

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 113**

51 Int. Cl.:

A61K 35/08 (2006.01) **A61K 31/685** (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01) **A61K 36/734** (2006.01)

A61K 36/896 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61K 31/765 (2006.01)

A61K 36/16 (2006.01)

A61K 36/38 (2006.01)

A61K 36/738 (2006.01)

A61K 36/8965 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2007 E 07766109 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2026835**

54 Título: **Composiciones nasales y bucales que comprenden un extracto de Ruscus Aculeatus y rutina para combatir los ronquidos**

30 Prioridad:

01.06.2006 FR 0651998

19.02.2007 FR 0701176

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

13.12.2013

73 Titular/es:

**OMEGA PHARMA INNOVATION &
DEVELOPEMENT N.V. (100.0%)**

**Venecoweg 26
9810 Nazareth, BE**

72 Inventor/es:

**ANTON, JEAN-CHRISTOPHE;
MARIN, DENIS y
SONIE, SERGE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 434 113 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones nasales y bucales que comprenden un extracto de *Ruscus Aculeatus* y rutina para combatir los ronquidos

5 La presente invención se refiere al sector del tratamiento y de la prevención del ronquido y más particularmente del ronquido en ciertos grandes roncadores. En los grandes roncadores, se pone en juego un conjunto de fenómenos complejos, que produce un ronquido característico. En el caso de estas personas el origen del ronquido es frecuentemente faríngeo e igualmente nasal. Por lo tanto, la acción dirigida, pero no simultánea de ciertos productos sobre la faringe y la úvula no puede resolver totalmente el problema de ciertos grandes roncadores. En efecto, se trata de intervenir sobre los fenómenos que implican a la vez las estructuras anatómicas de la nariz y de la faringe.

10 Una acción simultánea sobre estos dos objetivos puede permitir una mejor eficacia.

El problema general del ronquido

Aproximadamente el 42 a 60% de los adultos ronan de vez en cuando; 20% de los hombres y 10% de las mujeres ronan de manera habitual. Un ronquido medio alcanza fácilmente un nivel sonoro de 45 dB a 60 dB (el sonido de una voz), mientras que un ronquido mayor puede sobrepasar los 95 dB, lo que corresponde al ruido del paso de un camión. En los grandes roncadores, los ronquidos sobrepasan frecuentemente los 60 dB y pueden originar afecciones serias, no solamente en el propio roncador sino también en las personas que viven a su lado y no logran dormir a causa del ruido. En efecto, en el caso de los grandes roncadores y su entorno, el sueño es alterado frecuentemente a causa del ruido y de la intensidad de los ronquidos. Las causas del ronquido varían de una persona a 35 otra. A nivel anatómico, el ronquido se produce principalmente cuando las vías respiratorias a nivel de la garganta (faringe) se estrechan después de la relajación de los músculos que normalmente mantienen abierto el paso. Este estrechamiento provoca un flujo de aire turbulento y vibraciones a nivel del paladar blando y en la base de la lengua, lo que crea el sonido del ronquido. En los grandes roncadores, a un ronquido cuyo origen está en la faringe, se llega a superponer un ronquido de origen nasal.

15 Las dos causas principales del ronquido de origen nasal son una obstrucción de las vías respiratorias nasales y una deformación de la nariz. A causa de una obstrucción de las vías nasales (nariz congestionada o bloqueada), la persona requiere un esfuerzo suplementario para inspirar. Esta acción puede crear un efecto de vacío en la garganta y una modificación del paso de los flujos de aire a nivel de la cavidad nasal, los cuales provocan un ronquido. Además, la obstrucción de las vías nasales obliga al sujeto a respirar por la boca y está asociada frecuentemente a un ronquido procedente de la garganta.

20 Así, la aparición del ronquido en los grandes roncadores se debe a varios factores que interactúan simultáneamente los unos con los otros: principalmente las vibraciones a nivel de la faringe y un estrechamiento de las vías nasales.

Ronquido a nivel de la faringe

Las vibraciones a nivel de la faringe son las consecuencias de un velo demasiado largo, de una posición de adormecimiento en decúbito dorsal y de un estrechamiento de la cavidad bucal. La existencia de un velo demasiado largo es el factor más fácilmente comprensible. Esta hipertrofia del velo alcanza relativamente poco los músculos de este último pero afecta sobre todo a los tejidos grasos que los rodean y a la mucosa. La úvula se amplía, los pilares posteriores de las amígdalas se espesan y se alargan en dos semicortinas que prolongan el velo hacia abajo. El segundo factor responsable de la aparición del ronquido es el decúbito dorsal (la posición sobre la espalda del cuerpo dormido). Esta posición ocasiona que el velo relajado repose sobre la pared posterior de la faringe. En esta posición anatómica, el paso del aire de inspiración nasal puede levantarlo fácilmente, lo hace flotar y vibrar. Si el durmiente está acostado sobre el vientre, el velo cae hacia delante y no corre el riesgo de tocar la pared posterior o incluso lateral de la faringe; así liberado, deja tras de sí muy abierto el corredor aéreo posterior a él, y el aire pasa fácilmente. Pero si está acostado sobre la espalda es cuando más se apoya el velo sobre la faringe. Es esta la posición habitual del roncador severo, y es en esta posición cuando los riesgos de asfixia son mayores. El estrechamiento de la cavidad bucal constituye el tercer elemento responsable del ronquido. Este estrechamiento está ocasionado por la obesidad, la obstrucción nasal y el retrognatismo.

A nivel de la faringe, el ronquido refleja la vibración del velo del paladar y de las paredes de la faringe bajo la acción del flujo aéreo anormalmente turbulento. Está en relación con las características anatómicas y mecánicas de la faringe y del moco, que constituye una capa viscosa superficial de los tejidos de la faringe. El moco es un elemento fisiológico y anatómico importante puesto que constituye el medio que va a interactuar con el aerosol (los principios activos son proyectados y deben actuar a este nivel). Por lo tanto, es particularmente importante conocer con precisión las características físicas y fisiológicas de este medio biológico.

Entre la cavidad nasal y la tráquea, las dos rígidas e indeformables, el aire de inspiración va a atravesar un espacio deformable, elástico y más o menos estrecho. En este estrechamiento van a aparecer modificaciones de caudal y de presión denominadas fenómenos de Venturi, regidos por los teoremas de Bernouilli, en el origen de la vibración de las paredes. Entre las fosas nasales y la tráquea rígida, las paredes de la orofaringe son blandas, elásticas y estrechas. Por lo tanto, todo se reúne para que se produzca varias veces por segundo el fenómeno de Venturi, que

es responsable de la vibración del velo del paladar ligado al golpeteo de éste contra las paredes de la faringe. No obstante, a causa de las reacciones de defensa provocadas por esta molestia inspiratoria, se crea un círculo vicioso que comprende una mejora del esfuerzo inspiratorio bajo el efecto de esta obstrucción – destinado a luchar contra la asfixia que esto provoca – pero a su vez responsable de una obstrucción que es tanto más rápida y más importante cuanto más pujante sea este esfuerzo. Este control voluntario es imposible durante el sueño, un ronquido a partir del momento en que éste se instala no puede más que agravarse hasta que el despertar o el semidespertar, al devolver el tono a los músculos de la orofaringe, suprime el estrechamiento y sus efectos nocivos.

