

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : **3 010 634**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **13 58845**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 31/728 (2013.01), A 61 P 1/00**

①② **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② **Date de dépôt** : 13.09.13.

③③ **Priorité** :

④③ **Date de mise à la disposition du public de la demande** : 20.03.15 Bulletin 15/12.

⑤⑥ **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire** : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑥ **Références à d'autres documents nationaux apparentés** :

**Demande(s) d'extension** :

⑦① **Demandeur(s)** : PIERRE FABRE MEDICAMENT — FR.

⑦② **Inventeur(s)** : BAUDONNET LARA, BOUYRIE JULIE, CORDOLIANI JEAN FRANCOIS, OBE HELENE et TRANNOY PHILIPPE.

⑦③ **Titulaire(s)** : PIERRE FABRE MEDICAMENT.

⑦④ **Mandataire(s)** : CABINET REGIMBEAU Société civile.

⑤④ **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE TENSIOACTIF VEGETAL POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPOSIALIE.**

⑤⑦ La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un tensioactif végétal, un agent humectant, un agent gélifiant pour son utilisation dans le traitement de l'hyposialie ou de l'asialie.

FR 3 010 634 - A1



COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE TENSIOACTIF VEGETAL POUR  
LE TRAITEMENT DE L'HYPOSIALIE

La présente invention a pour objet des compositions  
5 pharmaceutiques comprenant au moins un tensioactif végétal, un  
agent humectant, un agent gélifiant pour son utilisation dans le  
traitement de l'hyposialie ou de l'asialie.

La salive est un produit très complexe présentant de  
nombreuses fonctions : nettoyage, tampon, lubrification,  
10 perception du goût, protection contre la déminéralisation,  
défense. La salive normale contient des anticorps, des enzymes et  
des solutions tampon. Elle joue un rôle important dans la parole,  
le goût, la mastication, la déglutition, la digestion, la  
nutrition ainsi que dans la protection de la bouche, des lèvres  
15 et de l'œsophage. Ainsi, la salive exerce un rôle clé dans le  
maintien de la santé orale en raison de plusieurs facteurs.  
Premièrement le flux salivaire exerce une action de nettoyage sur  
les surfaces bucco dentaire. Ensuite, la salive favorise la  
reminéralisation des lésions carieuses débutantes via son effet  
20 tampon et la présence d'ions minéraux. De plus la présence  
d'enzyme telle que l'amylase est essentielle pour la digestion,  
processus long et complexe débutant dans la bouche. Pour  
terminer, la présence de substances antibactériennes permet une  
inhibition du métabolisme des micro-organismes pathogènes bucco  
25 dentaires. Ces raisons font que la salive joue un rôle essentiel  
dans le processus de régulation qui vise à contrebalancer  
l'action pathogène des bactéries de la flore buccale, et cette  
dernière ne peut jouer son rôle protecteur que lorsqu'elle est  
produite en quantité suffisante par les glandes salivaires. Mais  
30 la salive joue également un rôle de lubrifiant puisqu'elle permet  
un meilleur glissement des muqueuses et des dents entre elles et  
donne aussi une sensation d'humectation de la bouche, essentielle  
à la parole, la déglutition, la mastication et finalement au bien  
être. La salivation est un réflexe inné, mais qui peut être

acquis, comme l'a montré l'expérience de Pavlov. La sécrétion de salive est très variable d'un individu à l'autre pouvant aller de 500 ml à 1200 ml par jour, 70% d'origine parotidienne, 20% d'origine sous-maxillaire, 10% d'origine sublinguale et d'autres glandes accessoires qui sont disséminées sous toute la surface de la muqueuse buccale, labiales, jugales, palatines et vélaires. La sécrétion de repos serait d'environ 100 ml par jour alors que la sécrétion stimulée serait environ dix fois supérieure. La production de salive après chaque repas est essentielle car la salive est le seul système de défense naturel de l'organisme contre les pathogènes bucco-dentaires. De nombreuses études montrent le rôle important de la salive comme facteur impliqué dans le développement des caries et des maladies parodontales.

Les défauts de la fonction salivaire dans le sens d'une diminution de sécrétion salivaire sont l'hyposialie et l'asialie. L'hyposialie est une diminution de la fabrication de salive par les glandes salivaires, qui provoque une sécheresse buccale. L'asialie est une absence totale de sécrétion de salive qui provoque une sécheresse totale. La xérostomie définit un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient, traduisant une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires et se manifestant soit par une diminution du flux salivaire ou hyposialie soit par une sécrétion salivaire nulle ou asialie. La xérostomie est donc un symptôme.

L'hyposialie présente une prévalence importante environ 10% de la population générale et notamment chez les personnes âgées, 30% des personnes ayant plus de 65 ans en seraient atteintes. Elle entraîne des douleurs, des troubles fonctionnels (déglutition, mastication, phonation), des perturbations de l'appétit (dysphagie, dysgueusie, dénutrition avec complications chez les personnes âgées), des difficultés pour parler, des infections orales (caries à progression rapide, candidoses, ulcérations des muqueuses) responsables d'extractions dentaires multiples et d'intolérances aux prothèses, ainsi qu'une

augmentation du risque de fausses routes, de pneumonies d'inhalation et d'infections nosocomiales pulmonaires, notamment lorsque les personnes âgées sont hospitalisées. L'absence ou la diminution de salive contribue au reflux œsophagien ainsi que classiquement à la sensation permanente de soif et à une modification de l'haleine. Il peut être difficile d'avaler un médicament avec moins de salive, cela peut entraîner la non-observance du traitement médicamenteux. La sécheresse de la bouche peut également retarder la dissolution des comprimés sublinguaux de nitroglycérine par exemple. La bouche sèche et ses conséquences pour des raisons tant physiologiques qu'esthétiques retentissent profondément sur l'humeur et le comportement social. A terme, des conséquences sur la nutrition entraînant une perte de poids et les plaisirs de l'oralité sont à craindre. Tous ces problèmes supplémentaires peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie du patient.

