 500 m Pa . s .	

【国際公開パンフレット】

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional(43) Fecha de publicación internacional
10 de Abril de 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/028699 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 9/00,
31/047, 31/194, 33/10, 33/16, 35/78, A01N 25/06(74) Mandatario: SUGRAÑES MOLINE, Pedro: Calle
Provenza, 304, E-08008 Barcelona (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00443

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TL, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(22) Fecha de presentación internacional:
19 de Septiembre de 2002 (19.09.2002)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200102178
28 de Septiembre de 2001 (28.09.2001) ES(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); patente
europea (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RI, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PL, SE, SK, TR),
patente OAPI (BF, BI, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
LACER, S.A. [ES/US]; Calle Cerdeña, 350, E-08025
Barcelona (ES).Publicada:
— con informe de búsqueda internacional(72) Inventores: e
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): RIFA
PINOL, Ana [ES/ES]; Calle Angel Guimerá, 8, E-08760
Martorell (ES); MATA MOLINER, Montserrat [ES/ES];
Calle Tinent Coronel Sagués, 21, E-08770 Sant Sadurni
D'Anoia (ES).Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.(54) Title: COMPOSITIONS USED TO ALLEVIATE XEROSTOMIA AND TO TREAT DISORDERS ASSOCIATED WITH
SAME(54) Título: COMPOSICIONES PARA EL ALIVIO DE LA XEROSTOMIA Y EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS
ASOCIADOS CON LA MISMA(57) Abstract: The invention relates to novel fluid compositions that are used to alleviate xerostomia and to treat disorders associated
with same. The inventive compositions contain: a) saliva substitute saline components which are selected from among sodium
chloride, potassium chloride, sodium bicarbonate, monobasic potassium phosphate and dibasic potassium phosphate; b) components
that stimulate saliva formation which are selected from among citric acid or the alkaline metal salts thereof and malic acid or the
alkaline metal salts thereof; c) oral antiseptic agents which are selected from among triclosan, chlorhexidine and the salts thereof,
benzalkonium and the salts thereof and cetylpyridinium chloride; d) anti-cavity components which are selected from among sodium
fluoride, sodium monofluorophosphate and xylitol; and e) components that protect the oral mucous membranes which are selected
from: among vitamin E acetate, panthenol, dipotassium glycyrrhizinate and Aloe vera extracts. The aforementioned compositions
take the form of mouthwashes, mouth gels, sprays and toothpastes.(57) Resumen: Se describen nuevas composiciones fluidas para el alivio de la xerostomia y el tratamiento de los trastornos asociados
con la misma que contienen: a) componentes salinos sustitutivos de la saliva seleccionados entre cloruro sódico, cloruro potásico,
bicarbonato sódico, fosfato potásico monobásico y fosfato potásico dibásico; b) componentes estimuladores de la formación de
saliva seleccionados entre el ácido cítrico o sus sales de metal alcalino y el ácido málico o sus sales de metal alcalino; c) antisépticos
bucales seleccionados entre triclosán, clorhexidina y sus sales, benzalconio y sus sales y cloruro de cetilpiridinio; d) componentes
anticaries seleccionados entre fluoruro sódico, monofluorofosfato sódico y xilitol; y e) componentes protectores de las mucosas
bucales seleccionados entre el acetato de vitamina E, el panthenol, el glicirricinato dipotásico y los extractos de Aloe vera. Las
mencionadas composiciones se presentan en forma de colutorios, líquidos pulverizables (sprays), geles bucales y pastas dentífricas.

WO 03/028699 A1

- 1 -

DESCRIPCION**"COMPOSICIONES PARA EL ALIVIO DE LA XEROSTOMÍA Y EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS ASOCIADOS CON LA MISMA"**

5

Sector técnico de la invención

La presente invención se refiere a nuevas composiciones para el alivio de la xerostomía o "boca seca", que simultáneamente resultan también útiles para el tratamiento de los trastornos causados por la misma.