Para que la vibración se produzca, es necesario que sucesivamente, y aproximadamente 30 veces por minuto, el velo blando toque la pared posterior de la faringe, que vuelva a ser empujado por la corriente de aire que viene de la nariz y, después, que una fuerza cualquiera lo vuelva a llevar contra el paladar. En el ronquido deliberado, esta fuerza es la contracción voluntaria. En el ronquido nocturno pasivo en posición acostada, esta fuerza es la de la gravedad, y cuando ésta se aplica sobre un velo voluminoso y largo, éste tiende espontáneamente a pegarse sobre la faringe 35.

Ronquido a nivel nasal

Los ronquidos de origen nasal son la consecuencia de un estrechamiento de las vías nasales. Cuanto más se relajen los tejidos o cuanto más difícil sea el paso del aire, mayor es el riesgo de roncar. La respiración sonora puede estar provocada o acentuada por pólipos en las vías nasales (un pólipo es una excrescencia longilínea que se produce sobre una mucosa); una congestión de las vías nasales (resfriado, alergia, ingestión de alcohol o de tranquilizantes) y el relajamiento de los tejidos con la edad. La cavidad nasal está recubierta por un epitelio pseudoestratificado que reposa sobre una membrana basal, separándolo de las capas submucosas profundas. Las capas submucosas están compuestas por moco, seromoco y glándulas serosas. El flujo sanguíneo local se distribuye a las células gracias a una red de pequeñas arterias, arteriolas y anastomosis arteriovenosas. La capacitancia vascular, formada por venas y sinusoides cavernosos, determina el grado de abertura de las vías nasales. La contracción o relajación de este conjunto de vasos está bajo la influencia del sistema simpático. Los sinusoides cavernosos son más densos que los cornetes inferiores y medianos, y están compuestos por células musculares lisas controladas por el sistema nervioso simpático. Una pérdida del tono simpático, o en un menor grado una estimulación colinérgica provoca una congestión de este tejido sinusoidal eréctil. La apertura de las vías nasales está controlada principalmente por las modificaciones que intervienen en la capacitancia de los vasos. La resistencia de las vías nasales superiores es, en efecto, responsable de las dos terceras partes de la resistencia total al aire de las vías respiratorias. Los lugares predominantes de la obstrucción nasal al paso del aire son el vestíbulo nasal, las válvulas nasales y los cornetes nasales.

Existen variaciones fisiológicas de la apertura de las vías nasales, conocidas por el nombre de “ciclo nasal”. Estas variaciones tienen como consecuencia principal las modificaciones de la capacitancia de los vasos sanguíneos situados en los cornetes inferiores y medios. En el 70% de las personas estas modificaciones alternan de una cavidad nasal a otra aproximadamente cada dos a cuatro horas. La postura interviene igualmente en la regulación del grado de congestión vascular. La obstrucción nasal aumenta de manera bilateral cuando la persona se coloca en posición supina, y aumenta de manera unilateral según la posición lateral de la persona.

El origen nasal del ronquido es un aumento de las resistencias al paso del aire de las vías respiratorias superiores y, de forma más precisa, a nivel de la válvula nasal y de los cornetes inferiores y medios. Esto es el resultado de un mecanismo fisiopatológico de congestión que se traduce por una dilatación de los vasos sanguíneos, una secreción incrementada de moco y una dilatación de las estructuras musculares lisas. La resistencia al paso del aire aumenta y modifica los flujos de aire provocando vibraciones de los tejidos blandos del paladar y de la úvula.

En el caso de los grandes roncadores

Parece ser que en el caso de los grandes roncadores, las modificaciones fisiológicas encontradas a nivel de las vías nasales y a nivel de la faringe producen ronquidos característicos, los cuales no se encuentran en los roncadores en los que el origen del ronquido es o bien nasal, o bien a nivel de la faringe. Los ronquidos de los grandes roncadores se caracterizan efectivamente por una frecuencia y una intensidad particulares. 35 Los ronquidos en un roncador “estándar” tienen una frecuencia comprendida entre 200 y 2000 Hz, con niveles de decibelios que alcanzan hasta 70 dB. La frecuencia varía en función del origen de los ronquidos (Perez-Padilla JR, Slawinski E, Difrancesco LM, Feige RR, Remmers JE, Whitelaw WA. Characteristics of the snoring noise in patients with and without occlusive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1993 Mar;147(3):635-44. Los ronquidos de los grandes roncadores pueden ser bastante potentes en intensidad. La media de las personas tiene un ronquido comprendido entre 40 y 50 dB, con individuos que alcanzan hasta 80-90 dB y a veces incluso 105 dB. Parece ser que el ronquido de origen nasal tiene una intensidad más débil que el ronquido de origen bucal. En ciertos grandes roncadores, la intensidad del ronquido es tal que ocasiona problemas de audición en sus parejas.

Se efectuaron estudios científicos de manera a precisar con más detalle en los grandes roncadores, si existían modificaciones de la cavidad de la faringe, variaciones de intensidad y de paso de los flujos de aire inspirados y expirados. Gracias a estos datos, la sociedad Persee Médica ha podido poner de manifiesto cuál era la relación entre las causas nasales y bucales del ronquido en los grandes roncadores.

Green y colaboradores muestran en un estudio sobre 18 voluntarios, repartidos en dos grupos según si roncan o no, que el volumen de la cavidad de la faringe no es diferente de un grupo a otro. [Green DE, Block AJ, Collop NA, Hellard DW. Pharyngeal volume in asymptomatic snorers compared with nonsnoring volunteers. Chest. 1991 Enero;99(1):49-53]. Por lo tanto, este elemento no es un elemento discriminatorio en los grandes roncadores.

5 La intensidad y la frecuencia del ronquido son características discriminatorias. En efecto, los ronquidos de origen nasal y bucal tienen intensidades diferentes y frecuencias diferentes. En los grandes roncadores, existe la superposición de diferentes intensidades para una misma frecuencia y adición de intensidades con frecuencias diferentes, lo que proporciona ese aspecto de ruido difuso en los espectros de registro. Stanescu y su equipo muestran que los grandes roncadores presentan problemas de limitación del aire inspirado y expirado [Stanescu D, Kostianev S, Sanna A, Liistro G, Veriter C. Expiratory flow limitation during sleep in heavy snorers and obstructive sleep apnoea patients. Eur Respir J. 1996 oct;9(10):2116-21].

