(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 368 974**

(51) Int. CI.:

A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08843988 .0**
(96) Fecha de presentación: **29.10.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2214658**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2010**

(54) Título: **PREPARACIÓN QUE CONTIENE OSMOLITOS PARA USO EN CASO DE MEMBRANAS MUCOSAS SECAS.**

(30) Prioridad:
31.10.2007 DE 102007052380

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2011

(73) Titular/es:
BITOP AG
STOCKUMER STRASSE 28
58453 WITTEN, DE

(72) Inventor/es:
SCHMITTMANN, Hans Bernd

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación que contiene osmolitos para uso en caso de membranas mucosas secas

Además de la percepción de olores, la nariz desempeña funciones importantes: purifica el aire de la respiración de partículas pequeñas, lo calienta a la temperatura corporal y lo humidifica. De esta manera se eliminan factores patogénicos y prepara de manera óptima el intercambio de gases en los pulmones. Pero esto puede funcionar solo si la mucosa nasal está en condición de suministrar suficiente humedad al aire para la respiración. Sin embargo, si el aire es particularmente seco (en el caso de una humedad del agua por debajo de 5 g de agua por metro cúbico de aire), como durante el invierno o en espacios climatizados, entonces la capacidad de la mucosa nasal se sobrecarga pronto. Los síntomas de una Rhinitis sicca (nariz seca) vienen con comezón, ardor, formación de eccema y de costras. A veces también se presenta hemorragia nasal, muchas veces se congestionan los conductos nasales sin que exista un resfriado. Solos estos síntomas pueden ser ya muy desagradables. Sin embargo, las causas de una nariz seca dan como resultado ante todo su pérdida de funcionalidad: el aire demasiado seco o demasiado frío, sin filtrar, tarde o temprano conduce patógenos al tracto respiratorio ahora desprotegido.

El "síndrome de la nariz seca", de la cual la Rhinitis sicca y otra rinitis atrófica son una manifestación, es un problema médico serio. Asimismo, puede ser un efecto secundario de un tratamiento medicamentoso determinado de la nariz y de larga/repetida permanencia en espacios climatizados. Un gran contingente de pacientes con mucosa nasal seca está conformado además por fumadores empedernidos (abuso de tabaco).

La mayoría de las veces una solución acuosa, isotónica de sal es el producto de primera opción para tratar una nariz seca. Sin embargo, el tratamiento en forma de aspersión no siempre actúa de manera satisfactoria y muchas veces debe repetirse. En comparación con otras preparaciones nasales, las preparaciones de alta viscosidad ofrecen ventajas características: frente a las gotas, o aspersións, nasales acuosas, éstas permanecen más tiempo en la mucosa nasal. De esta manera el efecto de protección es más intenso. Una desventaja de la administración de preparados viscosos consiste, no obstante, en que después de evaporarse el agua del producto que suministra viscosidad se forma una costra desagradable. Además, un efecto secundario muy serio o un problema es la impresión subjetiva de la "nariz seca", para la cual casi no existen tratamientos satisfactorios. En la solicitud de patente DE 43 04 893 se proponen polioles (por ejemplo, glicerina, glicol 300-1000, polipropilenglicol 300-1000) en un polímero inerte, preferible con un perfil reológico no newtónico.

Se ha encontrado en este caso que se requiere una alta viscosidad para obtener un efecto clínico satisfactorio. Sin embargo, las preparaciones viscosas llegan difícilmente y de manera marcada solo hasta el vestíbulo de la nariz, de modo que las áreas superiores de la mucosa nasal se tratan solo de manera insatisfactoria.

La aplicación de aceites minerales en la nariz se considera hoy día como tema de estudio ya que pueden conducir a granulomas (nudos) en la mucosa nasal. Los nudos surgen en el caso del intento en balde de la mucosa nasal por alejar la parafina inerte mediante procesos de reabsorción. También puede darse la aspiración de la parafina con formación intrapulmonar de granuloma.