10

Estado de la técnica anterior

La xerostomía o "boca seca" es una manifestación sintomática provocada por una disminución de la actividad de las glándulas salivares. La reducción en la formación de saliva ocasiona que las personas que padecen dicha manifestación tengan dificultades para comer, hablar, masticar, etc. Incluso en los casos menos agudos, la sensación de boca seca resulta muy desagradable.

La xerostomía puede estar asociada a diferentes tipos de trastornos, siendo el más conocido el síndrome de Sjörgren, o deberse a causas exógenas, tales como el consumo de tabaco y alcohol, los efectos secundarios de algunos tipos de fármacos, por ejemplo los antidepresivos o los diuréticos, sobre todo en personas polimedicamentadas, o a tratamientos de radioterapia y quimioterapia en pacientes cancerosos.

En las personas de cierta edad la xerostomía es una sintomatología muy extendida, y algunos autores consideran que la incidencia de la "boca seca" en las personas mayores de 55 años puede llegar hasta el 40%.

Por otro lado, la disminución de la secreción salivar suele ocasionar trastornos asociados, entre los que destacan la gingivitis, la formación de caries y la aparición de úlceras bucales.

Entre las numerosas patentes y solicitudes de patente que se refieren específicamente a remedios paliativos de la xerostomía, pueden citarse las siguientes:

US4088788 describe chicles capaces de estimular la salivación que contienen una combinación de un ácido orgánico y sacarina.

US4820506 describe una composición líquida, que se administra en forma de aerosol, que contiene ácido cítrico, fosfato cálcico y un edulcorante alimentario,

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 2 -

preferiblemente aspartame.

EP396634-B1 describe un chicle que contiene ácido adípico, en lugar de ácido cítrico, como ingrediente principal estimulante de la producción de saliva.

5 EP413427-B1 describe el uso específico del xilitol, en ausencia de ácidos orgánicos alimentarios, para el tratamiento de la xerostomía. Las composiciones comestibles descritas son, principalmente, chicles.

EP613684-B1 describe formas sólidas para el tratamiento de la xerostomía, tabletas o chicles, que contienen óxido de polietileno como polímero lubricante, ácido cítrico, fuentes de sales minerales y una fuente de fluoruros.

10 US5541165 describe una composición sustitutiva de la saliva que contiene glicerina y una goma, por ejemplo de xantano, que además puede incluir un sistema tampón a base de ácido cítrico o citratos y carbonato.

US5510122 describe una composición a base de saliva completa natural que es tratada exógenamente con un desinfectante como la clorhexidina o radiación ionizante.

15 US6159459 describe un lubricante oral de especial interés para el tratamiento de la xerostomía que está basado en un polímero de beta-glucano.

EP745385-A2 describe una composición humidificante para aliviar la "boca seca" que contiene un ácido orgánico alimentario, tal como el cítrico o el málico, y una fuente de iones calcio en forma de fosfato.

20 WO9944573 describe una tableta capaz de incrementar la producción de saliva que contiene un componente de las algas capaz de absorber agua y un componente rico en pectina con una solubilidad relativamente baja.

25 Como se observa, se han efectuado gran número de propuestas para resolver el problema de aliviar la "boca seca", lo que indica claramente que no existen soluciones perfectas para el mismo.

No se observan soluciones que ataquen el problema de manera global, es decir teniendo en cuenta también el tratamiento específico de los trastornos provocados por la xerostomía: la gingivitis, la formación de caries y la aparición de úlceras bucales.

30 Por tanto, se mantiene la necesidad de encontrar tratamientos alternativos a los descritos que ofrezcan una mayor gama de posibilidades de alivio a las personas que sufren de "boca seca" y que permitan un tratamiento simultáneo de su sintomatología intrínseca y de los trastornos posteriores que la misma origina.