10 El conjunto de las modificaciones y perturbaciones que se producen en los grandes roncadores ocasiona una modificación de los flujos de aire a niveles bucal y nasal que produce un ronquido muy importante, a la vez muy característico en términos de frecuencia, intensidad y del perfil del espectro de registro. Los grandes roncadores presentan simultáneamente modificaciones de los flujos de aire a nivel de la nariz, así como una vibración del velo del paladar. Estos fenómenos no son independientes unos de otros, al contrario, están fuertemente relacionados.

15 La vibración del velo del paladar se produce principalmente bajo la influencia de los flujos de aire procedentes de las vías nasales (frecuentemente aumentados a causa de una dificultad respiratoria).

20 Esta vibración se mantiene por sí misma por una disminución de la tonicidad de los músculos de la faringe y de la úvula, y produce una inflamación local que a su vez aumenta la atonía. Se constituye un primer "ciclo vicioso" y mantiene así el fenómeno de los ronquidos. Además, la vibración del velo del paladar engendra perturbaciones del paso del aire durante la inspiración y la expiración y, como consecuencia, una mejora del esfuerzo respiratorio a nivel de las vías nasales. Esto mantiene localizada una inflamación, una congestión y refuerza, así, el fenómeno. Así se presenta un segundo "círculo vicioso" que refuerza los fenómenos en el origen de los ronquidos en el caso de los grandes roncadores. Esta imbricación de varios desequilibrios produce ronquidos de gran intensidad y de frecuencia característica en los grandes roncadores [véase figura en el anexo].

La técnica anterior

30 Los productos comercializados contra el ronquido son preparados a base de aceites que permiten lubricar las mucosas de la faringe o las nasales. Estos productos se perciben como poco eficaces por una gran mayoría de consumidores. En efecto, se menciona frecuentemente que estos productos actúan rápidamente pero que pierden su eficacia a la primera hora de sueño, poco tiempo después de su aplicación. Esta constatación se explica por el hecho de que estos productos no se quedan en su lugar de acción y se eliminan rápidamente hacia la parte posterior de la garganta (aerosoles bucales). En efecto, la velocidad del moco y la influencia del flujo salivar constante provocan una eliminación de los productos oleosos con, como principal consecuencia, una acción de poca duración.

35 Ciertos productos contienen aceites esenciales. Los aceites esenciales utilizados en estos preparados, entre ellos algunos, no están exentos de toxicidad. En efecto, ciertos aceites esenciales son objeto de restricciones de empleo y de advertencias en cuanto a la evidencia de su toxicidad, señalada por las encuestas de vigilancia farmacológica. Además, la pulverización de preparados oleosos a nivel faríngea y nasal se asocia a riesgos de neumopatías oleosas por razón del paso de gotitas lipídicas a nivel de los pulmones. Ante la aparición en Francia de algunos casos de neumopatías oleosas seguidas a la administración de productos antironquido que contienen aceites, las Autoridades de Sanidad Francesas (AFSSAPS) han dado parte a los fabricantes de los productos incriminados de su preocupación y han solicitado datos complementarios sobre la seguridad de estos productos. El riesgo del paso a nivel pulmonar de los aceites contenidos en estos preparados representa efectivamente un cierto riesgo para la seguridad del consumidor. Por último, no existe un producto que permita una acción simultánea sobre el origen nasal y bucal del ronquido.

Descripción de la invención

50 Los trabajos de investigación realizados por la firma solicitante han permitido poner a punto una nueva estrategia de tratamiento y prevención de los ronquidos, particularmente adaptada a los grandes roncadores. En efecto, la interacción entre un ronquido nasal y un ronquido cuyo origen es la faringe (úvula) y las imbricaciones entre estos dos fenómenos tienen como consecuencia la producción de un mayor nivel sonoro de los ronquidos.

En el caso de los ronquidos en los grandes roncadores, esto implica necesariamente la disposición de un tratamiento simultáneo de estos dos diferentes objetivos.

55 Este fin se consigue según la invención gracias a la utilización de una composición nasal y una composición bucal para la preparación de una composición combinada para una utilización simultánea, secuencial o separada para el tratamiento o la prevención de los ronquidos en una persona, más particularmente en un gran roncador, en el cual la composición nasal comprende una combinación de un extracto de *Ruscus aculeatus* y rutina, y,

- una primera sustancia o combinación de sustancias que aseguran la disminución de la resistencia del aire a nivel de la válvula nasal y de los cornetes medios e inferiores para la formación de un “tapiz de deslizamiento” y la lubricación de los tejidos de las vías nasales;

5 - una segunda sustancia o combinación de sustancias que presentan propiedades de bioadhesividad y que permiten mantener a nivel de su lugar de acción las primera(s) y segunda(s) sustancias.

Esta asociación se puede presentar agrupada en la misma oferta, o bien separada en dos ofertas individuales agrupadas bajo una forma cualquiera. La composición nasal se presenta preferentemente en forma de un aerosol nasal que comprende: una sustancia o combinación de sustancias que aseguran una acción descongestionante con el fin de aumentar la luz nasal por una acción de tipo simpático sobre los músculos lisos, una acción de vasoconstricción de los vasos sanguíneos y una acción antiinflamatoria local con el fin de disminuir la secreción exagerada de moco, y sustancias vasodilatadoras; - una primera sustancia o combinación de sustancias que aseguran la disminución de la resistencia del aire a nivel de la válvula nasal y de los cornetes medios e inferiores por la formación de un “tapiz de deslizamiento” y la lubricación de los tejidos de las vías nasales; - una segunda sustancia o combinación de sustancias que presentan propiedades de bioadhesividad y que permiten mantener en su lugar de acción las primera(s) y segunda(s) sustancias.

La segunda sustancia o combinación de sustancias se elige del grupo que comprende: agua de mar, glicerina y fosfatidilcolina. La segunda sustancia o combinación de sustancias se elige del grupo de los carragenanos.

20 El extracto de *Ruscus aculeatus* tiene el fin de provocar una acción de vasoconstricción de los vasos sanguíneos bajo la forma de una acción de tipo adrenérgico sobre los músculos lisos de las paredes de los vasos y de aumentar la luz nasal y, por consiguiente, de disminuir las resistencias al paso del aire en las vías nasales. En el transcurso de un ensayo publicado en el 2000 realizado en 148 personas observadas durante 12 semanas, un extracto de *Ruscus aculeatus* resultó más eficaz que un placebo para paliar los síntomas de la insuficiencia venosa crónica provocando una vasoconstricción de las paredes venosas [Lucker P, Jost V, Wolna P, et al. Efficacy and safety of ruscus extract compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Phytomedicine*. 2000;7(supl. 2):P-155].