Por otra parte, una aplicación repetida de aditivos vasoconstrictores o antiinflamatorios de la mucosa nasal (sustancias simpatomiméticas) conduce muchas veces a un secamiento de la mucosa nasal, ligado a irritaciones inflamatorias. Estos efectos secundarios pueden conducir a un riesgo elevado de infección ya que las membranas mucosas en estado reseco e inflamado ya no pueden desempeñar de manera satisfactoria sus funciones protectoras y filtrantes de modo que los patógenos pueden alcanzar las vías respiratorias sin ningún impedimento. Por lo tanto, en los documentos DE 195 41 919, DE 195 49 421 o DE 103 56 248 se describen adiciones de pantotenol o de ácido pantoténico o de glicosaminoglicanos ácidos. Pero de esta manera solo se atenúan las desventajas del estado de la técnica mencionadas previamente. Las composiciones reveladas no contienen adiciones de antiinflamatorios. Las irritaciones inflamatorias reducidas se atribuyen por lo tanto a la mejor humectación de la mucosa nasal. Para poder contrarrestar mejor los efectos secundarios conocidos generalmente de las sustancias simpatomiméticas en la publicación de patente de modelo de utilidad DE 20 2006 005 924 se recomienda el uso de mirra. En el contexto de la composición revelada la mirra debe producir un efecto antiinflamatorio, antiflogístico. Una adición de compuestos de cinc ayuda a las células afectadas a neutralizar radicales libres y apoya de esta manera los efectos de la mirra. De conformidad con esto, aquí solo la solución salina contrarresta un resecamiento de la membrana mucosa.

Por lo tanto, el problema a solucionar que sirve de fundamento para la presente invención consiste en suministrar una preparación que es adecuada para la prevención, terapia y/o cuidado de membranas mucosas y supera principalmente las desventajas descritas previamente del estado de la técnica.

Otro objeto de la presente invención consiste en suministrar una preparación que no requiere de sustancias simatomiméticas con propiedades vasoconstrictoras o antiinflamatorias de la membrana mucosa. De manera alternativa, la presente preparación debe poder aliviar el resecamiento y la irritación inflamatoria de la mucosa nasal que son efectos secundarios típicos de las sustancias simpatomiméticas.

Por lo tanto, una preparación deseable debe satisfacer los siguientes requisitos:

a) concentraciones de sal más altas ya no humectan la membrana mucosa sino que incluso le extraen agua. Por lo tanto son más ventajosos los compuestos que no extraen el agua incluso en concentraciones más altas y presentan además una mayor tolerancia fisiológica.

b) Debe apoyarse la humectación mediante una solución salina/de sal marina óptima o solución que contiene agua marina y debe reducirse el efecto secundario descrito arriba.

c) Los aditivos antiinflamatorios deben ajustarse mejor a una preparación que puede contener sal.

d) Los aditivos deben ser capaces de estabilizar opcionalmente otros principios activos farmacológicos y/o reducir sus efectos secundarios.

El inventor ha encontrado ahora de manera sorprendente que estos problemas pueden resolverse suministrando una preparación o formulación a base de osmolitos o derivados de osmolitos según la reivindicación 1, a la que opcionalmente pueden adicionarse cloruro de sodio y/o humectantes. Como humectantes son de particular ventada los escleroglucanos (por ejemplo Tinocare). Por derivados se entienden las sales o ésteres correspondientes.

Asimismo, la preparación puede servir de vehículo para el suministro de medicamentos.

El término "preparación" o "formulación" o similares, tal como se usa en el contexto de la presente invención, debe entenderse de una manera muy amplia y abarca no solo preparados farmacéuticos o farmacéuticos como tal, sino también los llamados productos medicinales o similares, así como cosméticos.

Osmolitos o solutos compatibles son principios activos naturales que hacen posible una protección de la piel humana, libre de efectos secundarios, frente a las influencias ambientales dañinas (por ejemplo M. F. Roberts, "Organic compatible solutes of halotolerant and halophilic microorganisms", Saline Systems 2005, 1: 5, http://www.salinesystems.org/content/1/1/5). Los osmolitos ectoína e hidroxiectoína protegen, por ejemplo, estructuras celulares de la piel humana y su material genético hereditario ante daños a causa de la acción de la radiación UV y otras formas de estrés ambiental. Mediante la protección células, la ectoína mantiene la respuesta inmune de las células de la piel y de esta manera se conserva el mecanismo autoprotector de la piel ante daños desventajosos por más tiempo. Debido a su función protectora, las ectoínas retardan las reacciones de inflamación de la piel. Estas propiedades de las ectoínas son probadas a través de numerosos estudios de aplicación y las ectoínas ya están en el mercado en diversos productos cosméticos convencionales.