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 3 -

Objeto de la invención

Son objeto de la presente invención composiciones fluidas, líquidas o pastosas, que contienen componentes estimuladores de la formación de saliva, sustitutos de la saliva, antisépticos, anticaries y protectores de la mucosa bucal, que alivian la sintomatología de la xerostomía o "boca seca", así como los trastornos asociados con la misma, particularmente la gingivitis, la formación de caries y la aparición de úlceras bucales.

10 Descripción de la invención

Las composiciones objeto de la invención son fluidos líquidos o pastosos y se caracterizan porque comprenden:

- 15 a) uno o más componentes salinos sustitutos de la saliva seleccionados entre cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico, fosfato potásico monobásico y fosfato potásico dibásico,
- b) uno o más componentes estimuladores de la formación de saliva seleccionados entre el ácido cítrico o sus sales de metal alcalino y el ácido málico o sus sales de metal alcalino,
- 20 c) uno o más antisépticos bucales seleccionados entre triclosán, clorhexidina y sus sales, benzalconio y sus sales y cloruro de cetil piridinio.
- d) uno o más componentes anticaries seleccionados entre fluoruro sódico, monofluorofosfato sódico y xilitol,
- e) uno o más componentes protectores de las mucosas bucales seleccionados entre el acetato de vitamina E, el pantenol, el glicirricinato dipotásico y los extractos de *Aloe vera*, y
- 25 f) agua y/o polioles aceptables para el consumo humano.

Las composiciones objeto de la invención son de uso tópico y pueden ser formuladas en forma de colutorios, líquidos pulverizables (sprays), geles bucales y pastas dentífricas, con ayuda de los componentes convencionales de dichas formas tópicas, bien conocidos por el experto.

Los componentes salinos sustitutos de la saliva antes mencionados se encuentran en la saliva natural, contribuyen a proporcionar el efecto tamponante y secuestrante que favorece la remineralización del esmalte dental, y evitan que el pH de la saliva se sitúe en la zona ácida favorable para la aparición de caries.

- 4 -

De manera preferida, en las composiciones objeto de la invención, la suma de las cantidades de cloruro sódico, cloruro potásico, fosfato potásico monobásico y fosfato potásico bibásico constituye entre el 0,2% y el 1,0% respecto del volumen total de la composición en el caso de ser líquida y respecto del peso total de la misma en el caso de ser pastosa (en lo sucesivo expresado como peso/volumen).
5 El bicarbonato sódico, cuando está presente, representa preferiblemente entre el 1% y el 3% respecto del peso/volumen total de la composición.

Entre los antisépticos bucales seleccionados resulta preferido el triclosán, que es un conocido agente antibacteriano que posee actividad antiséptica contra los microorganismos patógenos responsables de la periodontitis y recientemente se ha comprobado también que reduce la inflamación de los tejidos gingivales.
10

De manera preferida, las concentraciones de antiséptico bucal contenidas en las composiciones objeto de la invención están comprendidas entre el 0,1% y el 1,0% de antiséptico respecto del peso/volumen total de las mismas.

El ácido cítrico y el ácido málico producen una estimulación directa de la secreción salival, aunque producen un efecto negativo sobre el esmalte dental debido a que el descenso del pH causa su desmineralización. Por ello resulta preferido formular los mencionados ácidos junto con sus sales alcalinas, lo que evita un descenso excesivo del pH sin perder eficacia en cuanto a la estimulación de la formación de la saliva.
20

De manera preferida, las composiciones objeto de la invención contienen entre el 0,1% y el 0,3%, respecto del peso/volumen total de las mismas, de la suma de los componentes estimuladores de la formación de saliva seleccionados.

Resulta bien conocida la acción anticaries de los compuestos fluorados, tales como el fluoruro sódico (FNa) y el monofluorofosfato sódico, también conocido como MFP Na.
25

De manera preferida, las composiciones objeto de la invención contienen entre el 0,5% y el 2,0 %, respecto del peso/volumen total de las mismas, de la suma de los compuestos fluorados seleccionados.

