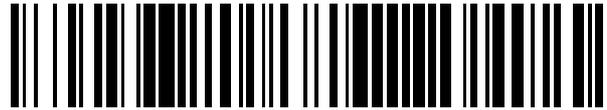


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 047**

51 Int. Cl.:

A61K 31/715 (2006.01)

A61K 38/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2010 E 10714402 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2416785**

54 Título: **Método de tratamiento y prevención de enfermedades o dolencias relacionadas estimuladas o agravadas por vía neuroolfativa**

30 Prioridad:

06.04.2009 US 167005 P

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

10.03.2016

73 Titular/es:

**LEVINE, JOSHUA D. (50.0%)
106 Circadian Way
Chapel Hill, North Carolina 27516, US y
LEVINE, ROBERT A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LEVINE, JOSHUA D. y
LEVINE, ROBERT A.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 563 047 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

Método de tratamiento y prevención de enfermedades o dolencias relacionadas estimuladas o agravadas por vía neuroolfativa

5

Antecedentes de la invención**1. Campo técnico**

10 La presente invención se refiere de una forma general al campo de tratamiento de las dolencias estimuladas o relacionadas o agravadas por vía neuroolfativa, y en concreto a la desactivación o inhibición temporal y segura del sentido del olfato en un sujeto.

2. Información antecedente

15

Se sabe que muchas dolencias físicas están estimuladas o producidas, en todo o en parte, o bien están agravadas por una respuesta neuroolfativa a un odorante o agente químico irritante (denominado a partir de ahora un odorante o un olor), o a productos químicos detectados por los receptores olfativos de un sujeto. Dichas dolencias (denominadas algunas veces "trastornos") pueden incluir una o más de sensibilidad a múltiples productos químicos, trastorno somatoforme, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, trastorno de pánico, autismo, epilepsia, asma y trastorno de estrés postraumático, donde los individuos afectados tienen mucha hipersensibilidad a los odorantes químicos. Por ejemplo, se ha mostrado que el ataque de pánico está estimulado por determinados odorantes en individuos susceptibles. Los hábitos de sobrealimentación que conducen a la obesidad tienen también componentes neuroolfativos complejos, aun no comprendidos en su totalidad.

20

25

La sensibilidad química múltiple (SQM) es un ejemplo de un trastorno, o conjunto de trastornos, que ocasiona que determinados individuos tengan síntomas multiorgánicos en respuesta a exposiciones de bajo nivel a productos químicos que se consideran seguras para la población general. Los individuos con SQM pueden experimentar una lista grande de síntomas debilitantes tras su exposición a determinadas sustancias químicas. Los ejemplos de síntomas debilitantes incluyen los siguientes: a) síntomas neurológicos que incluyen dolor de cabeza, fatiga, irritabilidad, disfunción cognitiva, disminución de la capacidad de atención, pérdida de concentración y memoria, mareos, pérdida de motivación, confusión, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, cambios de humor, neurastenia, entumecimiento, hiperactividad, dificultades respiratorias, hormigueo/entumecimiento en dedos de las manos/pies; b) síntomas cardiovasculares incluyendo palpitaciones, latido cardíaco irregular, etc.; c) síntomas respiratorios incluyendo disnea, tos, dolor de pecho y opresión, dificultades respiratorias, rinorrea, irritación nasal y ocular, irritación faríngea; d) síntomas gastrointestinales que incluyen dispepsia, diarrea, náuseas; e) síntomas genitourinarios incluyendo dismenorrea, frecuencia urinaria, quistes ováricos; f) síntomas musculoesqueléticos incluyendo mialgia, debilidad, tensión muscular, artralgia, discinesia; y g) síntomas dermatológicos incluyendo irritación cutánea.

30

35

40

El grado de sensibilidad a cada odorante o agente químico irritante varía para cada individuo con SQM, pero una lista general, pero no comprehensiva, de odorantes y productos químicos irritantes problemáticos incluye: disolventes, plaguicidas, productos de combustión de gases, aceite, y carbón, pintura fresca, trementina, esencias minerales, fertilizantes, perfumes, productos cosméticos, esmalte de uñas, productos de limpieza, ambientadores, humo de cigarrillos, alfombras, adhesivos, materiales de construcción, escapes de automóviles y motores diésel, alquitrán para techos y carreteras, contaminantes del aire de origen industrial, conservantes químicos (azufre, agentes edulcorantes), cloro en agua, medicamentos, tejidos sintéticos, fotocopiadoras, e impresoras láser. Se cree que la prevalencia de este trastorno en Estados Unidos está entre el 0,2 % y el 6 % de la población, siendo el 4 % una cifra frecuentemente citada. En un estudio, Silberschmidt notifica que el treinta por ciento (30 %) de los pintores a domicilio suecos tienen SQM. Aproximadamente, el treinta por ciento (30 %) de la población total experimenta una respuesta de bajo nivel, pero a menudo debilitante, a los productos químicos agravantes.

45

50

55

Aunque se desconoce la etiología de la SQM, se cree generalmente que está estimulada por la estimulación olfativa de los receptores olfativos derivada tanto del olor como de los productos irritantes, y la posterior estimulación del sistema límbico, y/u otras áreas del cerebro, dando como resultado síntomas complejos y variados conocidos por ser manifestaciones de la SQM. Algunos expertos creen que una respuesta de condicionamiento fisiológico a olores que han estimulado previamente una reacción adversa en el individuo desempeña un papel en el mecanismo causativo global de la SQM. Se supo que la dolencia de la SQM se desarrolla en dos etapas: a) una fase inicial con exposición frecuente a una alta concentración de una sustancia química; y b) una fase de estimulación, que es la posterior desencadenante de numerosos síntomas debido a la exposición a concentraciones bajas de productos químicos. Los investigadores han mostrado que, en un tipo de respuesta pavloviana compuesta, cuando un individuo está experimentando efectos perjudiciales derivados de un producto químico, otros odorantes químicos inhalados que están cerca del individuo en ese momento pueden sumarse a los odorantes estimulantes. El número de productos químicos a los que un individuo con SQM es sensible puede aumentar exponencialmente de esta manera.