Trois causes majeures et bien définies sont à l'origine d'une hyposialie, l'étiologie la plus courante est l'iatrogénie médicamenteuse. Plus de 400 médicaments pourraient être à l'origine d'une hyposialie, parmi eux on va trouver les psychotropes, les antalgiques centraux, les antihypertenseurs (notamment les diurétiques), les antihistaminiques, les anti-arythmiques, les antitussifs... En cas d'hyposialie induite par les médicaments, il importe de rappeler que cette sécheresse peut concerner toutes les autres muqueuses dont celles de l'appareil génital. L'hyposialie survient également chez les personnes traitées par radiothérapie lors de cancers ORL (cancers de la bouche, de la langue, des amygdales, du larynx, du pharynx, des fosses nasales...). Les rayons détruisent toutes les glandes salivaires placées sur leur trajectoire. La troisième cause d'hyposialie est une maladie auto-immune, appelée « syndrome de Gougerot-Sjögren ». Cette maladie est caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes salivaires et lacrymales, elle touche 1 à 3% de la population et

plus souvent les femmes que les hommes (9/1), souvent après la ménopause. Ce syndrome peut être associé à une autre maladie auto-immune, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde... Enfin d'autres causes peuvent engendrer une

5 hyposialie, une déshydratation même minime de l'organisme, lorsque celui-ci perd seulement 8% de son eau elle induit une inhibition de la sécrétion salivaire. Ainsi, la fièvre, la sudation excessive, le vomissement, la diarrhée, les pertes sanguines ou les brûlures qui causent une déshydratation peuvent

10 donc aussi entraîner la sécheresse de la bouche. Une hyposialie peut également apparaître lors d'utilisation de drogues ou la consommation de tabac. Une lésion d'un nerf dans la région du cou et de la tête par une blessure ou une intervention chirurgicale peut également entraîner la sécheresse de la bouche. Une

15 réduction de la capacité de mastication peut être à l'origine de l'établissement d'un régime alimentaire liquide ou d'aliments mous, ce qui provoque une diminution de l'écoulement de salive.

Toutes les hyposialies doivent être corrigées pour éviter tout risque d'apparition de pathologies bucco-dentaires, d'autant

20 plus que le mode de vie moderne ne permet plus d'effectuer un brossage dentaire après chaque repas et tout particulièrement celui du déjeuner. L'absence de brossage dentaire associé à une déficience salivaire entraînera inéluctablement l'apparition de pathologies bucco-dentaires et il est donc essentiel de faire

25 face à ce danger en stimulant la sécrétion salivaire après chaque repas.

Du fait que des possibilités de traitement causal de la xérostomie font toujours défaut jusqu'à présent, l'objectif thérapeutique se limite au seul soulagement symptomatique de la

30 sécheresse buccale. Une telle amélioration peut être obtenue par différents moyens thérapeutiques, soit d'une part par des solutions pour des rinçages ou bains buccaux et d'autre part par des succédanés salivaires ou substitut salivaire ou encore salive artificielle, soit par une stimulation systémique des glandes

salivaires.

En cas d'hyposialie iatrogène, il est possible d'arrêter le médicament ou le traitement responsable de la xérostomie mais cela semble difficilement concevable lorsque la plupart sont  
5 prescrits sur de longues périodes et concernent des pathologies graves. Pour le choix des stimulants salivaires, en raison du fait que la mastication stimule le flux salivaire, il est judicieux de recommander aux patients de consommer de préférence des aliments de consistance ferme. Vient ensuite la possibilité  
10 de boire beaucoup d'eau afin de maintenir la bouche hydratée, de boire des boissons gazeuses permettant d'humecter la muqueuse buccale et favorisant également parfois la sécrétion de salive, d'ajouter un système d'humidification dans la chambre à coucher pour augmenter l'humidité dans l'air, de respirer par le nez au  
15 lieu de la bouche autant que possible ou encore de sucer un bonbon acidulé, ou mastiquer une gomme mais sans sucre pour éviter les caries dentaires. Une autre possibilité de stimulation du flux salivaire consiste en l'administration de médicaments stimulateurs de la salive à effet systémique ou sialogogues, tels  
20 que la pilocarpine, le nicotinamide. Parmi les sialogogues systémiques, la pilocarpine s'est avérée la substance la plus efficace, elle est admise dans la plupart des pays à titre de médicament pour le traitement de l'hyposialie. La pilocarpine est un alcaloïde, extrait des feuilles de pilocarpus de différentes  
25 variétés jaborandi, pennatifolius, microphyllus.

La pilocarpine, par son action parasymphomimétique stimule les sécrétions des glandes exocrines, elle permet donc d'obtenir en général une élévation marquée du taux de flux salivaire et par  
conséquence une atténuation des symptômes de la sécheresse  
30 buccale. Toutefois, de nombreux patients présentant une xérostomie souffrent des symptômes de la sécheresse buccale en particulier durant la nuit, de ce fait les substances stimulatrices du flux salivaire administrées pendant la journée ne sont pas à même de les soulager à ces moments là. Mais ces

substances ne permettent d'obtenir l'effet escompté que chez les patients possédants encore une certaine activité résiduelle des glandes salivaires. Il faut ajouter à cela que l'administration de médicaments à base de pilocarpine peut entraîner des effets secondaires indésirables importants tels que des nausées, des hypersudations, des sensations vertigineuses, des bouffées de chaleur ou des asthénies. La demande WO 2005/067924 divulgue une composition pour le traitement des hyposialies à base de pilocarpine associé à au moins un polymère bio-adhésif de façon à permettre une dissolution et une fixation locale au niveau des tissus de la sphère bucco-pharyngée.

Aussi variées soient elles, toutes ces méthodes ne font que compenser le manque de salive et ne rétablissent pas durablement la fonction salivaire, ce qui à terme est l'objectif pour le patient.

Jusqu'à l'avènement de produits plus complexes de substitution salivaire, la littérature préconisait l'utilisation de bains de bouche non irritants, de solutions à base de bicarbonate de soude, de sérum physiologique ou de chlorhexidine pour atténuer les symptômes chez les patients souffrant d'hyposialie. De même, des solutions pour des rinçages buccaux, tels que le thé, les eaux minérales fluorées et le lait ont été préconisées en raison de leur efficacité de protection contre la carie dentaire. Il convient de recommander aux patients d'éviter la consommation de toutes les substances irritantes ou les aliments trop épicés, de même que toutes celles et ceux qui contiennent de l'alcool. Pour des raisons de protection des tissus dentaires durs, il ne faudrait en aucun cas utiliser des solutions pour des rinçages buccaux à pH acide et contenant un taux relativement élevé d'acides au titrage chez les patients possédants encore des dents naturelles, du fait d'un effet potentiellement délétère sur la dentine. Le recours aux solutions pour des bains de bouche ou des rinçages buccaux, voire à l'eau, le lait ou le thé, pour le soulagement des symptômes de la

xérostomie est cependant grevé d'un inconvénient majeur. En effet, les propriétés physico-chimiques défavorables de ces solutions fait qu'il est nécessaire de répéter très souvent les applications pour assurer un effet mouillant suffisant et durable.