El xilitol es un azúcar natural no fermentable por las bacterias cariogénicas en medio ácido, por lo que carece de efecto cariogénico. Además, de hecho posee un efecto anticaries propio, debido a que inhibe el crecimiento de ciertas bacterias presentes en la boca y también posee un efecto que reduce la desmineralización del esmalte por interferir el transporte de hidroxapatita desde la lesión a la saliva.
30

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 5 -

De manera preferida, las composiciones objeto de la invención contienen entre el 1% y el 10% de xilitol, respecto del peso/volumen total de las mismas.

El bicarbonato, debido a su papel tamponante que disminuye la acidez, también contribuye a un efecto anticaries.

5 Entre los protectores de las mucosas bucales, especialmente de la gingival, seleccionados a los efectos de la presente invención:

- 10 - El acetato de vitamina E mejora la circulación sanguínea e inhibe la inflamación, pues puede inhibir la biosíntesis de prostaglandinas. Por ello, si se incorpora la vitamina E en la higiene diaria oral se reducen la inflamación gingival y el sangrado. Además, el tratamiento tópico con vitamina E acelera la cicatrización de heridas bucales.
- 15 - El pantenol es un derivado del ácido pantoténico y promueve el proceso de cicatrización por estimulación epidermal, sin causar sensibilización ni irritación.
- Los extractos de *Aloe Vera* son productos naturales de probada eficacia que inhiben la inflamación, mejorando la cicatrización de heridas.
- 20 - El glicirricinato dipotásico es la sal dipotásica del heterósido triterpénico que se extrae de la raíz de *Glycyrrhiza glabra*, y posee actividad antiinflamatoria y cicatrizante, mejorando las condiciones del epitelio general, reduciendo la inflamación y sangrado. Además el glicirricinato dipotásico tiene propiedades edulcorantes y tensioactivas, así como cierta capacidad de inhibición de la formación de placa dental.

De manera preferida, la suma de los componentes protectores de las mucosas seleccionados representa entre el 0,2% y el 2,0 %, calculados como productos puros, respecto del peso/volumen total de las composiciones objeto de la invención.

De manera especialmente preferida las composiciones de la invención contienen extracto de *Aloe Vera*, en proporciones comprendidas entre el 0,01 % y el 0,5% expresado como producto puro concentrado en forma sólida respecto del peso/volumen total de la composición.

Las composiciones objeto de la invención se completan con agua y/o polioles aceptables para el consumo humano, entre otros glicerina, sorbitol y/o propilenglicol, así como con otros componentes no esenciales de los convencionalmente utilizados en composiciones fluidas bucales.

- 6 -

Como ya se ha indicado, las composiciones objeto de la invención se presentan en forma de colutorios, líquidos pulverizables (sprays), geles bucales y pastas dentífricas.

5 Como resulta conocido por el experto en la materia, los colutorios son disoluciones acuosas o hidroalcohólicas para enjuagar la boca, cuya formulación es bien conocida y convencional. Además de agua pueden incorporar compuestos polihidroxiados, tales como glicerina o glicoles, por ejemplo propilenglicol, tensioactivos no iónicos, etc., además de otros aditivos para mejorar su aspecto, sabor y conservación.

10 Los líquidos pulverizables (sprays) son composiciones iguales o similares a los colutorios pero dispensados en frascos con pulverizador, con el objetivo de disponer de forma cómoda de la dosis necesaria para hidratar y proteger la boca, sin precisar enjuague posterior.

15 Los geles bucales incorporan además polímeros capaces de gelificar las composiciones, lo que permite su aplicación directa y estable en la cavidad bucal. En lo que se refiere a dichos polímeros, resulta preferida a los efectos de la presente invención la utilización de una combinación de los polímeros conocidos genéricamente como policarbofil y carbómero, ya que logran mantener estable la estructura del gel durante tiempos muy prolongados y en condiciones extremas de temperatura. Los geles pueden incorporar también una cantidad de un edulcorante natural no cariogénico, como el sorbitol.