30 La rutina permite iniciar una acción antiinflamatoria local con el fin de disminuir la secreción exagerada de moco y de sustancias vasodilatadoras, de modo a disminuir el edema, la vasodilatación consecutiva a la inflamación y el relajamiento de las estructuras tisulares de los músculos lisos, y permitir, por consiguiente, un aumento de la luz nasal. La rutina forma parte de la gran familia de los bioflavonoides. Químicamente se encuentra muy próxima a la quercetina (otro flavonoide) y posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, vasoprotectoras (protección de los vasos sanguíneos) y antitrombóticas (protección contra la formación de coágulos sanguíneos). La rutina está presente en varias plantas medicinales, entre ellas el eucalipto, el espino, el ginkobiloba y la hierba de san Juan. Se realizaron experimentos en animales. 35 Estos muestran que la actividad antiinflamatoria de la rutina es más pronunciada durante una inflamación crónica que la de otros componentes, tales como la quercetina y la hesperidina [Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plantflavonoids. Effects of rosin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Farmaco*. 2001 sept;56(9):683-7].

40 La glicerina y la fosfatidilcolina aseguran las funciones de lubricación. El agua de mar permite obtener un tapiz de deslizamiento que facilita el paso del aire a nivel de las vías nasales disminuyendo los mecanismos de resistencia. El agua de mar posee numerosas virtudes terapéuticas y, principalmente, por vía local interna, muy particularmente en las afecciones nasales. La instilación local de solución fisiológica de agua de mar permite una disminución de la inflamación de la mucosa nasal y la obtención de un tapiz de deslizamiento. El agua de mar contiene numerosas sales minerales y oligoelementos que permiten restaurar las funciones ciliadas de la mucosa.

45 La composición nasal de la invención es notable porque ofrece propiedades de lubricación de las mucosas nasales y de la faringe durante un largo periodo gracias a los carragenanos, que poseen propiedades bioadhesivas sobre las mucosas.

El conjunto de estas sustancias permite que el aerosol nasal disminuya la resistencia del aire a nivel de las vías nasales. Por consiguiente, esta disminución provoca una disminución de las turbulencias de los flujos de aire a nivel de la faringe provocadas por el aumento de la respiración bucal.

50 En la composición nasal de la invención, y como primer sustancia o combinación de sustancias: - el extracto de ruscus, si está presente, representa del orden de 0,01 a 5% o del orden de 0,03 a 0,07% y, preferentemente, del orden de 0,5% en peso de la composición, - la rutina si está presente, representa del orden de 0,01 a 0,05% y, preferentemente, del orden de 0,15% en peso de la composición, estando al menos presente en la composición una de las dos sustancias anteriores.

55 En la composición nasal de la invención, y como segunda sustancia o combinación de sustancias: - el agua de mar, si está presente, representa del orden de 0,1 a 10% o del orden de 0,5 a 5% y, preferentemente, del orden de 1% en peso de la composición, - la glicerina, si está presente, representa del orden de 1 a 10% o del orden de 1 a 4% y, preferentemente, del orden de 2,65% en peso de la composición, - la fosfatidilcolina, si está presente, representa del

orden de 0,5 a 10% o del orden de 0,5 a 2,5% y, preferentemente, del orden de 1,66% en peso de la composición, estando presentes en la composición al menos una de las sustancias anteriores. Muy particularmente, la composición comprende una relación ponderal de segunda sustancia / primera sustancia que alcanza de 20 a 100, especialmente de 30 a 80, incluso de 40 a 70.

5 En la composición nasal de la invención, y como segunda sustancia o combinación de sustancias, los carragenanos representan del orden de 0,5 a 2% y, de preferencia, del orden de 1% de la composición. La composición puede comprender una relación ponderal de segunda sustancia / sustancia que alcanza de 1 a 50, especialmente de 2 a 20, incluso de 5 a 15.

10 La composición puede comprender una relación ponderal de primera sustancia / segunda sustancia que alcanza de 1 a 50, especialmente de 2 a 20, incluso de 3 a 10.

15 La invención se refiere a la asociación de la composición nasal anterior con una composición bucal que se presenta bajo la forma de un aerosol bucal. Así, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir los ronquidos de una persona, que consiste en que dicha persona recibe una asociación de una composición nasal anterior con una composición bucal, la cual se presenta en forma de un aerosol bucal. Así, la invención se refiere a la utilización de una composición nasal tal como se ha definido anteriormente para el tratamiento o la prevención de los ronquidos en una persona, más particularmente en un gran roncodor, recibiendo dicha composición nasal por dicho individuo asociada a una composición bucal contra el ronquido.

20 La composición bucal comprende al menos una sustancia lubricante y al menos una sustancia bioadhesiva apta para que dicha sustancia lubricante se adhiera a las células mucociliares situadas a nivel de la faringe. La sustancia bioadhesiva se elige del grupo que comprende: polisacáridos, derivados de la celulosa, derivados acrílicos o derivados de proteínas. Preferentemente, la sustancia bioadhesiva es un polisacárido perteneciente a la familia de los carragenanos.

25 La composición bucal comprende aproximadamente 0,5 a 20% de sustancia bioadhesiva y, en particular, de carragenanos. Esta composición contiene aproximadamente 1 a 5% y, de preferencia aproximadamente 1,5 a 3% de sustancia bioadhesiva y, en particular de carragenanos. Puede contener también aproximadamente 5 a 20% y aproximadamente 10 a 15% de sustancia bioadhesiva y, en particular de carragenanos.

30 En la composición bucal, la sustancia lubricante es un agente tensoactivo que presenta una parte polar y una parte hidrófuga. La parte polar del agente tensoactivo se elige del grupo que comprende: glucosa, sacarosa, lactosa, glicerol, xilosa, péptidos, aminoácidos, nucleótidos. La parte hidrófuga se elige del grupo que comprende: ácidos grasos, un alcohol graso, una amina grasa, ésteres, glicéridos, fosfolípidos. La parte hidrófuga está constituida por fosfolípidos, por ejemplo por fosfatidilcolina.

Esta composición bucal contiene aproximadamente 0,5 a 20% de sustancia lubricante y, en particular, de fosfatidilcolina. Puede contener de preferencia aproximadamente 2 a 10% de sustancia lubricante y, particularmente de fosfatidilcolina.

35 Esta composición bucal comprende, además, uno o varios agentes antiinflamatorios y/o tónicos de las mucosas y de los tejidos de la faringe. El agente tónico de las mucosas y de los tejidos de la faringe es el cinorrodon. La composición bucal contiene entre 0,01 y 5% de agente tónico, y, en particular de cinorrodon. La composición bucal se presenta en forma de un aerosol y más particularmente de una espuma. Una composición bucal preferida contiene: - aproximadamente 1 a 5% y, de preferencia aproximadamente 3% de carragenanos; - aproximadamente 1 a 10% y, de preferencia aproximadamente 5% de fosfatidilcolina; - aproximadamente 0,01 a 5% y, de preferencia aproximadamente 2% 35 de cinorrodon.