60

65

Aunque evitar la exposición a todas las formas de estímulos neuroolfativos es normalmente el curso de acción prescrito, esta estrategia es evidentemente difícil, si no imposible, de llevar a cabo. Perfumes, fragancias personales, pinturas, pulverizadores en aerosol, alfombras de interior, limpiadores domésticos, contaminantes procedentes de materiales de construcción y colchones son una pequeña muestra de productos químicos habituales encontrados

5 diariamente que pueden hacer que una persona sensible por vía neuroolfativa (por ejemplo, una persona que padece SQM) enferme gravemente. Dichas enfermedades limitan mucho frecuentemente la capacidad de un sujeto para trabajar, ir de compras, viajar, y las actividades sociales. Muchos sujetos llegan a confinarse en su hogar debido a su enfermedad. La enfermedad puede incapacitar gravemente al paciente y ser costosa para la sociedad.

10 Otras dolencias estimuladas por vía olfativa son las reacciones comunes de náuseas o disgusto tras la exposición a odorantes asociados a carne o alimentos podridos, especialmente alimentos que contienen proteínas, heces, infecciones anaerobias y otras sustancias patofisiológicas tales como vómito, descargas corporales, y exudados relacionados con infecciones. Aunque la reacción a estos olores está probablemente determinada en parte de forma evolutiva, y es beneficioso que el sujeto no ingiera dichas sustancias o evite la exposición a sustancias que emanan

15 estos olores, algunas veces no es posible evitarlos, como en el caso de los cuidadores, personal de servicios sanitarios, y personal de intervención inmediata. En esos casos, sería deseable proporcionar una metodología que permita evitar respuestas fisiológicas normales o sensaciones desagradables originadas por la exposición a dichos odorantes. Para los fines de este documento, dichas dolencias se denominarán por el término "Dolencias estimuladas o agravadas o relacionadas con las vías neuroolfativas".

20 La obesidad es otra dolencia o enfermedad atribuible a causas genéticas, ambientales y sociales complejas donde la dolencia se asocia con una exposición a un odorante, y donde la respuesta fisiológica normal, usualmente beneficiosa, puede conducir a un resultado indeseado de obesidad. Las personas son conscientes de aumento de apetito tras su exposición a olores agradables de alimentos, así como el aumento pavloviano de saliva, ácido estomacal y motilidad intestinal, todos beneficiosos excepto cuando existe una propensión a la obesidad, y el sujeto come en exceso. En la técnica anterior, es conocido el uso de agentes farmacológicos fuertes tales como bloqueantes del canal de sodio y calcio, vasoconstrictores, así como fármacos anticolinérgicos tales como atropina y anestésicos locales que inducen anosmia temporal. Todos los principios activos farmacológicos anteriormente

25 mencionados tienen efectos secundarios significativos, y una toxicidad conocida, por lo que están sometidos a una cuidadosa supervisión médica, así como a una supervisión reguladora por la FDA de los Estados Unidos, u otro organismo supervisor adecuado a la localización geográfica. La sobredosificación de estos fármacos puede dar como resultado enfermedades graves o incluso muerte.

30 En las dolencias anteriormente descritas, el sujeto debe determinar la necesidad de evitar la estimulación por el odorante, y esta determinación se etiqueta por tanto adecuadamente como completamente subjetiva. Esta dependencia de la percepción del sujeto hace que el uso de agentes farmacológicos potencialmente peligrosos sea poco aconsejable y poco seguro ya que la frecuencia de administración deseada depende de muchos factores variables, y puede dar como resultado toxicidad si los fármacos potencialmente tóxicos presentes en el agente se aplican con demasiada frecuencia. Los factores que afectan la frecuencia de administración necesaria de un agente

35 que inducirán temporalmente anosmia/hiposmia incluyen, pero no se limitan a: a) la concentración del odorante; b) la capacidad del sujeto para evitar una exposición continuada; c) la sensibilidad de los quimiosensores de los sensores olfativos a los odorantes; d) la solubilidad del odorante en la capa de moco que se superpone a los sensores olfativos nasales; y e) el espesor y viscosidad de la capa mucosa que se superpone a los sensores (ya que el odorante debe difundirse a través de esta capa para alcanzar el sensor que va a percibir, y a iniciar y/o estimular la

40 respuesta indeseada).

45 Millqvist E. et al: "Placebo-controlled challenges with perfume in patients with asthma-like symptoms" Allergy (Copenhagen), Vol. 51, N.º 6, 1996, páginas 434-439, sometieron a un grupo de 9 pacientes con síntomas respiratorios a la provocación de un perfume con o sin una máscara con filtro de carbono para discernir si la respiración con el filtro de carbono evitaría los síntomas. Los pacientes respiraron a través de la boca durante las provocaciones, ya que utilizaron una pinza nasal para evitar cualquier olor de perfume. Se descubrió que podían verificarse los síntomas iniciales de los pacientes debido a la provocación del perfume. Respirar a través del filtro de carbono no tuvo efecto protector. Por lo tanto, se concluyó que los síntomas podían haber sido inducidos por un reflejo del trigémino a través del tracto respiratorio o por los ojos.

50 Millqvist E. et al.: "Provocations with perfume in the eyes induce airways symptoms in patients with sensory hyperreactivity", Allergy (Copenhagen), Vol. 54, N.º 5, mayo de 1999 (1999-05), páginas 495-499 expusieron a 11 pacientes con antecedentes de hiperreactividad a factores químicos estimulantes, tales como perfume, a un factor inductor común, perfume. Las vías aéreas y los ojos de los pacientes se expusieron por separado. Durante la

55 exposición de las vías aéreas, se cubrieron los ojos por una máscara, y durante la exposición de los ojos, se usó una pinza en la nariz. Se ha encontrado que se pueden inducir síntomas de tipo asma y otros síntomas mediante la exposición de las vías aéreas y los ojos.