20 La formulación de pastas dentífricas es bien conocida por el experto en la materia. En las composiciones en forma de pasta dentífrica objeto de la invención resulta preferible el empleo de tensioactivos no iónicos, por ejemplo ésteres de ácidos grasos con azúcares, o anfotéricos, por ejemplo betainas derivadas del coco, ya que los tensioactivos aniónicos presentan una acción negativa sobre el tejido epitelial delicado de las encías en los casos de xerostomía. También resulta especialmente preferido en el caso de las pastas dentífricas el empleo de bicarbonato de sodio como neutralizante de la acidez bucal.

30 Además, las pastas dentífricas pueden contener agentes espesantes como la goma de xantano, cargas abrasivas de sílica, y otros componentes complementarios de los habitualmente empleados en la industria de dentífricos.

Las composiciones objeto de la invención se preparan mediante técnicas convencionales de mezclado, bien conocidas por el experto, y proporcionan un rá-

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 7 -

pido, eficaz y sostenido alivio a las personas que padecen xerostomía, disminuyendo además la incidencia de caries, gingivitis y ulceraciones bucales en dicho tipo de pacientes.

- 5 Los ejemplos que siguen a continuación se exponen a efectos de proporcionar al experto en la materia una explicación suficientemente clara y completa de la presente invención, pero no deben ser considerados como limitaciones a los aspectos esenciales del objeto de la misma, tal como han sido expuestos en los apartados anteriores de esta descripción.

10 Ejemplos

Ejemplo 1 Composición en forma de colutorio y líquido pulverizable

- 15 Mediante mezcla y disolución de sus componentes, se prepara un colutorio que presenta la siguiente composición, expresada en contenido porcentual de cada componente respecto del volumen total de la composición:

	<i>a) Componentes salinos sustitutos de la saliva</i>	
	Cloruro sódico	0,09
	Cloruro potásico	0,06
20	Fosfato dipotásico	0,08
	Fosfato monopotásico	0,03
	<i>b) Componentes estimuladores de la formación de saliva</i>	
	Ácido cítrico	0,05
25	Ácido málico	0,04
	Citrato sódico	0,10
	<i>c) Antiséptico</i>	
	Triclosan	0,15
30	<i>d) Componentes anticaries</i>	
	Fluoruro sódico	0,10
	Monofluorofosfato de sodio	0,80
	Xilitol	8,00

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 8 -

e) *Componentes protectores de las mucosas bucales*

	Aloe Barbadensis polvo 200:1	0,05
	Glicirricinato dipotásico	0,03
	Pantenol	0,20
5	Acetato de tocoferol (Vitamina E)	0,20

f) *Otros componentes de la formulación*

	Glicerina	5,00
	EDTA disódica	0,03
10	Propilenglicol	7,00
	Tensioactivo no iónico aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Referencia comercial: CREMOPHOR RH-40)	2,00
	Conservantes	<1,00
	Colorantes, saborizantes	< 0,10
15	Agua purificada	csp 100,00 ml

Características físico-químicas del producto:

pH directo : $5,5 \pm 0,3$

Densidad 20°C : 1,057 mg/ml

20

Ejemplo 2 Composición en forma de gel bucal

Mediante mezcla de sus componentes, se prepara un gel bucal que presenta la siguiente composición, expresada en contenido porcentual de cada componente respecto del peso total de la composición:

a) *Componentes salinos sustitutivos de la saliva*

	Cloruro sódico	0,09
	Cloruro potásico	0,06
30	Fosfato dipotásico	0,08
	Fosfato monopotásico	0,03