En EP 0 887 418 se mencionan ectoínas para la preparación de medicamentos sin especificar los medicamentos. Preparaciones farmacéuticas con contenido de ectoína, que tienen al menos una sustancia de contenido proteico, se mencionan en EP 0 887 418, no obstante sin especificar los medicamentos. También son conocidas preparaciones farmacéuticas que contienen ectoína, con al menos una sustancia de contenido proteico (WO 00/76528) o un vehículo permitido en farmacia (EP 0 553 884).

Las ectoínas se obtienen como material protector celular natural a partir de microorganismos extremofílicos. Los microorganismos extremofílicos pertenecen a las formas de vida más antiguas sobre la tierra y se adaptan de manera óptima a condiciones ambientales drásticas tales como temperaturas extremas (parcialmente por encima de 100 °C) o altos contenidos salinos (200-300 g/l). Sus espacios vitales naturales son, por ejemplo salinas, fuentes calientes o volcanes submarinos. Los extremolitos son esenciales para la protección de diversos microorganismo extremofílicos frente a factores de estrés como frío, calor, sal, radiación UV o radicales libres. Al grupo de osmolitos según la invención pertenecen ácido 1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (ectoína), ácido 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-1H-[1,3]-diazepin-4-S-carboxílico (homoectoína), ácido S,S-β-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (hidroxiectoína), di-myo-inositol fosfato (DIP), 2,3-difosfoglicerato cíclico (cDPG), 1,1-di-glicerinfosfato (DGP), s-manosilglicerato (firoin), s-manosilgliceramida (firoin-A), di-manosil-di-inositol fosfato (DMIP) y glucosilglicerina. Frente a los polioles mencionados en la solicitud de patente DE 43 04 893, los derivados de glicerina mencionados tienen la ventaja de que presentan una compatibilidad fisiológica mucho más grande.

Los osmolitos se encuentran de manera típica en una concentración de 0,001 a 50 % en peso, preferible 0,05 a 20 % en peso, principalmente 0,1 a 10 % en peso respecto del peso total de la composición.

Como ya se mencionó, la composición también puede contener cloruro de sodio en forma de sal común, sal marina o agua marina. Respecto de un litro de la composición, el contenido es, por ejemplo, de 0,5 a 20 g, principalmente 1 a 10 g, preferible 2 a 8 g, particularmente preferible 5 a 7 g. Al usar agua marina, el contenido de sal puede reajustarse opcionalmente con sal común/sal marina.

La preparación de la presente invención puede tener una consistencia líquida o espesa hasta semisólida. A manera de ejemplo, la composición de acuerdo con la invención puede presentarse como ungüento, crema o gel para aplicarse a la nariz o preferible como solución o dispersión para gotear o asperger en la nariz o como solución de enjuague.

Como vehículo para formas de administración líquidas son adecuados, principalmente, sistemas acuosos con o sin búfer. Como vehículos para preparaciones espesas o semisólidas como, por ejemplo, ungüentos, cremas o geles, son adecuados por ejemplo hidrocarburos de parafina, vaselina, productos de lanolina y otras materias de base, que elevan la viscosidad y que pueden usarse en farmacia; en el caso de geles hidrófilos, por ejemplo agua, glicerina o sorbitol, los cuales se gelifican con agentes de hinchamiento adecuados, como por ejemplo poli(ácidos acrílicos), derivados de celulosa, almidón o tragacanto. Principalmente en el caso de composiciones que contienen sal, el espesamiento se selecciona de tal modo que pueda impedirse en gran medida que fluya hacia la cavidad de la faringe.

La preparación de acuerdo con la invención también puede contener, además de las sustancias activas y vehículos, y emulsionantes opcionalmente presentes, otros coadyuvantes y/o aditivos farmacéuticos y compatibles con respecto a los principios activos, como por ejemplo: materiales de carga, diluyentes, aglutinantes, humectantes, estabilizantes, colorantes, aromatizantes y/o conservantes.