45 La composición del aerosol bucal permite lubricar las paredes de la faringe (úvula) y aumentar la tonicidad de las estructuras musculares lisas a lo largo de toda la noche gracias a la acción bioadhesiva de los carragenanos. El aerosol nasal permite reducir la congestión nasal, disminuir la inflamación crónica y lubricar las paredes para facilitar el paso de los flujos de aire durante la inspiración y la expiración.

Los trabajos de investigación realizados por la firma solicitante la han permitido poner de manifiesto una sinergia entre carragenanos y glicerina. Efectivamente, las propiedades de bioadhesión de los carragenanos aumentan significativamente por la glicerina.

50 La invención propone el empleo tanto en la composición nasal como en la composición bucal de dos importantes agentes, que son los carragenanos y la glicerina. Los carragenanos se utilizan por sus propiedades de bioadhesión. La glicerina permite emulsionar y, así, dispersar la fosfatidilcolina (que es un agente lubricante de carácter lipófilo) en la composición final de carácter hidrófilo. Los carragenanos presentan propiedades de bioadhesión. Por el contrario, la glicerina no presenta ninguna propiedad de bioadhesión. La glicerina es un agente que se encuentra en una multitud de preparados farmacéuticos. Este agente texturante no se describe en la bibliografía como agente bioadhesivo. La glicerina engendra en la composición un aumento moderado de la viscosidad. Por lo tanto, de manera sorprendente, la firma solicitante gracias a varias experimentaciones ha descubierto que la glicerina aumenta fuertemente la bioadhesión de los carragenanos. Efectivamente, la glicerina aumenta los factores de

bioadhesividad del preparado incluso cuando estos últimos se corrigen por influencia de la viscosidad. Así, en presencia de glicerina, el factor corregido de aptitud para la adhesión se multiplica por 200 y el factor de bioadhesividad aumenta en 100%.

5 Como se ha mencionado anteriormente, la glicerina no presenta propiedades de bioadhesión. Por lo tanto, estas experimentaciones demuestran que actúa sinérgicamente con los carragenanos con el fin de aumentar fuertemente sus propiedades bioadhesivas.

10 Esta propiedad se aplica igualmente a otros agentes bioadhesivos cualesquiera que sean y, particularmente, a agentes tales como los carbopoles y demás derivados de la celulosa. Efectivamente, los carragenanos presentan numerosos grupos que facilitan la formación de enlaces hidrógeno en presencia de agua o de moléculas que poseen grupos hidrófilos. Estos grupos son los hidroxilos (-OH), presentes en las moléculas de galactosa, unidad de base del polímero polisacárido que son los carragenanos. Estas propiedades estructurales presentan similitudes con otros numerosos compuestos bioadhesivos tales como, por ejemplo los carbopoles. Los carbopoles son polímeros reticulados del ácido acrílico. Estudiando las similitudes de estructuras entre carragenanos y carbopoles, es posible concluir que estas sustancias y estos derivados aumentarán las propiedades de bioadhesión de los carragenanos.

15 La invención se refiere también a un paquete o a un equipo o también a un conjunto, que comprende las dos composiciones precedentes de manera a asociar bajo una forma cualquiera los dos modos de acción combinados, así como una reseña de utilización para ofrecer a la persona afectada de ronquido un tratamiento basado en su acción conjugada, que permite atacar de manera simultánea las dos causas del ruido provocado por los grandes roncadores. Los dos productos que componen este equipo o paquete se pueden utilizar en un orden preciso o, por el contrario, de manera no ordenada. Las composiciones que componen este paquete se pueden disponer en un envase que comprende varios recintos, o en envases separados. Los envases se pueden disponer en un solo embalaje. El paquete se puede presentar bajo una forma dúo, mixta o asociada. Así, también se entiende por paquete cualquier disposición en donde las dos composiciones están asociadas, constituido por cartón, papel, plástico transparente o de color, eventualmente de color, tamaño e incluso material diferentes, etc.

20

25 Esta combinación de composiciones permite tratar por primera vez las interacciones entre las modificaciones fisiológicas nasales y faríngeas en el origen del ronquido en el caso de los grandes roncadores. Efectivamente, se han ubicado varios "círculos viciosos" que se instalan progresivamente, reforzados por episodios de obstrucción de las vías respiratorias superiores, que inducen modificaciones de los flujos de aire. Sólo la combinación de las soluciones técnicas aportadas por la invención permite actuar simultáneamente sobre las causas del ronquido con el fin de disminuir significativamente, incluso suprimir, el ruido de los ronquidos en los grandes roncadores.

30

En la presente invención, salvo indicaciones contrarias, los % son % en peso en relación al peso total de la composición. Otras características de la invención aparecerán a partir de los ejemplos de composiciones nasales y bucales 30 siguientes

Composición nasal Grandes Roncadores (aerosol nasal) [qsp: cantidad suficiente para ...]

Ingredientes	Dosis en el producto final	Horquilla
Carragenanos	1%	0,1- 10%
Fosfatidilcolina	166%	0,5- 10%
Agua de mar	1%	0,1- 10%
Ruscus (extracto de Ruscus aculeatus)	0,5%	0,01- 5%
Rutina	0,15%	0,01- 5%
Glicerina	2,65%	1- 10%
Aditivos, conservantes y aromas	/	/
Agua	qsp 100%	qsp 100%

35

Composición bucal (aerosol garganta) [qsp: cantidad suficiente para ...]

Ingredientes	Dosis en el producto final	Horquilla
Carragenanos	3%	1- 20%
Fosfatidilcolina	5%	1- 10%

Ingredientes	Dosis en el producto final	Horquilla
Reina de los prados (extracto de Filipendula ulmaria)	3%	1- 5%
Cinorrodón (extracto de Rosa canina)	0,3%	0,01- 5%
Glicerina	8%	1- 20%
Aditivos, conservantes y aromas	/	/
Agua	qsp 100%	qsp 100%

Otras ventajas y características de la invención aparecerán a partir de los ejemplos siguientes, en los cuales se hará referencia a las figuras anejas, en las cuales: - la figura 1 representa las curvas de los registros y la curva de referencia de las personas roncadoras que no toman ningún producto, - la figura 2 representa las curvas de los 5 registros y la curva de referencia de las personas roncadoras que toman SILENCE Garganta, - la figura 3 representa las curvas de los registros y la curva de referencia de las personas que toman SILENCE Grandes roncadores, 10 – la figura 4 representa las curvas de los registros y la curva de referencia de las personas roncadoras, - la figura 5 representa la disminución de la duración de los ronquidos en función de la utilización o no del producto 15.