Le premier substitut salivaire a été mis au point il y a plusieurs décennies, l'ingrédient de base de ce succédané salivaire était la carboxyméthylcellulose et contenait en outre du calcium et du phosphate. Par la suite les fabricants ont ajouté du sorbitol aux salives artificielles afin de les rendre plus agréables au goût et d'en augmenter l'effet mouillant par la modification de la tension de surface, mais la combinaison de ces deux substances induit une augmentation de la viscosité des préparations par rapport à la salive naturelle. D'autres préparations de substitution de la salive contiennent en tant que substance active de base de la carboxyméthylcellulose de sodium, de la carboxyéthylcellulose, de l'hydroxyéthylcellulose, des mucines d'origine animale, de l'huile de lin, du sorbitol ou du polyéthylène-oxyde. Les succédanés salivaires se distinguent notamment par l'adjonction de différents composants inorganiques, la présence de certaines enzymes et par leur valeur de pH.

On peut notamment citer comme substitut salivaire, Novasial® à base de blanc d'œuf choisi pour ses caractéristiques rhéologiques et physiologiques proches de celles de la salive, de la gomme xanthane, du bicarbonate et du sorbitol. Biotène® est un dispositif médical à base de glycérol, de polymères et de gomme xanthane.

Idéalement, un substitut salivaire devrait être capable d'exercer un effet lubrifiant et mouillant sur l'ensemble des muqueuses et des tissus dentaires durs pendant une durée prolongée, elle devrait se caractériser par une prévention de la reminéralisation des tissus dentaires durs et protéger les muqueuses contre le dessèchement, tout en n'exerçant bien entendu aucun effet délétère sur l'organisme en général. Elle devrait

être dotée d'une efficacité antimicrobienne contre les germes jouant un rôle dans la pathogénèse tant de la carie que des maladies parodontales.

5 Ainsi, s'il existe un certain nombre de produits succédanés de la salive destinés au traitement symptomatique en cas de xérostomie, il reste toujours un réel besoin pour de nouvelles compositions faciles à utiliser avec une réelle efficacité et durant un laps de temps prolongé et surtout bien tolérées par le patient.

10 La demanderesse a montré que la composition selon l'invention permet de répondre parfaitement à ce besoin.

La composition selon l'invention est destinée à être administrée directement dans la bouche. L'administration topique de la composition peut être accomplie par application d'une solution, d'une suspension, d'un gel, d'une lotion, d'un lait  
15 d'une crème. L'un des moyens possibles et préféré est l'administration de la composition par un spray. D'une manière préférée un spray large facilitant l'application de la composition pour tapisser l'ensemble de la cavité buccale sera  
20 choisi.

La fréquence d'utilisation d'un tel spray sera fonction de la composition, de la dose à administrer sur la journée, des besoins du patient, cette fréquence sera déterminée par le médecin et/ou le pharmacien.

25 La présente invention concerne donc une composition pharmaceutique comprenant au moins un tensioactif végétal, un agent humectant et un agent gélifiant pour son utilisation dans le traitement de l'hyposialie ou de l'asialie.

Un objet de la présente invention apparaît donc comme un  
30 dispositif médical qui selon l'article L.521-1 du Code de la Santé Publique se définit comme tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, destiné à être utilisé chez l'homme à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une pathologie, et dont l'action

principale dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par le métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Par tensioactif végétal, on entend au sens de la présente invention des agents émulsifiants, des dérivés phospholipidiques, il peut ainsi s'agir de lécithines d'origine naturelle, comme par exemple les lécithines de soja ou d'œuf, de phospholipides d'origine naturelle, comme par exemple les phospholipides de soja ou d'œuf, ou de phospholipides synthétiques, ou leur mélange. On peut également citer, la lanoline acétylée, l'acide docosanoïque, le C12-C15 pareth-3, l'acide caprylic, la cire d'abeille blanche, le cétéareth-12, cétéareth-20, cétéareth-33, cétéareth-6, cétéareth-60, l'alcool cétéaryl, le glucoside de cétéaryl, le céteth-10, le céteth-20, le céteth-24, le cétyl diméthicone, le cholestérol, le choleth-24, le cocamide diéthanolamine, le cocamide monoéthanolamine, le cocamide monoisopropanolamine, le coceth-3, les glycérides de coco, l'acide gras de coco, la dextrine palmitate, le diphényl diméthicone, le glycéryl caprylate, le glycéryl laurate, le glycéryl linoléate, le glycéryl oléate, le monostéarate de glycéryle, le glycéryl stéarate, le distéarate d'éthylène, le glycol palmitate, le glycol stéarate, l'hexylène glycol, les glycérides d'huile de palme hydrogénés, l'hydroxypropylcellulose, le triisostéarate d'isopropyl titanium, la lanoline, les alcools de lanoline, le laureth-16, le laureth-2, le laureth-23, le laureth-4, le laureth-5, le laureth-7, l'acide myristique, l'octoxynol-13, l'acide palmitique, le PEG-150 tétrastéarate, le PEG-18 glycéryl, le PEG-2 stéarate, le PEG-3 distéarate, le PEG-30 glycéryl, le PEG-35 huile de ricin, le PEG-4 dilaurate, le PEG-4 laurate, le PEG-40 huile de ricin, le PEG-50 beurre de karité, le PEG-6 caide caprylic, le PEG-60 huile de ricin, le PEG-7 glycéryl, le PEG-78 glycéryl, le PEG-8 cire d'abeille, le PEG-8 stéarate, le poloxamère 124, le poloxamère 184, le poloxamère 407, le polyglycéryl-10 laurate, le polyglycéryl-10 stéarate, le