Divulgación de la invención

- La materia sujeto de la presente invención es una composición para su uso en un método para tratar al menos una enfermedad estimulada por vía neuroolfativa y las dolencias agravadas y dolencias relacionadas con enfermedades estimuladas por vía neuroolfativa en un sujeto, de acuerdo con la reivindicación 1, y una composición para su uso en un método para la prevención de reacciones nauseoceptivas a olores en un sujeto, de acuerdo con la reivindicación 15. Las realizaciones de la invención se reivindican en las reivindicaciones dependientes.
- Un objeto de la presente invención es disminuir y/o prevenir la percepción de olores aumentando uno o ambos del espesor y la viscosidad de la capa mucosa que se superpone a los sensores olfativos nasales, y/o disminuir la velocidad de difusión de un odorante en la capa mucosa, disminuyendo o evitando de esta forma la cantidad de odorante que llega a los sensores. El término "evitar" se usa aquí para describir aquellos casos donde un sujeto no puede percibir un olor.
- Un objeto adicional es llevar a cabo lo anterior sin ninguna toxicidad significativa, de forma que el usuario pueda aplicar el remedio según lo necesite sin limitar su dosificación, como se requeriría si se emplearan fármacos potencialmente peligrosos.
- Un objeto adicional de la presente invención es disminuir o evitar la cascada neurológica-emocional-física de acontecimientos que se pueden producir tras la exposición a la estimulación olfativa disminuyendo o evitando la estimulación olfativa tanto profiláctica como paralelamente a las exposiciones. El término "evitar" se usa aquí para describir aquellos casos donde el sujeto bien no tiene ninguna estimulación olfativa, o bien si el sujeto tiene estimulación, dicha estimulación se produce a un nivel disminuido que no crea un efecto resultante.
- Los términos "nervios olfativos" y "receptores olfativos" se usan de forma indistinta en el presente documento para significar los receptores olfativos de la hendidura nasal, y cualquiera de los receptores de los irritantes y odorantes situados en la nasofaringe, incluyendo los inervados por la primera rama del nervio trigémino. La estimulación de estos nervios debido a la exposición de sus receptores a odorantes o productos químicos irritantes puede dar como resultado la estimulación del sistema límbico del cerebro. Esta estimulación del sistema límbico del mesoencéfalo afecta al comportamiento y a los órganos mediante el sistema nervioso autónomo, así como afecta a la regulación del equilibrio hormonal del cuerpo.
- En el presente documento, se describe un método para tratar las dolencias estimuladas y/o agravadas por vía neuroolfativa. El método incluye las etapas de a) proporcionar una composición que incluye un agente adaptado para inducir un nivel de anosmia/hiposmia en un sujeto, cuyo nivel de anosmia/hiposmia es suficiente para disminuir sustancialmente la percepción sensorial olfativa en el sujeto y la respuesta neurológica relacionada con la dolencia; y b) aplicar la composición a los receptores olfativos del sujeto. El término "anosmia/hiposmia" se usa para describir la incapacidad, o la disminución en la capacidad, de un sujeto para oler un olor, y/o la disminución en la sensibilidad de un sujeto a un olor o producto irritante. El término capa mucosa como se usa en el presente documento debe referirse a la capa mucosa normal que se encuentra por encima de los sensores olfativos, y la capa mucosa cuya composición varía mediante la adición de los agentes descritos en la presente invención, tales como agentes espesantes. Los olores están producidos por uno o más compuestos químicos volatilizados (denominados en el presente documento "odorantes"). El nervio olfativo y el primer nervio craneal incluyen cilios o protuberancias microscópicas de tipo pelos que se extienden desde las células receptoras olfativas que están presentes en la región superior de la nasofaringe hacia la capa mucosa de la parte más superior de la nasofaringe. Estos cilios (que son las partes terminales del nervio olfativo) están recubiertos por una capa de moco cuyo contenido en agua permite al odorante soluble en agua alcanzar los sensores por difusión a través de la capa mucosa. La ausencia de humedad en la capa mucosa normalmente presente dará como resultado anosmia/hiposmia pero no permite que se capture o disuelva la olfacción en la capa mucosa predominantemente acuosa y se difunda a las células receptoras. Si, por otra parte, la capa de moco que cubre normalmente los cilios aumenta en uno o ambos del espesor y la viscosidad, aumentará el tiempo necesario para difundirse a través de la capa de moco hasta el receptor, y se evitará completa o parcialmente que el odorante alcance el sensor. La capa mucosa se está regenerando constantemente mediante las células productoras de moco que revisten la nasofaringe. El moco que contiene el odorante capturado y/o disuelto se expelerá o tragará antes de que el odorante alcance el sensor, dando por tanto como resultado la anosmia/hiposmia deseada. Los agentes que aumentan la viscosidad pueden, además de aumentar la viscosidad, aumentar también el espesor de una capa adherente a un objeto, especialmente si la capa es higroscópica y hay agua disponible como en el caso de la nasofaringe. Las personas que padecen de resfriado común tendrán frecuentemente una producción mayor de moco viscoso y padecerán a menudo anosmia/hiposmia, aunque con una multitud de efectos paralelos indeseables de la infección vírica. Debe señalarse, sin embargo, que los ejemplos de infecciones respiratorias superiores anteriormente mencionados no se mencionan como tratamiento propuesto, sino que se proporcionan como una prueba de que el aumento del espesor de capa y/o de la viscosidad de la capa mucosa inducirá la anosmia/hiposmia temporal. La presente invención funciona para inducir una dolencia temporal de anosmia/hiposmia permitiendo que el sujeto aplique el agente mediante una pulverización o gotas nasales de una mezcla de agentes viscosos o agentes inductores de la viscosidad. El agente se utilizará óptimamente antes de la exposición, pero se puede usar de forma simultánea con las exposiciones, y volverse a aplicar tan a menudo como sea necesario ya que la realización preferida de estos agentes se corresponde con agentes GRAS. "GRAS" o

"generalmente reconocidos como seguros" (por sus siglas en ingles), es una designación de la United States Food and Drug Agency.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el agente se adapta a aumentar la viscosidad de la capa mucosa que se superpone a los receptores olfativos, que se localizan en la parte superior de la nasofaringe. El aumento de la viscosidad de la capa mucosa o la sustitución de la capa mucosa con un material de tipo moco viscoso sintético induce un nivel de anosmia/hiposmia en el sujeto que es suficiente para disminuir sustancialmente la percepción sensorial olfativa en el sujeto, y la consiguiente respuesta neurológica. El agente aumenta la viscosidad de la capa mucosa hasta un nivel que es mayor que la viscosidad normal de la capa mucosa.