I - Descripción de las composiciones

10 Las composiciones siguientes fueron utilizadas en las experiencias referidas a continuación. Silence Grandes Roncadores aerosol bucal: agentes lubricantes (de los cuales la fosfatidilcolina), agentes bioadhesivos y que refuerzan la bioadhesión (carragenanos y glicerina), agentes tonificantes de las mucosas, excipientes tecnológicos.- Silence Grandes Roncadores aerosol nasal: agentes que favorecen el paso del aire (lubricante, vasoconstrictor, descongestionante), agentes bioadhesivos y que refuerzan la bioadhesión (carragenanos y glicerina), excipientes tecnológicos. -DouceNuit aerosol bucal: agentes lubricantes, excipientes tecnológicos.

II - Metodología

1) Estudio del ruido de fondo de una habitación. El objetivo era tener una referencia que permitiera evaluar el nivel sonoro de una habitación ocupada por una pareja no roncadora y considerar este ruido como un ruido de fondo, es decir un ruido inherente a la respiración y a los movimientos de las personas dormidas. Hay que remarcar que este ruido de fondo es extremadamente sensible al medio ambiente, según la situación del apartamento o de la casa en medio urbano o rural. En esta encuesta, se deben cumplir un cierto número de condiciones previas, y especialmente una situación de la habitación "en calma", una habitación protegida por doble acristalamiento, donde: la puerta permanece cerrada durante toda la noche. Además, el agrupamiento de las medidas por el cálculo de valores medios permite excluir las perturbaciones provocadas por las influencias externas temporales (paso de un vehículo por la calle), que constituyen una importante elevación de decibelios en un corto periodo e intervienen por ello muy poco en el cálculo del valor medio. 2) Estudio del ruido generado por pareja o por uno o dos roncadores. El objetivo era evaluar el ruido generado por el roncador cuando éste no utiliza ningún producto. El nuevo producto Silence debe permitir una reducción significativa del ruido en comparación con ese nivel sonoro. En este caso preciso, las dos personas que comparten la habitación tomaban o no uno de los productos, según el protocolo operativo. 3) Estudio del ruido generado por una pareja de uno o dos roncadores que utilizan Silence Garganta. El objetivo era evaluar los aumentos de nivel de ruido obtenidos por el producto SILENCE Garganta. 4) Estudio del ruido generado por una pareja de uno o dos roncadores que utilizan el producto Silence Garganta y Silence Grandes Roncadores. El objetivo final era medir los resultados obtenidos por los diferentes productos y compararlos. El estudio ha analizado igualmente un producto presente en el comercio, denominado DouceNuit. Este producto se comercializa en forma de un aerosol bucal, de un aerosol nasal y de tiritas para aplicar sobre la lengua.

Los registros se realizaron a lo largo de toda la noche, desde las 23 horas a las 5 horas de la mañana. Sólo el periodo de 1 hora a 3 horas de la mañana fue retenido para el análisis del sonido. En efecto, el programa informático del aparato permite establecer a partir de un registro una relación de análisis que comprende los datos siguientes, valor medio del registro y mediana, periodo de ronquido (> 55 dB), duración del registro y duración del análisis del intervalo, por último, para cada nivel de intensidad que va de 99 dB a 36 dB (por disminución de 3 dB), el porcentaje de intervalo superior para este valor de intensidad. Los productos utilizados fueron Silence Garganta y Silence Grandes Roncadores.

III- Resultados

Las curvas representadas en las figuras anexas indican en abcisas los diferentes niveles de medición (por ejemplo >45 dB, >48 dB..) y la ordenada indica el porcentaje del intervalo medido para cada nivel de medición. Los registros muestran que la media en intensidad de nivel sonoro de una habitación que alberga dos personas no roncadoras

indica un valor comprendido entre 42 dB y 45 dB. En el caso de una pareja de roncadores, el corte en función de la intensidad de las diferentes noches registradas permite establecer una curva de referencia. El objetivo de esta curva de referencia es poder realizar una comparación con curvas similares durante la utilización de Silence Garganta y Silence Grandes Roncadores. La curva de referencia se construye a partir de los valores medios considerados para cada nivel de medición. La figura 1 representa las diferentes curvas de registro así como la curva de referencia. Las curvas de registro, así como la curva de referencia de las personas roncadoras que toman Silence Garganta y Silence Grandes Roncadores se representan respectivamente en las figuras 2 y 3.

Los resultados obtenidos por el aparato son explotables y permiten realizar curvas a partir de los registros de los niveles de decibelios a lo largo de toda la noche y de un intervalo de dos horas. Los registros se realizaron con una frecuencia de 1.200 Hz. El intervalo de dos horas está comprendido entre 1 hora y 3 horas de la mañana. Los datos registrados muestran que el nivel sonoro de intensidad media de una habitación que alberga dos personas no roncadoras indica un valor comprendido entre 42 dB y 45 dB. Este valor es superior al valor encontrado durante un experimento precedente (36 a 39 dB). Esto se explica por la localización geográfica de este ensayo, beneficiándose sin embargo el apartamento que está situado en medio urbano (más ruidoso que un medio rural) de las condiciones requeridas previamente a la experimento (doble acristalamiento...). Hay que advertir igualmente que con un promedio de 45 dB para un entorno de personas no roncadoras, nos situamos en el límite de audibilidad descrita por las curvas de Fletcher y Munson. Este valor condiciona los análisis de las curvas de registro de personas que toman o no el producto. Para eliminar en el análisis los ruidos consecutivos del medio ambiente y de las personas presentes en la habitación, se ha convenido elegir como límite inferior un nivel de registro de 48 dB. Además, los registros muestran que más allá de 75 dB, no existen ya registros de sonidos. Así, la horquilla de análisis está definida entre 75 y 48 dB. Las tres curvas de referencia (ningún producto, Silence Garganta – Silence Grandes Roncadores) se colocaron sobre la misma curva (Figura 4).

Se constata en la figura 4 que en un intervalo de dos horas (1 hora a 3 horas de la mañana), los ronquidos (intensidad superior a 48 dB) en el caso de una pareja de roncadores que no toman ningún producto conciernen el 12% del intervalo, o bien aproximadamente 15 minutos. En el caso de las personas que utilizan SILENCE Garganta, la duración de los ronquidos no representa más que 9% (10 minutos), es decir una disminución del 30%. Por último, siempre en relación con la curva de referencia, en el caso de una pareja que utiliza SILENCE Grandes Roncadores, esta duración disminuye en 6% del intervalo, es decir 7 minutos. En este último caso, la disminución es del 50%. En relación con Silence Garganta, la disminución es del 22%.

Estos resultados muestran la importante eficacia de los productos Silence Garganta y Grandes Roncadores. Confirman la necesidad de utilizar Silence Grandes Roncadores en el caso de personas que presentan ronquidos de origen nasal y bucal y confirman el aumento de eficacia por la utilización simultánea de los dos productos. Efectivamente, sin toma de producto la duración de los ronquidos en el transcurso de una noche puede alcanzar en algunas personas más de 2 horas.