b) *Componentes estimuladores de la formación de saliva*

	Ácido cítrico	0,05
--	---------------	------

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 9 -

	Ácido málico	0,05
	Citrato sódico	0,05
	<i>c) Antiséptico</i>	
5	Triclosan	0,15
	<i>d) Componentes anticaries</i>	
	Fluoruro sódico	0,06
	Monofluorofosfato de sodio	0,16
10	Xilitol	8,00
	<i>e) Componentes protectores de las mucosas bucales</i>	
	Aloe Barbadosis polvo 200:1	0,10
	Glicirricinato dipotásico	0,10
15	Pantenol	0,20
	Acetato de tocoferol (Vitamina E)	0,20
	<i>f) Otros componentes de la formulación</i>	
	Policarbofil	
20	(Referencia comercial: NOVEON AA-1)	1,00
	Carbómero	
	(Referencia comercial: CARBOPOL 980-NF)	1,00
	EDTA disódica	0,20
	Hidróxido sódico 40%	1,00
25	Propilenglicol	7,00
	Tensioactivo no iónico aceite de ricino hidrogenado PEG-40	
	(Referencia comercial: CREMOPHOR RH-40)	2,50
	Sorbitol	45,00
	Conservantes	<1,00
30	Colorantes, saborizantes	< 0,10
	Agua purificada	csp 100,00
	Características fisicoquímicas:	
	pH (10%) : 5,5 ± 0,3	

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 10 -

Densidad 20° : 1,195 g/mL

Viscosidad dinámica 20°C : D 100= 8.300 mPa.s ± 500 mPa.s

5 **Ejemplo 3 Composición en forma de pasta dentífrica**

Mediante mezcla de sus componentes, se prepara una pasta dentífrica que presenta la siguiente composición, expresada en contenido porcentual de cada componente respecto del peso total de la composición:

10	<i>a) Componentes salinos sustitutivos de la saliva</i>	
	Cloruro sódico	0,09
	Cloruro potásico	0,06
	Fosfato dipotásico	0,08
	Fosfato monopotásico	0,03
15	Bicarbonato de sodio	2,00
	<i>b) Componentes estimuladores de la formación de saliva</i>	
	Citrato sódico	0,20
20	<i>c) Antiséptico</i>	
	Triclosan	0,30
	<i>d) Componentes anticaries</i>	
	Fluoruro sódico	0,32
25	Monofluorofosfato de sodio	0,80
	Xilitol	2,00
	<i>e) Componentes protectores de las mucosas bucales</i>	
	Aloe Barbardensis polvo 200:1	0,05
30	Glicirricinato dipotásico	0,15
	Pantenol	0,20
	Acetato de tocoferol (Vitamina E)	0,20

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 11 -

f) Otros componentes de la formulación	
	Goma de xantano 0,80
	Glicerina 12,00
	Sorbitol 35,00
5	Dimeticona
	(Referencia comercial: Fluido SILICEX SH) 1,00
	Sacarina sódica 0,15
	Polietilenglicol 400 2,00
	Saborizantes <1,50
10	Silica (1)
	(Referencia comercial: SORBOSIL TC-15) 11,00
	Silica (2)
	(Referencia comercial: SORBOSIL AC-39) 6,00
	Dióxido de titanio 1,50
15	Tensioactivo no iónico Laurato de sacarosa
	(Referencia comercial: SISTERNA LC-70) 2,50
	Tensioactivo anfotérico Betaina de cocoamido propilo
	(Referencia comercial: TEGO BETAIN ZF) 2,50
	Conservantes <0,40%
20	Agua purificada csp 100,00 g
Características fisicoquímicas:	
	pH (10%): $8,8 \pm 0,3$
	Densidad relativa 20°C: $1,33 \text{ g/ml} \pm 0,02 \text{ g/ml}$
25	Viscosidad dinámica 20°C : D100: $4.500 \text{ Pa.s} \pm 500 \text{ mPa.s}$