polyglycéryl-3 cire d'abeille, le polyglycéryl-3 diisostéarate, le polyglycéryl-3 distéarate, le polyglycéryl-4 isostéarate, le polyglycéryl-6 distéarate, le polysorbate 20, le polysorbate 21, le polysorbate 40, le polysorbate 60, le polysorbate 61, le polysorbate 80, le polysorbate 85, le cocoate de potassium, l'oléate de potassium, le palmitate de potassium, le stéarate de potassium, le PPG-1-PEG-9 lauryl glycol éther, le PPG-26-buteth-26, le PPG-3 myristyl éther, le PPG-5-céteth-20, le sodium C12-C13 pareth sulfate, le sodium cocoate, le laurylsulfate de sodium, le sodium palm kernelate, le sodium palmate, le palmitate de sodium, le stéarate de sodium, le sodium stéaroyl glutamate, le sodium stéaroyl lactylate, le sodium tallowate, le palmitate de sorbitan, le stéarate de sorbitan, le tristéarate de sorbitan, le stéareth-10, le stéareth-2, le stéareth-21, le stéareth-25, l'acide stéarique, le sucrose cocoate, le dilaurate de saccharose, le distéarate de saccharose, le myristate de saccharose, le palmitate de saccharose, le stéarate de saccharose, le tristéarate de saccharose, le trideceth-6. De manière préférée, le tensioactif végétal est la lécithine, notamment la lécithine de soja. D'une autre manière préférée, le tensioactif végétal est un polysorbate, notamment le polysorbate 80. D'une autre manière préférée, deux tensioactifs végétaux sont choisis, on peut citer comme exemple préférentiel la lécithine et le polysorbate, et plus particulièrement la lécithine de soja et le polysorbate 80. D'une autre manière préférée, au moins deux tensioactifs végétaux sont choisis.

Par agent humectant on entend au sens de la présente invention, une petite molécule capable d'attirer et/ou de retenir l'eau à proximité ou à disposition des cellules grâce à ses propriétés hygroscopiques.

L'agent humectant peut être avantageusement choisi parmi l'acide pidolique et ses dérivés, le butylène glycol, le gluconate de calcium, le fructose, le glucose, l'isomalt, le lactose, le maltitol, le mannitol, le polydextrose, le sorbitol,

le saccharose, le xylitol, le glycérol, l'acide glycyrrhizique et ses dérivés, l'histidine, l'acide hyaluronique et ses sels, les hydrolysats de soie, de kératine ou de soja, les PEG (-7, -8, -10, -12, -14...), le phytantriol, le propylène glycol, la soie, l'urée. De manière préférée, l'agent humectant est le glycérol.

Par agent gélifiant on entend au sens de la présente invention, une substance qui permet de transformer une composition plus ou moins fluide en une composition plus ou moins visqueuse.

L'agent gélifiant peut être avantageusement choisi parmi les polysaccharides d'origine végétale, comme la gomme xanthane et ses dérivés, les copolymères d'alkylacrylates et d'acides acrylique et méthacrylique, notamment obtenus par voie de synthèse, et les silicates, notamment les silicates d'origine minérale plus communément connus sous le nom de Veegum® ou Bentones®. De manière préférée, l'agent gélifiant est la gomme xanthane.

Ainsi selon un mode préféré de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend au moins un tensioactif végétal, du glycérol et de la gomme xanthane.

Selon un mode de réalisation de l'invention, la composition comprend au moins un tensioactif végétal, du glycérol, de la gomme xanthane dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Dans la présente invention, on entend désigner par « pharmaceutiquement acceptable » ou « acceptable sur le plan pharmaceutique » ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation vétérinaire de même que pharmaceutiquement humaine.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend en outre au moins un agent hydratant.

Selon l'invention, on entend par agent hydratant un agent qui améliore ou qui maintien l'équilibre en eau. On peut citer

par exemple des protéines comme le collagène, l'élastine ; des glucides complexes, comme des glucosaminoglycanes (l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate), la chitosane, des polymères hydrophiles d'origine végétale (galactomannanes, xyloglucanes, polysaccharides, mucopolysaccharides...) ; les cires naturelles, la cire d'abeille, la gélatine, le gel d'aloès... ; des polymères de synthèse, des dérivés des alcools polyvinyliques, le carbopol... ; des hydratants d'origine synthétiques, la vaseline, la paraffine ; mais également l'huile d'amande douce, l'huile de germe de blé, le beurre de karité, mais également le glycérol, l'urée, les acides aminés, les lactates et l'acide lactique, les sucres simples. De manière préférée, l'hydratant est l'acide hyaluronique.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend en outre au moins un agent solubilisant, ces agents sont bien connus de l'homme du métier. Un agent solubilisant particulièrement adapté à la composition pharmaceutique selon l'invention est l'hydroxystéarate de macrogolglycérol 40.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique comprend en outre au moins une substance auxiliaire choisie parmi les édulcorants, les antioxydants, les colorants, les arômes.

Un ou plusieurs édulcorants peuvent être choisis parmi le groupe constitué par : l'acésulfame, l'aspartame, l'acide cyclamique et ses sels, l'isomalt, la saccharine et ses sels, le sucralose, l'alitame, la thaumatine, l'acide glycyrrhizique et ses sels, la néohespéridine dihydrochalcone, les glucosides de stéviol, le néotame, le sel d'aspartame-acésulfame, le tagatose, la brazzéine, la curculine, l'hydrolysate d'amidon hydrogéné, la mabinline, la miraculine, le monelline, la pentadine, le sirop de polyglycitol, le maltitol, le sirop de maltitol, le lactitol, le xylitol, l'érythritol, le tréhalose.

Un ou plusieurs antioxydants peuvent être choisis parmi le

groupe constitué par : l'acide ascorbique, l'ascorbate de sodium, l'ascorbate de calcium, le diacétate d'ascorbyle, le palmitate d'ascorbyle, le stéarate d'ascorbyle, l'alpha tocophérol, le bêta tocophérol, le gamma tocophérol, le delta tocophérol, les  
5 gallates, les composés libérant du dioxyde de soufre comme le métabisulfite de sodium, la résine de gaiac, l'acide érythorbique, l'érythorbate de sodium, l'isoascorbate de potassium ou de calcium, la butylhydroquinone, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène, les dérivés de  
10 l'acide éthylènediaminetétracétique et leurs combinaisons.