En este contexto han de nombrarse particularmente los aditivos de té o extractos de té así como aloe vera. Las saponinas, como agentes humectantes naturales, poseen una variedad de posibilidades de aplicación. Debido a sus propiedades tensioactivas se emplean frecuentemente en cosméticos y en alimentos. Desde un punto de vista fisiológico, es conocido su efecto incrementador de permeabilidad y, con él, su efecto elevador de reabsorción sobre las membranas. Además, en la composición de la invención pueden estar contenidos en concentraciones usuales compuestos químicos, activos desde el punto de vista microbiológico, como por ejemplo materiales conservantes, antisépticos o aceite de manuca para el mejoramiento de la estabilidad microbiana. Además, la composición de la invención también puede contener además una o varias sustancias activas desde el punto de vista farmacológico. Como agentes conservantes pueden emplearse, por ejemplo, sorbatos, benzoatos o aceite de manuca. La concentración se encuentra de manera típica en un rango entre 0,02 y 5 % en peso respecto del peso total de la composición.

Las preparaciones pueden tener además un sistema amortiguador de pH (búfer) para establecer un valor de pH determinado. Principalmente puede tratarse de un sistema búfer a base de citrato/ácido cítrico o a base de fosfato/hidrofosfato.

La composición también puede servir como vehículo para administrar un medicamento. En tal caso, los principios activos contenidos adicionalmente en la composición pueden estabilizarse y/o reducirse sus efectos secundarios. Adicionalmente, mediante la administración común de los osmolitos según la invención y de otros principios activos pueden lograrse efectos sinérgicos en el efecto positivo. De esta manera, la acción hinchadora de oximetazolina, xilometazolina o de tramazolina, por ejemplo, puede combinarse con la acción de los osmolitos. Principalmente, la acción de los osmolitos puede combinarse con la acción antiinflamatoria de otras sustancias como, por ejemplo, dexpantenol o pantenol. Asimismo es posible una combinación con antihistamínicos como azelastina o ácido cromoglícico. Existe otra posibilidad de combinación con sustancias que elevan la viscosidad como la hidroxipropilmetilcelulosa, hietelosa, hipromelosa o ácido hialurónico o con sustancias humectantes como el aceite de ajonjolí.

Además de la composición misma, la invención también se refiere a la utilización de osmolitos de acuerdo con la reivindicación 13 para la preparación de un producto para el tratamiento tópico profiláctico y/o curativo de membranas mucosas secas, principalmente mucosas nasales. De esta manera puede impedirse una retención de secreciones así de la misma manera que la aparición de resecamientos e irritaciones inflamatorias de la membrana mucosa. Además, el tratamiento de la membrana mucosa seca sirve para reducir la formación de edemas y para mejorar la ventilación nasal, principalmente para la ventilación de los senos paranasales y los tubos faringotimpánicos.

De acuerdo con la invención también es posible proveer un dispositivo para inhalación en forma de un inhalador lleno para composiciones líquidas de la invención.

La preparación de la composición se efectúa de una manera conocida. Esto sucede, por ejemplo, mezclando o disolviendo los principios activos en concentraciones farmacológicamente eficaces, los coadyuvantes y/o aditivos (excipientes), así como opcionalmente las otras sustancias farmacológicamente activas en el medio de soporte previsto.

Los siguientes ejemplos de ejecución sirven solo para ilustrar la presente invención aunque sin restringirla a los mismos.

Ejemplo 1 [ectoína, isotónica en agua]:

En un recipiente adecuado con dispositivo para revolver alrededor de 45 % del volumen final previsto se carga con agua purificada. Luego se adicionan 3,87 % (p/p) de ectoína y se disuelven revolviendo. La solución producida se llena con agua purificada hasta cerca del 98% del volumen final y el valor de pH se ajusta a pH 5,5 – 6,0 con hidróxido de sodio de 1 N / ácido láctico (Pural 80). La solución se llena hasta el volumen final previsto adicionando agua purificada, luego se filtra a través de un filtro adecuado y se envasa en botellas que se proveen luego con una bomba de aspersión nasal adecuada.