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 12 -

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición fluida, para el alivio de la xerostomía y el tratamiento de los trastornos asociados con la misma, caracterizada porque comprende:
- 5 a) uno o más componentes salinos sustitutivos de la saliva seleccionados entre cloruro sódico, cloruro potásico, bicarbonato sódico, fosfato potásico monobásico y fosfato potásico bibásico,
- b) uno o más componentes estimuladores de la formación de saliva seleccionados entre el ácido cítrico o sus sales de metal alcalino y el ácido málico o sus sales de metal alcalino,
- 10 c) uno o más antisépticos bucales seleccionados entre triclosán, clorhexidina y sus sales, benzalconio y sus sales y cloruro de cetil piridinio.
- d) uno o más componentes anticaries seleccionados entre fluoruro sódico, monofluorofosfato sódico y xilitol,
- 15 e) uno o más componentes protectores de las mucosas bucales seleccionados entre el acetato de vitamina E, el pantenol, el glicirricinato dipotásico y los extractos de *Aloe vera*, y
- f) agua y/o polioles aceptables para el consumo humano.
- 20 2.- Una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la suma de las cantidades de cloruro sódico, cloruro potásico, fosfato potásico monobásico y fosfato potásico bibásico constituye entre el 0,2% y el 1,0% respecto del volumen total de la composición en el caso de ser líquida y respecto del peso total de la misma en el caso de ser pastosa, y la cantidad de bicarbonato potásico, caso de
- 25 estar presente, constituye entre el 1% y el 3% respecto del peso/volumen total de la composición.
- 3.- Una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene el antiséptico triclosan.
- 30 4.- Una composición según las reivindicaciones 1 o 3, caracterizada porque contiene entre el 0,1% y el 1,0 % de antiséptico respecto del volumen total de la composición en el caso de ser líquida y respecto del peso total de la misma en el caso de ser pastosa.

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 13 -

5.- Una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene entre el 0,1% y el 0,3%, respecto del volumen total de la composición en el caso de ser líquida y respecto del peso total de la misma en el caso de ser pastosa, de la suma de los componentes estimuladores de la formación de saliva seleccionados.

6.- Una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene entre el 0,5% y el 2,0 %, respecto del volumen total de la composición en el caso de ser líquida y respecto del peso total de la misma en el caso de ser pastosa, de la suma de los compuestos anticaries fluorados seleccionados.

7.- Una composición según la reivindicación 6, caracterizada porque además contiene entre el 1% y el 10% de xilitol respecto del volumen total de la composición en el caso de ser líquida y respecto del peso total de la misma en el caso de ser pastosa.

8.- Una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la suma de los componentes protectores de las mucosas bucales seleccionados representa entre el 0,2% y el 2,0 % respecto del volumen total de la composición en el caso de ser líquida y respecto del peso total de la misma en el caso de ser pastosa.

9.- Una composición según las reivindicaciones 1 u 8, caracterizada porque contiene extracto de *Aloe Vera*, en proporciones comprendidas entre el 0,01 % y el 0,5% expresado como producto puro concentrado en forma sólida respecto del peso/volumen total de la composición.

10.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque es un colutorio.

11.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque es un líquido pulverizable apto para su administración mediante un pulverizador.

12.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, ca-

WO 03/028699

PCT/ES02/00443

- 14 -

racterizada porque es un gel bucal.

13.- Una composición según la reivindicación 12, caracterizada porque contiene una mezcla de polímeros policarbofil y carbómero.

5

14.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque es un dentífrico.

15.- Una composición según la reivindicación 14, caracterizada porque contiene tensioactivos no iónicos y/o anfotéricos, pero no tensioactivos aniónicos.

10

16.- Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15 caracterizada porque contiene bicarbonato de sodio.

15

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International No. PCT/ES 02/00443
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. cl.7 A61K9/00; 31/194; 31/047; 33/10; 33/14; 33/16; 35/78; A01N25/06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. cl.7 A61K, A01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI, EPODOC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0745385 A (COLGATE PALMOLIVE COMPANY) 04.12.1996	
A	US 5541165 A (JEAN A. TURGEON) 30.07.1996	
A	WO 8909594 A (WM. WRIGLEY JR. COMPANY) 19.10.1989	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s), or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 November 2002 (06.11.02)		Date of mailing of the international search report 18 November 2002 (18.11.02)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O.		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Appl
PCT/ES 02/00443