Les colorants et les arômes peuvent être naturels et/ou artificiels, ils sont bien connus de l'homme du métier.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique peut comprendre en outre des agents antimicrobiens  
15 tels que des conservateurs ou agents antifongiques choisis parmi le 2-hydroxybiphényle, l'urée de l'imidazolidinyle, l'urée du diazolidinyle, l'hydroxyméthylglycinate de sodium, des dérivés halogénés tels que butylcarbamate d'iodopropynyle, le 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol, 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphényléther  
20 (triclosan), le 3,4,4'-trichlorocarbanilide (triclocarban), le chlorbutanulum, l'alcool 2,4-dichlorobenzyle, l'urée du N-4-chlorphényl-N'-3,4-dichlorphényle, le 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane, le chloroxylénol, le cétoconazole, l'oxiconazole, le butoconazole, le clotrimazole, l'éconazole, l'énilconazole, le  
25 fenticonazole, le miconazole, le sulconazole, le tioconazole, le fluconazole, l'itraconazole, le terconazole, des actifs contenant un ou plusieurs azotes cationiques tels que le chlorure de cetyltriméthylammonium, le chlorure de cetylpyridinium, le chlorure de benzéthonium, le chlorure de diisobutyléthoxyéthyl-  
30 diméthylbenzylammonium, le chlorure de diisobutyl-phénoxy-éthoxyéthyl-diméthylbenzylammonium, le chlorure, bromure saccharinate de N-alkyl-N,N-diméthylbenzylammonium, le chlorure de triméthylammonium, l'aluminiumchlorohydroxyacétate de sodium, le chlorure de tricétylméthylammonium, diaminoalkylamide, des

agents antimicrobiens insaturés tels que le farnesol, la terbinafine ou la naftifine, des agents aromatiques hétérocycliques tels que le bifonazole, le cloconazole, l'isoconazole, des composés de la famille des parabènes, notamment le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène, l'isopropylparabène, le butylparabène, l'isobutylparabène, le benzylparabène, de tout autre agent antimicrobien ou antifongique connu de l'homme du métier et leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique peut également comprendre des composés permettant d'ajuster la zone de pH de ladite composition en évitant des pH acides favorables à la déminéralisation des tissus durs. Cela comprend des agents neutralisants ou bien des agents tampons. Les sels d'acide couramment utilisés sont le citrate de sodium, le phosphate de sodium, le lactate de potassium, le phosphate de potassium ou encore le malate de potassium. On entend par phosphate de sodium l'ensemble des sels de sodium et de phosphate, le dihydrogénophosphate de sodium ou phosphate monosodique, l'hydrogénophosphate de sodium ou phosphate disodique, le phosphate de sodium ou phosphate trisodique. On entend par phosphate de potassium, les sels formés des ions phosphate et potassium résultant de l'attaque de l'hydroxyde de potassium par l'acide phosphorique, le dihydrogénophosphate de potassium monopotassique, l'hydrogénophosphate de potassium dipotassique, le phosphate de potassium, le phosphate dipotassique et tripotassique.

Les compositions peuvent en outre comprendre un ou plusieurs autres ingrédients tels que des tampons de pH, des vitamines, des fragrances, et tout autre composé utile bien connu de l'homme du métier.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition pharmaceutique peut également comprendre un ou plusieurs agents minéralisants, on peut citer par exemple le chlorure de potassium, le chlorure de sodium, le chlorure de magnésium, le

chlorure de calcium, ces agents sont bien connus de l'homme du métier.

Dans un mode particulier de l'invention, la quantité de tensioactif végétal ou de mélange de tensioactifs végétaux est comprise de 0,005 à 0,2% du poids total de la composition pharmaceutique. D'une manière avantageuse la quantité de tensioactif végétal ou de mélange de tensioactifs végétaux est comprise de 0,01 à 0,15% du poids total de la composition pharmaceutique. D'une manière encore plus avantageuse la quantité de tensioactif végétal ou de mélange de tensioactifs végétaux est égale à 0,1% du poids total de la composition pharmaceutique.

Dans un mode particulier de l'invention, la quantité de l'agent humectant est comprise de 1 à 30% du poids total de la composition pharmaceutique. D'une manière préférée, la quantité de l'agent humectant est comprise de 2 à 10% du poids total de la composition pharmaceutique. D'une manière encore préférée, la quantité de l'agent humectant est comprise de 3 à 6% du poids total de la composition pharmaceutique. D'une autre manière préférée, la quantité de l'agent humectant est égale à 5% du poids total de la composition pharmaceutique.

Dans un mode particulier de l'invention, la quantité de l'agent gélifiant est comprise de 0,1 à 1% du poids total de la composition pharmaceutique. D'une manière préférée, la quantité de l'agent gélifiant est comprise de 0,15 à 0,5% du poids total de la composition pharmaceutique. D'une autre manière préférée, la quantité de l'agent gélifiant est égale à 0,2% du poids total de la composition pharmaceutique.

Dans un mode particulier de l'invention, la quantité de l'agent hydratant est comprise de 0,05 à 0,5% du poids total de la composition pharmaceutique. D'une manière préférée, la quantité de l'agent hydratant est comprise de 0,05 à 0,2% du poids total de la composition pharmaceutique. D'une autre manière préférée, la quantité de l'agent gélifiant est égale à 0,1% du poids total de la composition pharmaceutique.

Selon un mode préféré de l'invention, la composition pharmaceutique est administrable sous forme de spray. Un spray large est particulièrement adapté pour que l'application de la composition tapisse l'ensemble de la cavité buccale.

5            Selon un autre mode préféré de l'invention, la composition pharmaceutique est sous forme de présentations pharmaceutiques de type dose unique ou encore appelées unidose ou monodose. On peut citer comme exemples les sachets pouvant contenir la composition pharmaceutique selon l'invention sous forme de poudre ou de  
10 granules ou même de solution, de suspension ou de gel ; les ampoules en verre à deux pointes ou à une pointe pouvant contenir la composition pharmaceutique selon l'invention sous forme liquide ; des tubes en matière plastique pouvant contenir la composition pharmaceutique selon l'invention sous forme liquide  
15 ou sous forme de gel. Ces présentations pharmaceutiques monodoses sont bien connues de l'homme du métier.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

20 Exemple 1 : caractérisation tribologique de produits salivaires

Le but de cette étude est de caractériser l'effet lubrifiant de différents produits salivaires sur des langues de porc.