Dependiendo de la manera concreta en que se aplica el agente, es normalmente deseable incorporar un fluido acuoso isotónico tamponado suavemente ácido (pH 5,0 a 6,5) que contiene hasta aproximadamente un 15 por ciento en peso, más normalmente de aproximadamente 2 a 10 por ciento en peso de un agente que aumenta la viscosidad, tal como un polímero u otro material. Los materiales útiles incluyen, sin limitaciones a lo anterior, carboximetilcelulosa de sodio, algin, carragenatos, carbómeros, galactomananos, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicoles, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetil quitina de sodio, carboximetil dextrano de sodio, carboximetil almidón de sodio y goma xantana y quitosanas. Se pueden emplear también mucílagos (un componente vegetal natural con peso molecular de 200.000 o más) derivados de sustancias de herboristería tales como goma acacia o goma arábica, malvavisco, tragacanto, carragenato, guar, semilla de membrillo, psyllium, sterculia, consuelda, fenogreco, uña de caballo, musgo de Islandia y musgo de Irlanda, lino o linaza, garrofín, uña de caballo, corteza de olmo. Se pueden usar combinaciones de dos cualquiera o más de los anteriores.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, el agente se utiliza para aumentar el espesor de la capa mucosa presente en los pasajes nasales del sujeto. Los agentes que aumentan la viscosidad tenderán también a aumentar el espesor de la capa, ya que la gravedad hará que la capa mucosa se desprenda de los sensores a no ser que la persona esté boca arriba. El aumento del espesor de la capa mucosa induce un nivel de anosmia/hiposmia en el sujeto que es suficiente para disminuir sustancialmente la percepción sensorial olfativa en el sujeto, y la consiguiente respuesta neurológica. El agente aumenta el espesor promedio de la capa mucosa hasta un nivel que es mayor que el espesor promedio normal de la capa mucosa. La composición se aplica a través de una aplicación nasal preferentemente mediante un pulverizador nasal, pero se puede aplicar en forma de gotas, mediante aplicación directa o aspirando por la nariz una suspensión gaseosa de la composición. Puesto que un aumento en la percepción de los odorantes se lleva a cabo a menudo "aspirando por la nariz"; es decir, inspiración profunda de aire en la nariz con la boca cerrada, donde el volumen inspirado esta naturalmente limitado a una cantidad aproximadamente suficiente para rellenar la nasofaringe. El volumen promedio de una aspiración en un adulto es aproximadamente de 200 ml. Este mecanismo de aspiración que se produce de forma natural es un método deseable para administrar la composición (que incluye un agente de revestimiento u otro u otro principio activo) a los sensores nasales a la vez que se evita, o limita su administración al tracto respiratorio inferior. Como alternativa, la composición puede aplicarse también a los sensores nasales utilizando a la vez un pulverizador y conteniendo la respiración.

También se describe en el presente documento el uso de un aceite, donde un aceite es un agente que inhibe la difusión de odorantes y/o productos químicos a los nervios olfativos evitando la disolución del odorante en la capa acuosa. El uso de un aceite es eficaz ya que los odorantes deben generalmente ser solubles en agua para poderse detectar. El aceite se dispone en partículas de un tamaño aproximado de cuatro micrómetros de diámetro o más. El término "diámetro" se usa en el presente documento para significar la dimensión más grande de la sección transversal de una partícula. El aceite puede formar una capa molecular sobre la superficie externa de una mezcla acuosa, o permanecer en forma de una emulsión. Ambas formas disminuirán el acceso por difusión de los odorantes a través de la capa mucosa en dirección a los sensores nasales. El uso de aceite volatilizado en pequeñas cantidades es seguro, pero debe formularse y administrarse cuidadosamente de tal manera que la inhalación del aceite no alcance los pulmones, donde podría causar daños. La aplicación de una composición que incluye un agente oleoso aspirando por la nariz o mediante pulverización a la vez que se contiene la respiración es un medio preferido de aplicación.

En resumen, la presente invención describe disminuir o evitar la estimulación de los síntomas en pacientes que padecen enfermedades o trastornos estimulados por vía neuroolfativa (NTI) disminuyendo o evitando la cascada neural producida por una estimulación neuroolfativa perjudicial. Los tratamientos se pueden utilizar tanto de forma profiláctica cuando es probable que el paciente se exponga a uno de los desencadenantes descritos anteriormente, como paralelamente a la detección de la exposición. Esto, a su vez, interrumpe o disminuye la secuencia de acontecimientos neurofisiológicos y psicológicos que dan como resultado una reacción adversa en el sujeto. La presente invención puede utilizarse también para inducir temporalmente anosmia/hiposmia para el resultado deseado de suprimir el apetito, y ayudar en la gestión de la obesidad, así como evitar reacciones desagradables a olores ofensivos. Por ejemplo, en el caso de cuidadores, personal de servicios sanitarios, y personal de intervención inmediata, se puede utilizar el presente método para tratar a un sujeto para permitir al sujeto evitar una respuesta fisiológica normal, una sensación, y/o un desagrado originado por la exposición a un olor normalmente desagradable; por ejemplo, permitir al personal de intervención inmediata trabajar en un entorno que contiene olores

pútridos, olores corporales, olores de residuos, etc.

Descripción detallada

5 Los productos químicos que pueden estimular los receptores olfativos pueden acceder a los receptores de varias maneras diferentes. Un producto químico que es lo suficientemente volátil para alcanzar la nasofaringe puede inhalarse con el aire respirado. Un producto químico odorante o una combinación de productos químicos que sea(n) suficientemente soluble(s) en agua puede(n) disolverse en, y pasar a través de, la superficie acuosa del moco nasal, con la condición de que esté presente agua sobre la superficie del receptor. Los productos químicos odorantes
10 deben difundirse a través de la capa acuosa en el moco que se superpone a las células sensoriales para alcanzar los receptores. La eficacia de la difusión, sin embargo, es dependiente de factores que incluyen el espesor y la viscosidad de la capa que el producto químico debe atravesar. Los productos químicos odorantes pueden ser suficientemente solubles en lípidos para permitirles pasar a través de la membrana celular de las células sensoriales, y estimular por tanto los receptores olfativos. Por supuesto, una vez que dicho producto químico
15 alcanza la célula sensorial, la estimulación y la respuesta neurológica que da como resultado normalmente depende de la capacidad de las células sensoriales de enviar su señal neural al cerebro. Si el producto químico estimulante no alcanza el receptor olfativo, o si su receptor es incapaz de enviar su señal, la respuesta neurológica asociada con la estimulación se evitará en la extensión donde se reduce la estimulación. Las realizaciones de la presente invención actúan para disminuir o evitar la estimulación de los receptores olfativos, y evitar o disminuir por tanto la
20 respuesta neurológica a la estimulación olfativa y las dolencias estimuladas o relacionadas o agravadas por vía neuroolfativa.