Ejemplo 2 [Ectoína con sal, isotónica en agua]:

En un recipiente adecuado con dispositivo para revolver cerca del 45 % del volumen final previsto se carga con agua purificada. Luego se adicionan 0,5 % (p/p) de ectoína así como 0,78 % (p/p) de sal común o sal marina y se disuelven revolviendo. La solución producida se llena con agua purificada hasta cerca del 98 % del volumen final y el valor de pH se ajusta a pH 5,5 – 6,0 con hidróxido de sodio de 1N / ácido láctico (Pural 80). La solución con agua purificada se llena hasta el volumen final previsto, se filtra a través de un filtro adecuado y se envasa en frascos que después se proveen de una bomba aspersión nasal adecuada.

Ejemplo 3:

En un recipiente adecuado con dispositivo para revolver cerca del 45 % del volumen final previsto, se carga con agua purificada. Luego se adicionan 0,5 % de ectoína, 0,78 % de sal común o sal marina y 4,9 % Tinocare SG-L (nombre genérico Sclerotium gum) y se disuelve revolviendo. La solución producida se llena con agua purificada hasta cerca del 98 % del volumen final y se ajusta el valor de pH a pH 5,5-6,0 con hidróxido de sodio de 1 N / ácido láctico (Pural 80). La solución se llena con agua purificada hasta el volumen final previsto, se filtra a través de un filtro adecuado y se envasa en botellas que luego se proveen de una bomba aspersión nasal adecuada.

Ejemplo 4:

En un recipiente adecuado con dispositivo para revolver cerca del 45 % del volumen final previsto, se carga con agua purificada. Luego se adicionan 0,5 % de ectoína, 0,78 % de sal común, 0,1 % de saponina Q (DAB 9) y 4,8 % de Tinocare SG-L y se disuelven revolviendo. La solución producida se llena con agua purificada hasta cerca del 98 % del volumen final y se ajusta el valor de pH a pH 5,5-6,0 con hidróxido de sodio de 1 N / ácido láctico (Pural 80). La solución con agua purificada se llena hasta el volumen final previsto, se filtra a través de un filtro adecuado y se envasa en frascos que después se proveen de una bomba aspersión nasal adecuada.

Ejemplo 5 [Ectoína con sal en té]:

En un recipiente con dispositivo para revolver y en el que puede ajustarse la temperatura, cerca del 45 % del volumen final previsto se carga con té (que contiene 1,50 % de té de manzanilla o té verde). El valor de pH se ajusta a pH 5,5-6,0 con hidróxido de sodio de 1 N / ácido láctico (Pural 80). Luego se adicionan 0,5% de ectoína, 2,00 % de sal común / sal marina, 4,18 % de Tinocare SG-L, 4,00 % de aloe activo, 1,00 % de fosfato de sorbilo sódico, 0,20 % de sorbato de potasio, 0,10 % de saponina Q (DAB 9), 0,02 % de hialuronato de Na y 0,50 % de glucosamininoglicano y se disuelven revolviendo a 45-50□℃. La solución producida se junta con 0,50 % de ha rina de guar y se mezcla brevemente con un aparato dispersador para eliminar la formación de grumos. Con el té usado arriba se llena hasta cerca del 98 % del volumen final y el valor de pH se ajusta a pH 5,5-6,0 con hidróxido de sodio de 1 N / ácido láctico (Pural 80). Después de cerca de 24 horas de tiempo de reposo se clarifica la turbiedad inicial en gran medida. La solución se llena con el té usado arriba hasta el volumen final previsto, se filtra a través de un filtro adecuado, y se envasa en frascos con pipetas adecuados.