Matériel et méthodes

L'ensemble des tests est réalisé en température et humidité  
25 contrôlées dans une enceinte spécifiquement adaptée pour l'étude.

- Préparation des échantillons de langues

Les langues sont choisies dans un abattoir, elles sont conditionnées, c'est à dire que les zones non utilisées sont détruites. Elles sont ensuite nettoyées avec un sérum  
30 physiologique neutre. Elles sont alors découpées pour produire des échantillons homogènes et standards. Les échantillons sont de nouveau nettoyés avec du sérum physiologique neutre, ils sont placés en emballage individuel et congelés.

- Mesure de la friction

La friction est mesurée à l'aide d'un bio-tribomètre (Zahouani et al., Skin Research and Technology, 15 :68-76, 2009), cet appareil a été spécifiquement conçu pour la réalisation d'expérimentations sur tissus biologiques. Cette technologie permet la mesure, en phase de frottement stabilisé, des efforts normal et tangentiel. Par rapport entre ces deux quantités, le coefficient de frottement  $\tau$  est calculé. Trois mesures sont réalisées pour chaque substitut salivaire avant et après lubrification. Les effets des produits avant et après lubrification sont analysés d'une part vis à vis de la significativité de l'effet lubrifiant et d'autre part au regard de leur effet lubrifiant en comparaison de celui apporté par la salive humaine.

Dans ce test, 18 compositions différentes ont été testées dont 3 servent de références (tableau 1), la salive humaine, le substitut Biotène® et le substitut Oasis®. Deux compositions ont été évaluées deux fois pour tester la reproductibilité du test.

20 Tableau : compositions testées

N° composition	Description
Composition 1	Extrait de lin + 5% glycérol + 0,2% xanthane + lécithine + HAS
Composition 2	Extrait de lin + 5% glycérol + 0,2% xanthane + lécithine
Composition 3	Extrait de lin + 15% glycérol + 0,2% xanthane + cremophor 40
Composition 4	Extrait de lin + 30% glycérol + 0,2% xanthane + cremophor 40
Composition 5	35% glycérol + 0,2% xanthane + cremophor 60 + kollidon VA64
Composition 6	Extrait de lin + 5% glycérol
Composition 7	Mucine bovine + 5% glycérol
Composition 8	Référence commerciale Biotène®

Composition 9	Mucine bovine + 63% glycérol + blanose + carraghenate
Composition 10	Référence commerciale Oasis®
Composition 11	Lécithine + 15% glycérol + 0,2% xanthane
Composition 12	Lécithine + 5% glycérol + 0,2% xanthane
Composition 13	35% glycérol
Composition 14	85% silicone + 15% huile de paraffine
Composition 15	Lécithine + 15% glycérol + 0,4% xanthane
Composition 16	Lécithine + 5% glycérol + 0,4% xanthane
Composition 17	95% silicone + 5% huile de paraffine
Composition 18	Salive humaine

Biotène® : glycérol, xylitol, PEG 60, VP/VA copolymère, huile de ricin, xanthane ; Oasis® : glycérol, sorbitol, poloxamère 338, PEG 60, huile de ricin, xanthane.

## 5 Résultats

Les mesures basales réalisées avant lubrification révèlent une certaine variabilité. Ces mesures étant faites sur des substrats différents, cette variabilité s'explique facilement. Ainsi la moyenne globale des coefficients de frottement mesurés est de 1,12 assortie d'un écart type de 0,18. La valeur maximale est de 1,51 et la valeur minimale est de 0,73. La dispersion des résultats est non négligeable ce qui induit par conséquent la nécessité de raisonner vis à vis des valeurs absolues des coefficients de frottement et non vis à vis de leurs variations exprimées en pourcentages.

La figure 1 représente l'effet lubrifiant des différentes compositions testées, à savoir la variation du coefficient de frottement obtenu après et avant lubrification par une composition donnée. La composition 18 (salive humaine sert évidemment de référence, colonne noire). Il ressort de cette analyse que 2 groupes peuvent être distingués. Huit compositions (colonnes blanches de la figure 1) présentent un effet significativement inférieur à la salive humaine, dont 2

compositions (14 et 18) se révèlent anti-lubrifiantes. Neuf compositions (colonnes grisées) présentent un effet lubrifiant comparable à la salive humaine. Parmi ces compositions efficaces on trouve 2 références commerciales, ce qui valide la fiabilité du test. Il apparaît intéressant de corrélérer les effets lubrifiants avec les composants de chaque composition salivaire. Les cinq substituts salivaires de référence 2, 11, 12, 15 et 16 présentent une similarité forte de composition en glycérol, xanthane et lécithine. L'ajout d'extrait de lin dans la référence 2 vis à vis de la référence 12 n'apparaît pas avoir d'influence notable sur l'efficacité du substitut. Suivant cette conclusion, il est possible de comparer directement les références 3 et 11 qui apparaissent significativement différents en efficacité. Outre l'absence d'extrait de lin dans cette dernière, la différence la plus flagrante est imputée à l'utilisation de lécithine à la place du cremophor 40. La lécithine apparaît ainsi être un composant fondamental des substituts puisque, à l'exception du produit 9 qui propose une formulation rigoureusement différente, elle apparaît dans la formulation de l'ensemble des références présentant un pouvoir lubrifiant comparable à la salive humaine. Il est à noter que la lécithine utilisée dans ce test est la lécithine de soja. En observant les compositions et résultats associés aux références 14 et 17, il peut être conclu que l'utilisation d'une base de silicone ne semble pas opportune pour cette problématique. Ces 2 produits présentent un effet inverse à celui escompté et proportionnel à la quantité de silicone utilisé pour la formulation. De même l'ajout d'acide hyaluronique de sodium dans la composition 1 semble induire un effet négatif sur le pouvoir lubrifiant (non significatif cependant) apporté par le produit 2. Il est également intéressant de pouvoir analyser l'influence de la teneur en glycérol du produit. Seules les formules 11 et 12 d'un côté et 15 et 16 présentent des compositions similaires et une proportion de glycérol variant. Mais aucune conclusion ne peut en