La figura 5 representa la disminución de la duración de los ronquidos en función de la utilización o no del producto Silence Garganta o Silence Grandes Roncadores, en relación con la curva de referencia (ningún producto).

Los ensayos de Student muestran que SILENCE Garganta y SILENCE Grandes Roncadores presentan una disminución de intensidad de los ronquidos estadísticamente significativa en relación a la referencia ($p < 0,05$).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización no terapéutica de una composición nasal y una composición bucal para una utilización simultánea, secuencial o separada para el tratamiento o la prevención de los ronquidos en el caso de una persona, más particularmente de un gran roncador, en la cual la composición nasal comprende una combinación de un extracto de *Ruscus aculeatus* y rutina, y,
- una primera sustancia o combinación de sustancias que aseguran la disminución de la resistencia del aire a nivel de la válvula nasal y de los cornetes medios e inferiores para la formación de un “tapiz de deslizamiento” y la lubricación de los tejidos de las vías nasales;
 - 10 - una segunda sustancia o combinación de sustancias que presentan propiedades de bioadhesividad y que permiten mantener a nivel de su lugar de acción las primeras sustancias.
2. Utilización según la reivindicación 1, en la cual la segunda sustancia o combinación de sustancias se elige del grupo que comprende: agua de mar, glicerina y fosfatidilcolina, en la cual:
- el agua de mar, si está presente, representa del orden de 0,1 a 10% y, preferentemente, del orden de 1% en peso de la composición;
 - 15 - la glicerina, si está presente, representa del orden de 1 a 10% y, preferentemente, del orden de 2,65% en peso de la composición;
 - la fosfatidilcolina, si está presente, representa del orden de 0,5 a 10% y, preferentemente, del orden de 1,66% en peso de la composición, estando presente en la composición al menos una de las sustancias anteriores.
- 20 3. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la cual la segunda sustancia o combinación de sustancias se elige del grupo de los carragenanos, en la cual los carragenanos representan del orden de 0,1 a 10% y, preferentemente del orden de 1% de la composición nasal.
4. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en la cual:
- 25 - el extracto de ruscus, representa del orden de 0,01 a 5% y, preferentemente, del orden de 0,50% en peso de la composición,
 - la rutina representa del orden de 0,01 a 5% y, preferentemente, del orden de 0,15% en peso de la composición.
5. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se presenta en forma de un aerosol nasal.
- 30 6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la composición bucal contra el ronquido comprende al menos una sustancia lubricante y al menos una sustancia bioadhesiva apta para que dicha sustancia lubricante se adhiera a las células mucociliares situadas a nivel de la faringe.
7. Utilización según la reivindicación 6, en la cual la sustancia bioadhesiva se elige del grupo que comprende: polisacáridos, derivados de la celulosa, derivados acrílicos o derivados de proteínas.
- 35 8. Utilización según la reivindicación 7, en la cual la sustancia bioadhesiva es un polisacárido perteneciente a la familia de los carragenanos.
9. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la cual la composición bucal contiene aproximadamente 0,5 a 20% de sustancia bioadhesiva y, particularmente, de carragenanos, en la cual la composición bucal contiene aproximadamente 0,5 a 20% de sustancia lubricante, de preferencia aproximadamente 2
- 40 a 10%, y en particular de fosfatidilcolina.
10. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizada por que la sustancia lubricante es un agente tensoactivo que presenta una parte polar y una parte hidrófuga, en la cual la parte polar del agente tensoactivo se elige del grupo que comprende: glucosa, sacarosa, lactosa, glicerol, xilosa, péptidos, aminoácidos, nucleótidos, y en la cual la parte hidrófuga se elige del grupo que comprende: ácidos grasos, un alcohol graso, una amina grasa, ésteres, glicéridos, fosfolípidos.
- 45 11. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizada por que la composición bucal comprende, además, uno o varios agente(s) antiinflamatorio(s) y/o tónicos(s) de las mucosas y de los tejidos de la faringe.
- 50 12. Utilización según la reivindicación 11, caracterizada por que el agente tónico de las mucosas y de los tejidos de la faringe es el cinorrodon.

13. Utilización según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en la cual la composición bucal contiene entre 0,5 y 5% de agente tónico y, en particular, de cinorrodon.

14. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, caracterizada por que la composición bucal se presenta en forma de una espuma.

5 15. Paquete que comprende al menos una composición nasal tal como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos una composición bucal como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 14.