Ejemplo 6 [Ectoína sin sal en té]:

En un recipiente con dispositivo para revolver y en el que puede ajustarse la temperatura, cerca del 45 % del volumen final previsto se carga con té (que contiene 1,50 % de té de manzanilla o té verde). El valor de pH se ajusta a pH 5,5-6,0 con hidróxido de sodio de 1 N / ácido láctico (Pural 80). Luego se adicionan 0,5 % de ectoína, 5,00 % de Tinocare SG-L, 5,00 % de aloe activa, 0,50 % de fosfato de sorbilo sódico, 0,20 % de sorbato de potasio, 0,20 % de saponina Q (DAB 9), 0,02% de Na-hialuronato y 0,50 % de glucosamininoglicanos y se disuelven revolviendo a 45-50□℃. La solución producida se junta con 0,48 % de ha rina de guar y se mezcla brevemente en un aparato para dispersar a fin de eliminar la formación de grumos. Se llena hasta cerca del 98% del volumen final con el té usado previamente y con hidróxido de sodio de 1 N / ácido láctico (Pural 80) se ajusta el valor de pH a 5,5-6,0. Después de cerca de 24 horas de tiempo de reposo se ha aclarado la turbiedad inicial. La solución se llena con el té usado previamente al volumen final previsto, se filtra a través de un filtro adecuado y se envasa en frascos con pipeta adecuados.

Estudios de aplicación

Se investigó la actividad de una solución de ectoína de acuerdo con la invención por medio de 50 pacientes ambulantes con diagnóstico Rhinitis sicca anterior. La duración del tratamiento fue de dos semanas. A los pacientes se recomendó aplicar el aspersión nasal de ectoína al menos 5 veces al día.

Como parámetro de logro principal se aplicó la escala subjetiva de estado de salud del impedimento para respiración nasal según las puntuaciones 0 a 12 (0 - no, 3 - bajo, 6 – medio, 9 – severo y 12 – muy severo), documentada de conformidad con las indicaciones de los pacientes, así como la dimensión de la formación de costras según las puntuaciones 0 a 12 (0 - no, 3 - bajo, 6 – medio, 9 – severo y 12 – muy severo). Como parámetro de logro secundario se efectuó de manera complementaria la evaluación de las deposiciones de sangre endonasales, del desarrollo de una faringitis paralela, de las molestias en el olfato, de la rinorrea, de la viscosidad de secreción y de la hiperplasia de la concha nasal. Para la cuantificación de los parámetros de logro secundarios sirvió la distribución de puntuaciones de 0 a 12.

Después de una duración de terapia de una o dos semanas el investigador registró la eficacia, la tolerancia y la conformidad del paciente según las puntuaciones de 0 a 12 (0 – muy buena, 3 - buena, 6 – satisfactoria, 9 – baja y 12 – ninguna/mala).

Impedimento de respiración nasal como parámetro principal de logro:

Se determinaron los siguientes puntuaciones:

Antes del tratamiento	4,6
Después de una semana	2,76
Después de dos semanas	1,54

La modificación en el impedimento de respiración nasal fue altamente significativa ($p < 0,001$).

Formación de costras /sensación de resequedad dentro de la nariz, como parámetro de logro principal:

Se determinaron los siguientes puntuaciones:

Antes del tratamiento	6,2
Después de una semana	2,16
Después de dos semanas	1,52

La disminución fue altamente significativa ($p < 0,001$).

Deposiciones de sangre como parámetro de logro secundario:

Se determinaron los siguientes puntuaciones:

Antes del tratamiento	2,14
Después de una semana	0,36
Después de dos semanas	0,36

La modificación puede clasificarse nuevamente como altamente significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0,001$).

Faringitis como parámetro de logro secundario:

Se determinaron los siguientes puntuaciones:

Antes del tratamiento	1,08

Después de una semana 0,34

Después de dos semanas 0,16

Esta disminución también fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0,001$).

Cacosmia como parámetro de logro secundario:

La ocurrencia de una cacosmia ($n = 2$) se ha descrito en la documentación de diagnostico médico solo antes del tratamiento. Este síntoma se ha descrito solo por pocos pacientes por lo cual aquí no pudieron deducirse diferencias significativas estadísticamente.

Rinorrea como parámetro de logro secundario:

Se determinaron los siguientes puntuaciones:

Antes del tratamiento 1,64

Después de una semana 1,6

Después de dos semanas 0,94

Sin embargo, este resultado no fue significativo estadísticamente ($p = 0,248$).

Viscosidad de secreción como parámetro de logro secundario:

Se determinaron los siguientes puntuaciones:

Antes del tratamiento 5,26

Después de una semana 2,44

Después de dos semanas 2,00

La disminución de los síntomas es altamente significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0,001$).