revanche être avancée compte tenu des faibles écarts existant et des tendances inverses dans ces deux duos de formules, même s'il semblerait qu'une meilleure performance soit trouvée avec une teneur plus faible en glycérol. La proportion en xanthane peut également être analysée. En faisant abstraction de la teneur en extrait de lin, hypothèse discutée précédemment, différentes formulations peuvent être comparées. Ainsi l'effet du xanthane apparaît non significatif si l'on compare les produits 2 et 16 ainsi que le couple 11 et 15. Finalement, le substitut 9 est la seule composition ne contenant pas de lécithine arrivant à mimer de manière satisfaisante le fonctionnement de la salive humaine. Il contient un taux de glycérol très important qui pourrait être critiqué vis-à-vis des performances des produits 5 et 13. En association au produit 7, la mucine bovine ne semble pas influencer les résultats de manière prépondérante. Le blanose et le carraghenate, tous deux jouant un rôle d'épaississants, sont par conséquent probablement responsables des bonnes performances de ce produit. Les références commerciales (références 8 et 10) apparaissent être des substituts satisfaisants. Bien que présentant une composition proche du produit 5 (peu actif), le substitut 10 (Oasis®) propose de meilleures capacités de lubrification, ce qui démontre la complexité pour trouver une formulation efficace. Lors de ce test, 2 compositions ont été testées 2 fois pour vérifier la reproductibilité du test. C'est le cas des références 2 et 3. Les variations brutes (différence du coefficient de frottement avant et après lubrification) de la référence 2 sont 0,66 et 0,82 et celles de la référence 3 sont 0,19 et 0,16, ce qui démontre une bonne reproductibilité de ce test.

### 30 Conclusions

Il ressort de ce test que les références 2, 11, 12, 15 et 16 présentent un pouvoir lubrifiant proche de celui de la salive humaine. Les composants fondamentaux semblent être la lécithine, la gomme xanthane et le glycérol.

Exemple 2 : test sensoriel

Le but de cette étude est d'évaluer la caractéristique sensorielle « sensation de bouche sèche » lors de l'utilisation d'un spray contenant une composition selon l'invention par rapport à un spray concurrent du marché.

Une enquête auprès d'une soixantaine de personnes faisant partie d'un panel d'analyse sensorielle, a été menée afin de dépister des sujets sains présentant une sensation de bouche sèche. Un questionnaire, inspiré de critères européens pour dépister le syndrome de Gougerot-Sjögren a été utilisé afin de dépister des sujets présentant une xérostomie subjective. Ainsi 6 sujets ont été identifiés et ont participé au test sensoriel. La sensation de bouche sèche a été évaluée sur l'échelle visuelle analogique de 0 à 100. Au cours de deux séances successives, les sujets testent selon un plan de randomisation les deux sprays (une seule utilisation par séance). Les sprays sont présentés de manière anonyme, les sujets effectuent deux pulvérisations correspondant au total à 0,26g de produit administré.

- Le comparateur est le spray Aequasyal®, dans un conditionnement commercial anonymisé.

- La composition selon l'invention a été pulvérisée à l'aide d'un spray adapté à la composition, décrite ci-dessous :

Ingrédients	Quantité (%)
Chlorure de potassium	0,12
Chlorure de sodium	0,08
Chlorure de calcium	0,15
Glycérol	5
Gomme xanthane	0,2
Xylitol	0,1
Alcool benzylique	0,8
Lécithine soja	0,1
Hyaluronate de sodium	0,1
Benzoate de sodium	0,5
Alpha tocophéryle acétate	0,01

Hydroxystéarate de macrogolglycérol 40	1
Chlorure de cétyl pyridinium	0,1
Acide lactique dilué $\frac{1}{4}$	qs pH 6,25
Eau	qs 100

Un questionnaire informatique présente les échelles de mesures analogiques aux différentes phases de l'expérience. L'étude consiste en 6 phases successives, la phase 1 est la sensation de bouche sèche avant la pulvérisation, la phase 2, immédiatement après la pulvérisation, la phase 3 est la sensation de bouche sèche 5 minutes après la pulvérisation, la phase 4, 10 minutes après la pulvérisation, la phase 5, 15 minutes après et la phase 6, 20 minutes après la pulvérisation. Chaque sujet teste le produit imposé par l'ordre de randomisation, il déplace un curseur sur une échelle de 0 à 100 en fonction de l'intensité ressentie à chacune des phases.

Les résultats de cette étude sensorielle sont résumés sur la figure 2. La composition selon l'invention administrée par spray permet de diminuer significativement la sensation de bouche sèche pour tous les temps étudiés, 20 minutes après les 2 pulvérisations la sensation de bouche sèche est toujours significativement plus basse. La composition commerciale Aequasyal® diminue sensiblement de la même manière la sensation de bouche sèche que la composition selon l'invention.

#### Exemple 3 : composition selon l'invention

A titre d'illustration de l'objet de la présente invention, on mentionnera un autre exemple de composition.

Ingrédients	Quantité (%)
Hydroxystéarate de macrogolglycérol 40	1,00
Glycérol	5,00
Gomme xanthane	0,20
Xylitol	0,50
Lécithine soja	0,01