La mucina está normalmente presente en la faringe nasal como un importante componente del moco. Las mucinas son una familia de proteínas de elevado peso molecular fuertemente glicosiladas (glicoconjugados) producidas por
25 tejidos epiteliales en seres humanos y otros animales. Una de las características clave de la mucina es su capacidad para formar geles. En la mayoría de secreciones de tipo gel, la mucina proporciona lubricación y participa en la señalización celular, la formación de barreras químicas, etc. El moco es una secreción líquida de la superficie mucosal, que contiene mucinas así como otros importantes constituyentes que incluyen anticuerpos y electrolitos. El principal componente del moco es agua. La lubricidad y la viscosidad del moco es una función de sus glicoproteínas
30 mucinas. Una propiedad adicional de las mucinas y los compuestos similares a mucinas, tanto naturales como sintéticos, es su mayor adherencia a las superficies mucosales. La presencia de mucinas en el moco ayuda a aumentar la profundidad de la capa mucosa y aumenta la viscosidad de la capa.

La presente invención emula este proceso a fin de tratar las enfermedades o trastornos estimulados por vía olfativa (NTI). Se proporciona un agente sintético o derivado de animales o vegetales en una composición que se aplica al
35 sujeto para facilitar la producción de una capa mucosa (denominada en el presente documento una capa mucosa "derivada") en la región de la nasofaringe del sujeto. El término "agente sintético o derivado de animales o vegetales" como se usa en el presente documento se refiere a un agente que se: a) deriva sintéticamente de, por ejemplo, sustancias químicas, animales o vegetales; y b) se adapta para aumentar uno o ambos de la viscosidad y el espesor
40 de la capa mucosa en el sujeto; por ejemplo, hace que la viscosidad de la capa aumente hasta una viscosidad mayor que la del agua. La mayor viscosidad del moco da lugar a que disminuya la capacidad del odorante o producto químico irritante para difundirse a través de la capa de moco y posteriormente a acceder física o químicamente a los receptores olfativos, ya que la velocidad de difusión está normalmente inversamente relacionada con la viscosidad y el espesor de la capa mucosa. Un agente derivado sintéticamente de materia química o vegetal
45 es ventajoso ya que elimina la posibilidad de que el agente derivado de animal transporte partículas de enfermedades infecciosas (tales como priones) que pueden ser resistentes a la esterilización ordinaria. Como alternativa, se podrían diseñar mediante bioingeniería agentes "exentos de enfermedades" a partir de ADN recombinante. Una capa mucosa derivada sintéticamente tiene la ventaja clínica de tener una incidencia más baja de alergenicidad y es una realización preferida de la presente invención. En algunas realizaciones preferidas, se
50 incluye un agente que aumenta la viscosidad en la composición, donde el agente está adaptado para aumentar la viscosidad del moco nasal en un sujeto hasta aproximadamente 150 poise o más.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se preparan de una manera conocida por los expertos en la materia, por ejemplo, por medio de procesos de disolución convencional, liofilización, mezcla,
55 granulación, o confección. Se encuentran métodos bien conocidos en la materia para preparar formulaciones, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21ª edición), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, y en la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, ed. J. Swarbrick, Informa Healthcare, 2006, cada uno de los cuales se incorpora por referencia por la presente.

60 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden contener un agente tamponante. Se puede usar cualquier agente tamponante farmacéuticamente aceptable en la composición, que incluya, por ejemplo, fosfato, borato, citrato, acetato, o carbonato. Preferentemente, el agente tamponante producirá un pH que sea ligeramente ácido, menos de 7, y preferentemente entre 5 y 6,9 debido a que las condiciones ácidas producen un moco más viscoso. Se pueden usar ácidos (por ejemplo, ácido clorhídrico) y bases (por ejemplo, hidróxido de sodio)
65 adecuadas para ajustar el pH de la composición farmacéutica. Se pueden añadir agentes de tonicidad para ajustar la tonicidad de la composición farmacéutica con respecto a la tonicidad en el sitio de administración. Puede emplearse

también la hipertonidad debido a que las mucinas se hincharán mediante adsorción del agua presente en el moco naturalmente secretado presente. Los agentes de tonicidad ilustrativos incluyen, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa, manitol, y sorbitol. Se pueden añadir humectantes, o compuestos de unión al agua, a las composiciones descritas en el presente documento para ayudar en la retención de la humedad. Los humectantes ilustrativos incluyen, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, y polietilenglicol. Pueden añadirse también humectantes a, por ejemplo, superficies a las que se aplica la composición farmacéutica para mantener la superficie hidratada y húmeda. La composición farmacéutica puede incluir conservantes en cantidad suficiente para prevenir el crecimiento microbiano en la composición cuando se almacena. Los conservantes pueden incluir, por ejemplo, cloruro de benzalconio, clorhexidina gluconato, polihexametilenbiguanida, y ácido ascórbico.

Se pueden formular las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para que liberen el principio activo inmediatamente después de la administración (por ejemplo, administración dirigida), o en cualquier periodo de tiempo predeterminado después de la administración, usando formulaciones de liberación controlada o prolongada para disminuir la duración de la acción.