Evaluación de la eficacia. Tolerancia y conformidad de los pacientes:

Valoración de puntuación por parte del médico:			
	Eficacia	Tolerancia	Conformidad de los pacientes
Después de una semana	3,86	2,16	2,30
Después de dos semanas	3,50	2,08	2,12

Apreciación de la eficacia y tolerancia por parte de los pacientes:		
	Eficacia	Tolerancia
después de 3 días	4,58	2,10
después de 6 días	4,14	1,92
después de 9 días	3,46	1,60
después de 12 días	3,12	1,40

Los resultados fueron altamente significativos desde el punto de vista estadístico.

Otras configuraciones, modificaciones y variaciones, así como ventajas, de la presente invención son reconocibles y realizables sin dificultad para el experto en la materia al leer la descripción, sin que abandone en tal caso el marco de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene como principio activo al menos un osmolito para el tratamiento de membranas mucosas secas, en cuyo caso el osmolito es ácido 1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (ectoína), ácido 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-1H-[1,3]-diazepin-4-S-carboxílico (homoectoína), ácido S,S-β-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (hidroxiectoína), di-myo-inositolfosfato (DIP), 2,3-difosfoglicerato cíclico (cDPG), 1,1-di-glicerinfosfato (DGP), β-manosilglicerato (firoin), β-manosilgliceramida (firoin A), di-manosil-di-inositolfosfato (DMIP), glucosilglicerina y/o una sal o un éster de estos compuestos.

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el principio activo sirve para el tratamiento de mucosas nasales secas.

3. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la composición contiene cloruro de sodio.

4. Composición según la reivindicación 3, caracterizada porque la composición contiene sal común y/o sal marina en una cantidad de 0,5 a 20 g, principalmente 1 a 10 g, preferible 2 a 8 g y particularmente preferible 5 a 7 g, referida a un litro de la composición.

5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición contiene un humectante, preferible un escleroglucano, principalmente Tinocare.

6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque los osmolitos se encuentran en concentraciones de 0,001 a 50 % en peso, preferible de 0,05 a 20 % en peso, principalmente de 0,1 a 10 % en peso, respecto del peso total de la composición.

7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la composición contiene sorbatos, benzoatos y/o aceite de manuca en una concentración de 0,02 a 5 % en peso en calidad de agente conservante.

8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la composición contiene aloe vera, té y/o extractos de té.

9. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la composición contiene oximetazolina, xilometazolina, tramazolina, dexpantenol, pantenol, aceite de ajonjolí, ácido cromoglícico, azelastina, hidroxipropilmetilcelulosa, hietelosa, hipromelosa, ácido hialurónico, una sal o un éster de estos compuestos o una combinación de las sustancias previamente mencionadas.

10. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la composición es una solución acuosa.

11. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la composición es una solución, enjuague, suspensión, ungüento, crema, loción, pasta, aspersión, gel, aerosol, aspersión nasal o gotas nasales.

12. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque es una composición isotónica o hipertónica.

13. Utilización de al menos un osmolito para la preparación de un producto para el tratamiento tópico profiláctico y/o curativo de membranas mucosas secas, principalmente de mucosas nasales, en cuyo caso el osmolito es ácido 1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (ectoína), ácido 4,5,6,7-tetrahidro-2-metil-1H-[1,3]-diazepin-4-S-carboxílico (homoectoína), ácido S,S-β-hidroxi-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-pirimidin-4-carboxílico (hidroxiectoína), di-myo-inositolfosfato (DIP), 2,3-difosfoglicerato cíclico (cDPG), 1,1-di-glicerinfosfato (DGP), β-manosilglicerato (firoin), β-manosilgliceramida (firoin A), di-manosil-di-inositolfosfato (DMIP), glucosilglicerina y/o una sal o un éster de estos compuestos.

14. Utilización según la reivindicación 13, caracterizada porque el producto sirve para evitar una retención de secreciones, impedir resecamientos y/o impedir irritaciones inflamatorias de la membrana mucosa.

15. Utilización según la reivindicación 13 o 14, caracterizada porque el producto sirve para la reducción de edema y/o para el mejoramiento de la ventilación de los senos paranasales y los tubos faringotimpánicos.