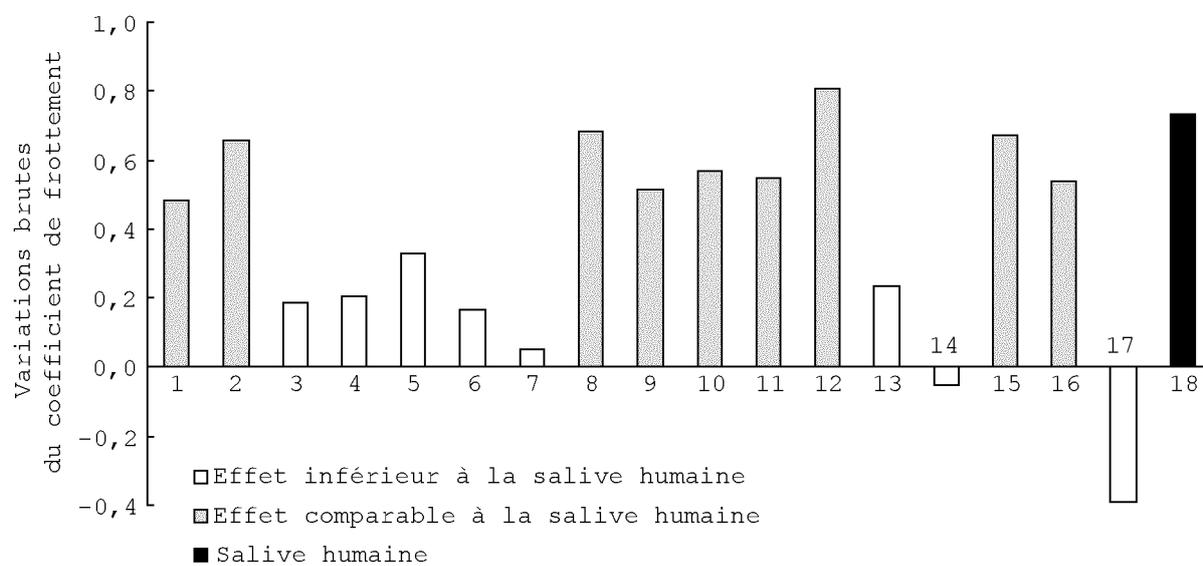
Sucralose	0,01
Alcool benzylique	0,80
Benzoate de sodium	0,50
Chlorure de cétyl pyridinium	0,10
Polysorbate 80 végétal	0,09
Chlorure de potassium	0,12
Hyaluronate de sodium	0,10
Alpha tocophéryle acétate	0,05
Arôme menthe douce	0,10
Phosphate disodique	0,85
Phosphate de potassium	0,83
Eau	89,74

## Revendications

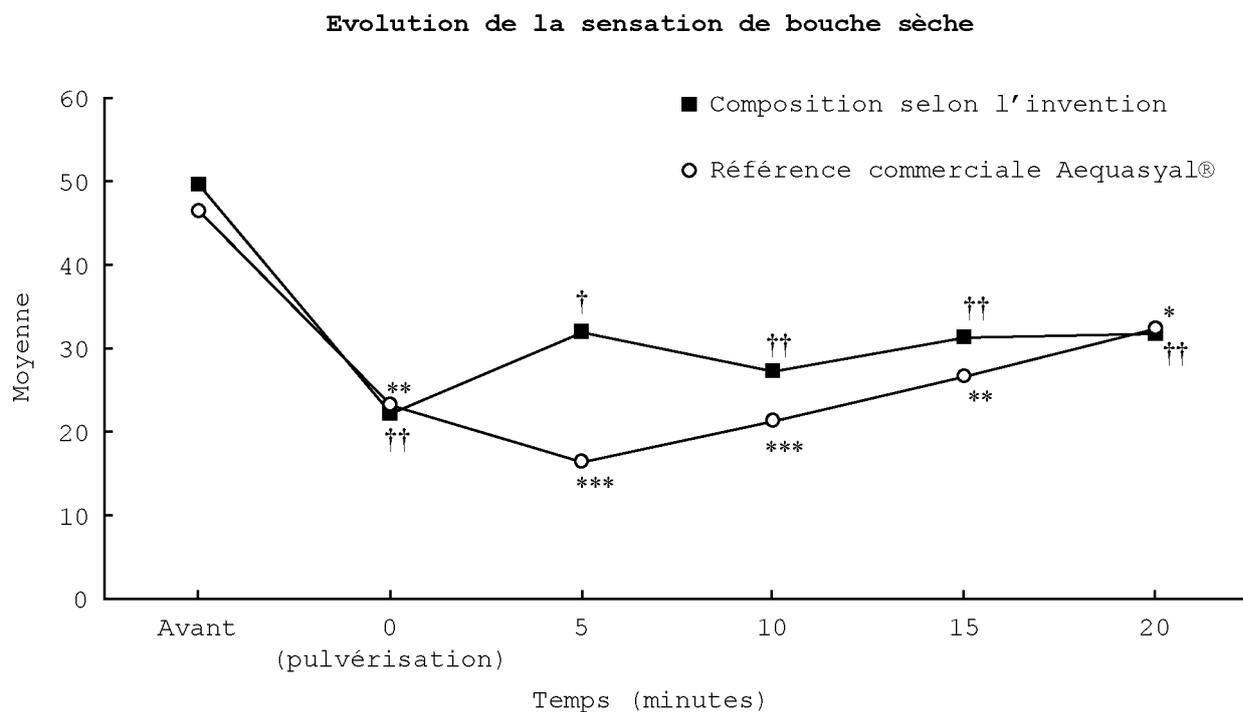
1. Composition pharmaceutique comprenant au moins un tensioactif végétal, un agent humectant, un agent gélifiant pour son utilisation dans le traitement de l'hyposialie ou de l'asialie.  
5
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le tensioactif végétal est choisi parmi le groupe composé de la lécithine, d'un polysorbate ou un mélange des deux.  
10
3. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le tensioactif végétal est un mélange de lécithine de soja et de polysorbate 80 végétal.  
15
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'agent humectant est le glycérol.  
20
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'agent gélifiant est la gomme xanthane.
- 25 6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la quantité de tensioactif végétal ou de mélange de tensioactifs végétaux est comprise de 0,005 à 0,2% du poids total de la composition.  
30
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la quantité de l'agent humectant est comprise de 1 à 30% du poids total de la composition.

- 5 8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la quantité de l'agent gélifiant est comprise de 0,1 à 1% du poids total de la composition.
- 10 9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent hydratant.
- 15 10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'agent hydratant est l'acide hyaluronique.
- 20 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que la quantité d'agent hydratant est comprise de 0,05 à 0,5% du poids total de la composition.
- 25 12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs ajusteurs de pH.
- 30 13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un agent minéralisant.
14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous une forme administrable sous forme de spray.
15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de présentation pharmaceutique de type monodose.

1/2

**Figure 1**

2/2



\*P<0,05; \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001 versus avant la pulvérisation Aequasyal®

†P<0,05; ††P<0,01; †††P<0,001 versus avant la pulvérisation de la composition selon l'invention

**Figure 2**