Figura 1

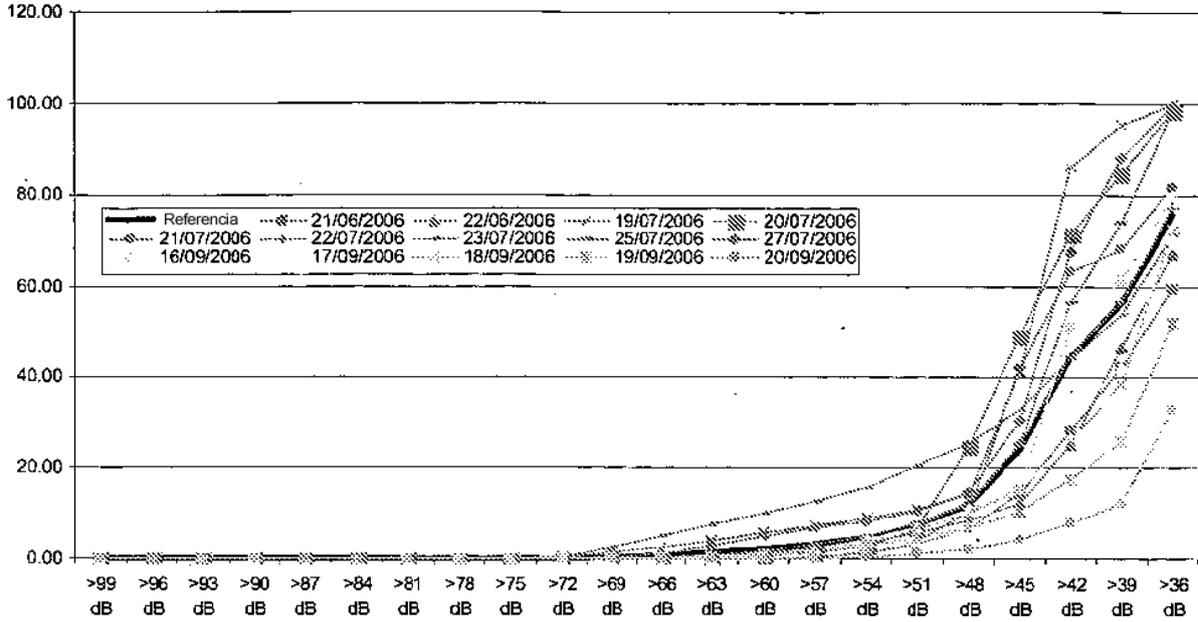


Figura 2

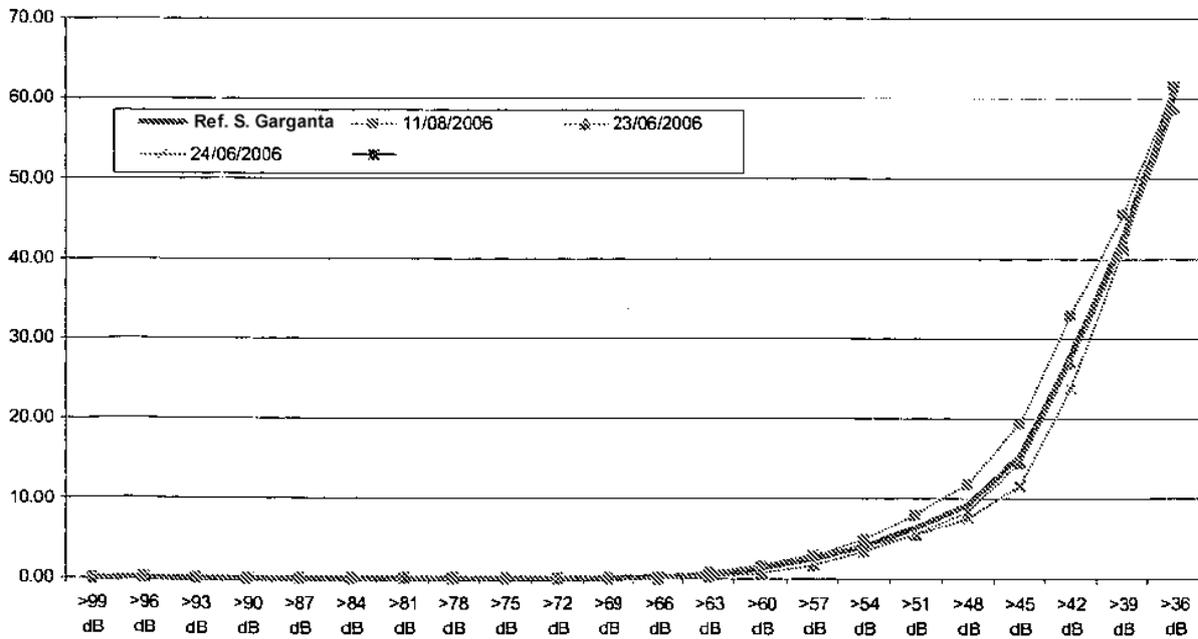


Figura 3

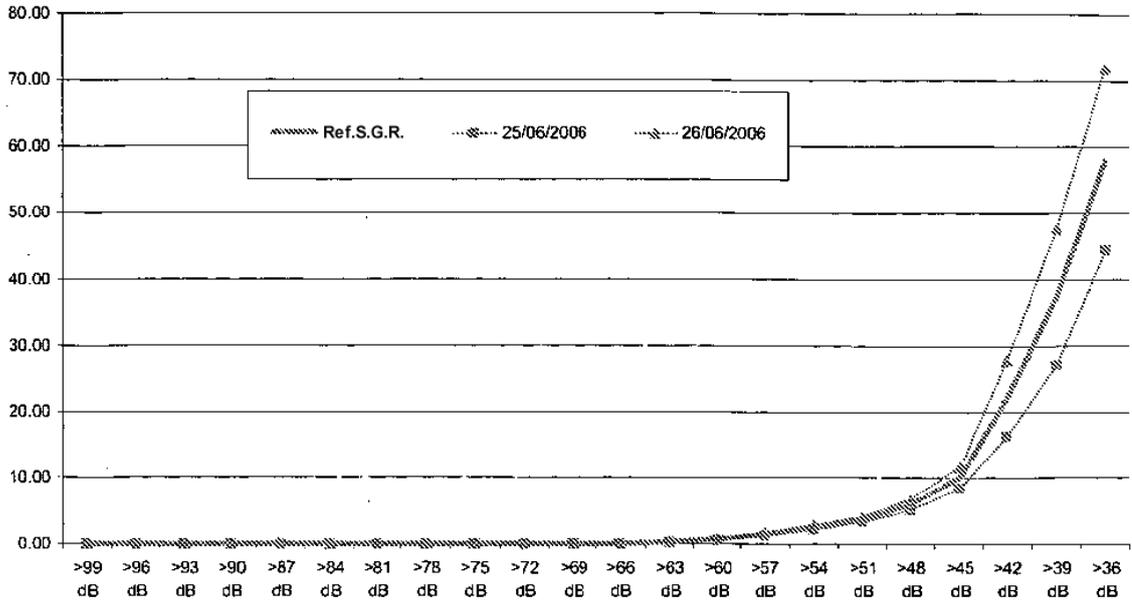


Figura 4

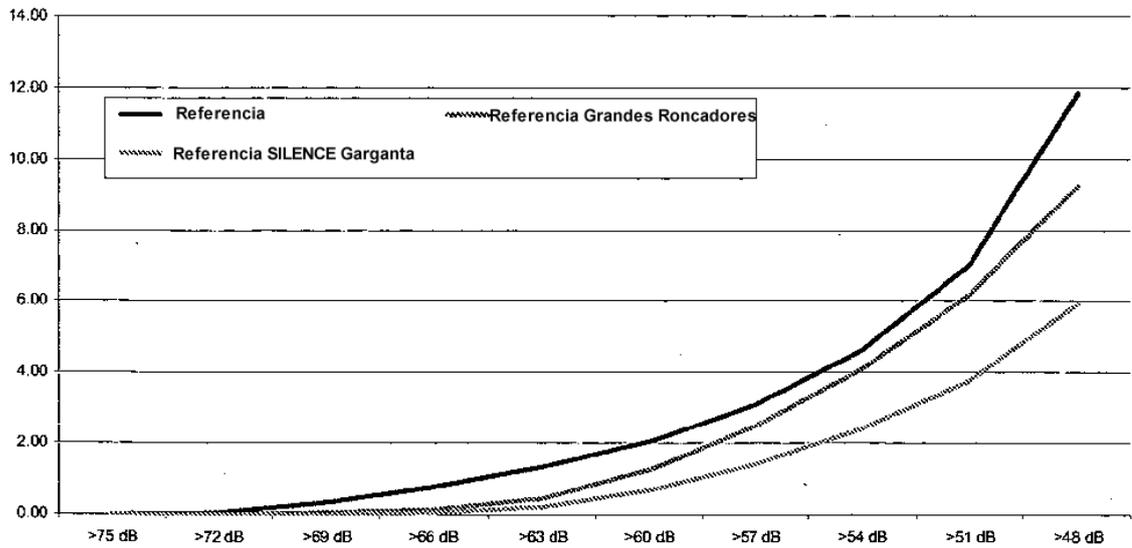


Figura 5