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0745385A	04.12.1996	AU 5460596 A CA 2177913 A US 5658554 A AU 696769 B	12.12.1996 02.12.1996 19.08.1997 17.09.1998
US 5541165 A	30.07.1996	none	-
WO 8909594 A	19.10.1989	AU 3356789 A NO 8905020 A US 4906455 A EP 0396634 AB DE 68904550 E	03.11.1989 12.02.1990 06.03.1990 14.11.1990 04.03.1993

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud internacional nº PCT/ES 02/00443
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD CIP ⁷ A61K9/00; 31/194; 31/047; 33/10; 33/14; 33/16; 35/78; A01N25/06 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación) CIP ⁷ A61K, A01N Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) WPI, EPODOC		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	EP 0745385 A (COLGATE PALMOLIVE COMPANY) 04.12.1996	
A	US 5541165 A (JEAN A. TURGEON) 30.07.1996	
A	WO 8909594 A (WM. WRIGLEY JR. COMPANY) 19.10.1989	
<input type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input checked="" type="checkbox"/> Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo		
* Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada). "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio. "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o técnica que constituye la base de la invención. "X" documento particularmente relevante, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. "Y" documento particularmente relevante, la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia. "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.		
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 6 Noviembre 2002 (06.11.2002)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 18 NOV 2002 18. 11. 02	
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España N° de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado A. AMARO n° de teléfono +34 91 349 5528	

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Información relativa a miembros de familias de patentes		Solicitud internacional nº PCT/ES 02/00443	
Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0745385A	04.12.1996	AU 5460596 A	12.12.1996
		CA 2177913 A	02.12.1996
		US 5658554 A	19.08.1997
		AU 696769 B	17.09.1998
US 5541165 A	30.07.1996	NINGUNO	-
WO 8909594 A	19.10.1989	AU 3356789 A	03.11.1989
		NO 8905020 A	12.02.1990
		US 4906455 A	06.03.1990
		EP 0396634 AB	14.11.1990
		DE 68904550 E	04.03.1993

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/14	A 6 1 K 31/14	
A 6 1 K 31/155	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 K 31/164	A 6 1 K 31/164	
A 6 1 K 31/194	A 6 1 K 31/194	
A 6 1 K 31/355	A 6 1 K 31/355	
A 6 1 K 31/44	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 33/10	A 6 1 K 33/10	
A 6 1 K 33/14	A 6 1 K 33/14	
A 6 1 K 33/16	A 6 1 K 33/16	
A 6 1 K 33/42	A 6 1 K 33/42	
A 6 1 K 35/78	A 6 1 K 35/78	V
A 6 1 K 47/30	A 6 1 K 47/30	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 マタ・モリネル・モントセラト

スペイン国、サント・サドルニ・デ・アノイア、カレ・チネント・コロネル・サグエス、2 1

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA12 BB22 CC16 DD07A DD12A DD35R DD38A DD49R
 EE08A FF12
 4C083 AA111 AA112 AB032 AB051 AB172 AB242 AB281 AB282 AB311 AB312
 AB331 AB332 AC122 AC131 AC132 AC291 AC292 AC301 AC302 AC432
 AC532 AC641 AC642 AC681 AC682 AC691 AC692 AC712 AC741 AC742
 AC811 AC812 AC851 AC852 AC862 AD091 AD092 AD152 AD222 AD352
 AD661 AD662 BB04 BB07 CC41 DD22 EE31 EE32 EE36
 4C086 AA01 BA09 BC17 HA02 HA16 HA19 HA24 MA03 MA04 MA05
 MA17 MA28 MA52 MA57 NA14 ZA67
 4C088 AB86 AC01 MA02 MA03 MA05 MA06 MA17 MA28 NA14 ZA67
 4C206 AA01 BA07 FA41 GA25 HA31 MA03 MA04 MA05 MA11 MA14
 MA30 MA37 MA48 MA72 MA77 NA14 ZA67