Una posibilidad adicional descrita en el presente documento es un agente que es operativo para revestir físicamente la superficie de la capa mucosa que reviste los receptores olfativos. Un ejemplo de dicho agente es un aceite vegetal, mineral, o sintético que actuaría como barrera física del odorante o producto químico irritante formando naturalmente un revestimiento superficial sobre la capa mucosa y evitando que penetren los odorantes solubles en agua en el contenido acuoso de la capa mucosa. El revestimiento oleoso de los receptores olfativos en la nariz disminuirá también la cantidad de odorantes que alcanzan los receptores olfativos evitando que los odorantes solubles en aceite salgan de la capa de revestimiento. La capa de aceite podría por tanto trabajar como barrera para los odorantes solubles en agua, así como capturar por afinidad los odorantes solubles en aceite. El aceite puede por tanto describirse como un inhibidor sustancial de la entrada de un odorante en la capa mucosa que se superpone a los sensores olfativos en el sujeto. Un aceite que crea una suspensión aceite/odorante puede combinarse con un agente derivado sintéticamente, si se desea, que produce un aumento de la viscosidad y/ del espesor de la capa mucosa del sujeto retrasando de esta forma la difusión a través de la capa mucosa que se superpone a los sensores olfativos nasales. La concentración del aceite puede variar de aproximadamente uno a cien miligramos de aceite en diez milímetros (1-100 mg/10 ml) de pulverización acuosa isotónica, y contiene óptimamente aceite sin perfume tal como aceite mineral.

Se describen además en el presente documento liposomas. Los liposomas son otro agente que se puede usar para disminuir la capacidad de un odorante o producto químico irritante para alcanzar los receptores olfativos de un sujeto. Los liposomas pueden llevar a cabo esta función de dos maneras diferentes pero relacionadas. Por otra parte, los liposomas se pueden usar para aumentar la viscosidad de una capa de moco, y disminuir de esta forma la posibilidad de que un odorante se difunda a través de la capa mucosa y alcance los receptores olfativos antes de que el moco se expela o ingiera. Por otra parte, los liposomas se pueden usar también para absorber odorantes. Es menos probable que los odorantes absorbidos alcancen los receptores olfativos ya que se quedan en el interior de la estructura del liposoma y porque los liposomas tienen normalmente movilidad limitada en el moco viscoso. Los liposomas pueden por tanto describirse como un inhibidor sustancial de la entrada de un odorante en la capa mucosa y/o retrasan la difusión a través de la capa mucosa que se superpone a los sensores olfativos nasales en un sujeto.

La presente invención emplea mucina natural o sintética o un polisacárido.

En realizaciones preferidas de la presente invención, se usa la mayor viscosidad del moco para bloquear los odorantes y para que no alcancen el epitelio olfativo. Las películas de moco funcionan como tampones y microfiltros mecánicos, y en el caso de la presente invención, como un filtro de afinidad que captura y contiene al odorante. El moco que contiene los odorantes atrapados bien tanto se expela o se sustituye por el moco natural, o se traga, y no es tóxico. Se puede pedir a un paciente que utilice periódicamente un pulverizador intranasal que contiene un agente adaptado para inducir un nivel de anosmia/hiposmia en un sujeto para salvaguardarlo frente a la exposición a odorantes químicos.

Una mucina que contiene una solución acuosa adecuada para uso nasal puede derivarse de animales (por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos 4.438.100) o se puede fabricar a partir de óxido de polietileno (por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos 3.767.789), o fabricarse a partir de mezclas de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa metálica alcalina (por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos 6.565.832), cuyas memorias se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad. Adicionalmente, los derivados de celulosa solubles en agua tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc., pueden servir como moco sintético y actuar como tampones mecánicos y filtros de afinidad cuando se aplican a la nariz. La naturaleza y composición de estos materiales análogos al moco sintético es bien conocida en la materia y se emplean como componentes de pulverizadores nasales para aumentar la viscosidad de la medicación aplicada con el fin de evitar su caída en la nasofaringe. Los ejemplos de dichas medicaciones que contienen agentes aumentadores de la viscosidad en la forma de material análogo al moco sintético incluyen: los pulverizadores nasales Afrin No Drip™, Vancenase AQ™, y Vick's Early Defense™. En todos los productos anteriormente mencionados, sin embargo, el agente de viscosidad se administra siempre con un agente farmacológico activo,

generalmente un descongestivo o esteroide, de manera que designe la parada del goteo de la medicación desde la medicación aplicada, y aumente la capacidad del sujeto para respirar. De este modo, estos productos no se administran para disminuir la sensación olfativa, sino que se enseñan para evitar el uso de dicha aplicación, y se combinan en todos los casos con medicaciones. En la presente invención, un agente que induce un nivel de anosmia/hiposmia en un sujeto se administra a un sujeto en una cantidad y frecuencia que produce un nivel de anosmia/hiposmia que es suficiente para disminuir o eliminar de forma sustancial temporalmente la percepción sensorial olfativa en el sujeto, y por tanto la posterior respuesta neurológica relacionada con la dolencia. Los productos anteriormente mencionados, y otros análogos a ellos, no se pueden usar de la manera que se describe en la presente invención sin la toxicidad o los efectos secundarios creados por la sobredosificación de la medicación contenida en el producto.

Una realización preferida de la presente invención es aquella donde los únicos materiales activos en la composición son materiales GRAS, y aquella donde el usuario puede utilizar esta tan a menudo como sea necesario para llevar a cabo la meta de disminuir o eliminar la sensación olfativa durante periodos prolongados de exposición prolongada, o real, al odorante o producto químico irritante problemático. En la presente invención, la viscosidad de la composición aplicada (incluyendo el agente) es preferentemente mayor que la viscosidad del agua, pero suficientemente baja para permitir la pulverización del material para su deposición en el área sensorial de la nasofaringe. Se puede usar óptimamente un líquido no newtoniano con el fin de que la viscosidad estacionaria sea mayor que la viscosidad bajo las fuerzas de cizallamiento inducidas por la pulverización, permitiendo de esta forma facilitar la deposición mediante pulverización, y una retención adecuada sobre la superficie mucosal. La composición puede proporcionarse en una forma farmacéutica que es adecuada para su administración intranasal tanto en la forma de pulverización como en gotas de una suspensión, emulsión, soluciones, geles, e hidrogeles, done puede considerarse que los geles están en forma tópica. La composición puede ser estéril.

Los agentes que son útiles para crear una viscosidad deseable del material aplicado incluyen mezclas de celulosa microcristalina y carboxialquilcelulosa metálica alcalina. Un ejemplo de dicha mezcla en una forma comercialmente disponible se comercializa por la FMC Corporation, Filadelfia, Pa. EE.UU. como Avicel™ RC-591. Este material contiene aproximadamente un 89 por ciento en peso de celulosa microcristalina y un aproximadamente 11 por ciento en peso de carboximetil celulosa de sodio, y se conoce para su uso como agente suspensor en la preparación de varias suspensiones y emulsiones farmacéuticas. Determinadas composiciones de la presente invención pueden contener al menos aproximadamente un 2,5 por ciento en peso de la mezcla de los compuestos de celulosa / carboxialquilcelulosa, no excediendo generalmente aproximadamente un 10 por ciento en peso para evitar producir viscosidades elevadas que impidan pulverizar con los dispositivos usuales. Otra mezcla que se puede usar también (disponible también de FMC Corporation" Avicel(TM) es RC-581, que tiene la misma composición química volumétrica que RC-591. Como alternativa, la celulosa microcristalina y la carboxialquilcelulosa metálica cristalina están comercialmente disponibles por separado, y se pueden mezclar en las proporciones deseadas para su uso en la invención, estando preferentemente la cantidad de celulosa microcristalina entre aproximadamente un 85 y aproximadamente un 95 por ciento en peso de la mezcla para mezclas combinadas por separados y mezclas procesadas simultáneamente.

Dependiendo de la aplicación prevista, puede ser deseable incorporar hasta aproximadamente un 10 por ciento en peso, de forma más típica de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 por ciento en peso, de un agente modificador de la reología adicional, tal como un polímero u otro material. Los materiales útiles incluyen, sin limitaciones a lo anterior, carboximetilcelulosa de sodio, algina, carragenatos, carbómeros, galactomananos, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicoles, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetil sodio, quitina, carboximetil dextrano de sodio, carboximetil almidón de sodio y goma xantana. Son también útiles combinaciones de dos cualquiera o más de los anteriores.

Las técnicas más sencillas comúnmente utilizadas para determinar las propiedades reológicas de las composiciones fluidas incluyen el viscosímetro cinemático rotatorio Brookfield, que mide el par de torsión transmitido a través de una muestra usando un husillo rotatorio, no dando información más significativa para fluidos no newtonianos tales como los de la presente invención. Como la viscosidad de la composición tixotrópica varía inversamente de acuerdo con la magnitud de la fuerza de cizalladura que se está aplicando, y la viscosidad aumenta con el tiempo tras la retirada de la fuerza de cizalladura, es más útil medir y comparar la viscosidad compleja. Se puede encontrar una derivación matemática de la viscosidad compleja en H. A. Barnes et al., An Introduction to Rheology, Elsevier, N. Y., 1989, particularmente en las páginas 46-48. La viscosidad compleja aplicada a una cizalladura oscilatoria se define por estos autores en la página 48 como: "la relación entre la tensión de cizalladura... y la velocidad de cizalladura..." Las unidades para expresar la viscosidad compleja (típicamente representadas por el símbolo η^*) son pascales por segundo (Pa.s), equivalentes a newton por segundo/metro² en el Sistema Internacional de Unidades.

Los tratamientos o combinaciones anteriormente descritos de los tratamientos permitirán a las personas con sensibilidades a odorantes o productos químicos irritantes ser más productivos, una vida plena, menos circunscrita por la enfermedad. Una ventaja significativa proporcionada por la presente invención es la reversibilidad temporal de la anosmia/hiposmia inducida. Un sujeto puede elegir cuando tratarse por sí mismo con la medicación descrita en la presente invención. El paciente puede elegir cuando llevar a la práctica el método descrito, y en algún grado, también la dosificación. Como resultado, el sujeto puede personalizar la práctica según sus necesidades específicas

y tener, por tanto, más capacidad para evitar los síntomas de debilitamiento. Por ejemplo, la composición proporcionada en forma de pulverización nasal puede administrarse una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, o cinco veces cada día, o en otras cantidades y frecuencias según necesite subjetivamente el paciente para evitar los estímulos olfativos perjudiciales. La duración del tratamiento puede ser intermitente o regular dependiendo de la exposición a los estímulos. En los casos que se describen en la presente invención donde no existen agentes farmacológicos activos tales como agentes anestésicos o anticolinérgicos (un agente anticolinérgico es una sustancia tal como atropina que bloquea el neurotransmisor acetilcolina en el sistema nervioso central y periférico) no sería una limitación significativa si una frecuencia de uso, diferente de la de las instrucciones, disminuye o evita el uso si se produce una irritación local o efectos secundarios.

La invención se describirá adicionalmente por medio del siguiente ejemplo y los ejemplos de referencia, que no están previstos para limitar el alcance de la invención de forma alguna.

En un primer ejemplo (de acuerdo con la invención), se administra a un sujeto una composición en la forma de un pulverizador o gotas nasales que incluye un agente adaptado para inducir un nivel de anosmia/hiposmia en un sujeto. El agente está adaptado para aumentar uno o ambos de la viscosidad y el espesor de la capa mucosa en el área sensorial de la nasofaringe del sujeto. El espesor del moco nasal normal varía de 5 a 100 micrómetros como se ha notificado en la bibliografía. Los agentes descritos en el material antecedente de esta solicitud que aumentan la viscosidad aumentarán también generalmente la profundidad de la capa mucosa. La viscosidad y/o el espesor aumentado de la capa mucosa disminuyen la capacidad del odorante o producto químico irritante de pasar a través de la capa mucosa, y acceder posteriormente física o químicamente a los receptores olfativos. En la mayor parte de casos, el odorante o producto químico irritante queda atrapado en la capa mucosa, y posteriormente o bien se expelle como secreciones nasales o bien se traga, y en cualquier caso, se evita la sensación olfativa o disminuye significativamente. El nivel de anosmia/hiposmia creado por el agente que actúa sobre la capa mucosa es suficiente para disminuir sustancialmente la percepción sensorial olfativa en el sujeto y la respuesta neurológica relacionada con la dolencia. Debido a que la producción de moco es continua y procede de las células productoras de moco de la membrana mucosa que reviste la nasofaringe, la aplicación repetida de agentes espesantes y/o agentes que aumentan la viscosidad servirá para evitar, y/o disminuir los odorantes presentes en la capa superficial del moco para que no alcancen el sensor olfativo. Los odorantes atrapados y/o disueltos se expelerán desde la nariz y se tragarán antes de alcanzar los sensores olfativos, produciendo por tanto anosmia/hiposmia.

En un segundo ejemplo (ejemplo de referencia), el agente incluido en la composición incluye una emulsión de aceite/agua donde las partículas de aceite son de suficiente tamaño de tal manera que no supongan riesgo de bronquitis o pneumonitis lipóide inducida por aspiración. Las partículas de aceite tienen por encima de aproximadamente cuatro micrómetros (4 μm) de tamaño, se prefieren con un tamaño de partícula de aproximadamente cinco a treinta micrómetros (5 - 30 μm) de diámetro para evitar el paso inadvertido a los alveolos de los pulmones. La composición puede administrarse por el sujeto como se ha descrito anteriormente. Este método de administración ayudará a evitar la aspiración de las partículas en el árbol bronquial y los pulmones. El volumen gaseoso de la pulverización puede estar limitado a menos de 200 cc/ por pulverización, y proporcionalmente menos para los niños, y la pulverización se administra a la vez que se contiene la respiración. El aceite se usa para ocluir temporalmente los receptores nasales de la reacción con el odorante. Los odorantes son normalmente solubles en agua y de pequeño tamaño molecular. El aceite proporciona una barrera temporal entre el odorante y los receptores olfativos. La mayoría, si no todo, el odorante no entrará en contacto con los receptores olfativos, evitando o mitigando de esta forma los episodios estimulados por vía olfativa.

En un tercer ejemplo (ejemplo de referencia), el agente incluido en la composición incluye uno o más liposomas. Los liposomas se usan para administrar el fármaco debido a sus propiedades únicas. Un liposoma encapsula una región de solución acuosa en el interior de una membrana hidrófoba. Los solutos hidrófilos disueltos no pueden pasar fácilmente a través de los lípidos. Los productos químicos hidrófobos se pueden disolver en la membrana, y esta forma de liposoma puede transportar moléculas hidrófobas y moléculas hidrófilas. Inicialmente, los liposomas pueden funcionar para revestir la capa mucosa así como los receptores olfativos. A medida que la capa externa de aceite/lípidos del liposoma se disuelve, el liposoma puede a continuación liberar su contenido interno soluble en agua. En algunas realizaciones, el contenido soluble en agua puede incluir una solución tamponada ligeramente ácida en el intervalo de pH de menos de 7 para aumentar la viscosidad de la capa mucosa ya que se sabe que los componentes de la capa mucosa se vuelven más viscosos con una mayor acidez. Se pueden utilizar los liposomas como agentes únicos en la composición, o combinados con otros agentes; por ejemplo, agentes que aumentan la viscosidad o el espesor de la capa mucosa.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a las realizaciones ilustrativas, una persona experta en la materia entenderá que se pueden realizar varios cambios y se pueden sustituir equivalentes por sus elementos sin apartarse del alcance de la invención. Además, se pueden hacer muchas modificaciones para adaptar una situación o material concreto a las enseñanzas de la invención sin apartarse de su alcance esencial. Por lo tanto, se pretende que la invención no esté limitada a la(s) realización(es) concreta(s) descrita(s) en el presente documento como el mejor modo contemplado para llevar a cabo esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en un método para tratar al menos una enfermedad estimulada por vía neuroolfativa y las dolencias agravadas y dolencias relacionadas con enfermedades estimuladas por vía neuroolfativa en un sujeto, incluyendo la composición uno o más agentes adaptados para inducir un nivel de anosmia/hiposmia en el sujeto, donde el nivel de anosmia/hiposmia es suficiente para disminuir sustancialmente la estimulación sensorial olfativa en el sujeto y una respuesta neurológica a la estimulación que es una o ambas de estimular y agravar la enfermedad o dolencia, donde al menos uno de los agentes es un agente que aumenta la viscosidad que aumenta uno o ambos de la viscosidad y el espesor de la capa mucosa que se superpone a los sensores olfativos nasales del sujeto, y que incluye una mucina natural o sintética, o un polisacárido polimérico; y comprendiendo el método las etapas de proporcionar la composición y aplicar la composición a la región nasofaríngea del sujeto.
2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polisacárido polimérico se selecciona entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina y derivados de celulosa solubles en agua.
3. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde los derivados de celulosa solubles en agua se seleccionan entre el grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa y una carboxialquilcelulosa metálica alcalina.
4. La composición para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde los agentes que aumentan la viscosidad incluyen una mezcla de celulosa microcristalina y una carboxialquilcelulosa metálica alcalina, preferentemente carboximetilcelulosa de sodio.
5. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el agente que aumenta la viscosidad incluye una mezcla de un 89 % en peso de celulosa microcristalina y un 11 % en peso de carboximetilcelulosa de sodio.
6. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, donde la composición contiene entre un 2,5 % en peso y un 10 % en peso de dicha mezcla.
7. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde uno o más de los agentes es un agente que aumenta la viscosidad adaptado para, individualmente o en combinación con otros agentes, aumentar la viscosidad del moco nasal del sujeto a más de 150 Poise.
8. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el uno o más agentes que afectan la anosmia/hiposmia son agentes GRAS.
9. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de aplicar la composición incluye al sujeto que aspira por la nariz la composición.
10. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición está en una forma de pulverizador nasal, o en una forma de gotas nasales, o en forma tópica.
11. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de aplicar la composición incluye aplicar la composición para el tratamiento de la obesidad o para el tratamiento del síndrome de sensibilidad química múltiple.
12. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de aplicar la composición incluye aplicar la composición para el tratamiento de uno o más de un trastorno somatoforme, síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, trastorno de pánico, autismo, asma, epilepsia y trastorno por estrés post-traumático.
13. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de aplicar la composición incluye aplicar la composición para evitar una respuesta fisiológica normal o una sensación originada por la exposición a un olor normalmente ojetable.
14. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa de aplicar la composición o la etapa de proporcionar la composición no requiere una prescripción del facultativo.
15. Una composición para su uso en un método para la prevención de una reacción nauseoceptiva a olores en un sujeto, incluyendo la composición uno o más agentes como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, adaptados para inducir un nivel de anosmia/hiposmia en el sujeto, cuyo nivel de anosmia/hiposmia es suficiente para disminuir sustancialmente la estimulación sensorial olfativa en el sujeto, estando la composición en una forma, o aplicándose, tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14; y comprendiendo el método las etapas de proporcionar la composición y aplicar la composición al sujeto periódicamente en una cantidad que induce anosmia/hiposmia.