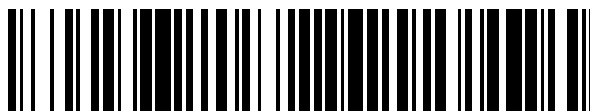


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 236**

51 Int. Cl.:

A61K 31/07 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2011** **E 11810884 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016** **EP 2637651**

54 Título: **Composición para el tratamiento de trastornos del aparato fonador y olfatorio**

30 Prioridad:

12.11.2010 IT MI20102100

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

28.04.2016

73 Titular/es:

SCHARPER S.P.A. (100.0%)

Viale Ortles, 12

20139 Milano, IT

72 Inventor/es:

CARTOLARI, MARCO

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 568 236 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

Composición para el tratamiento de trastornos del aparato fonador y olfatorio

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a una composición que consiste en la coenzima Q10, vitamina A y excipientes apropiados para tratar trastornos del aparato fonador y olfatorio.

10 **Técnica anterior**

[0002] El abuso o el uso indebido de la voz pueden causar procesos patológicos, por ejemplo procesos inflamatorios temporales o crónicos, que pueden afectar principalmente a la mucosa y a la musculatura de la laringe y, en particular, a las cuerdas vocales. Estas son situaciones provocadas por el estrés vocal que es particularmente violento o prologando.

[0003] Los primeros síntomas indicativos de problemas vocales a los que se presta atención son disfonía, fonastenia (cambio en la voz durante el transcurso del día), sensación de falta de aire, necesidad frecuente de aclarar la garganta, sensación de tensión y/o dolor en el cuello, tos y ronquera, episodios de pérdida de la voz (afonía) con cierta dificultad de recuperación, sensación de insuficiencia del propio volumen vocal, dificultad para alcanzar las extensiones vocales a las que se llegaba antes de forma cómoda (en el contexto del canto, incluyendo el amateur), dificultad para tragar (disfagia).

[0004] En situaciones particulares, caracterizadas por el abuso de la voz, las cuerdas vocales pueden formar pólipos o nódulos, casi siempre en la misma posición, exactamente como sucede en la formación de callosidades en las áreas de la piel más expuestas a factores traumáticos externos.

[0005] En concreto, existen condiciones en las que el abuso o el uso indebido de la voz puede causar, por medio de un mecanismo de hiperemia, un proceso inflamatorio crónico, que produce la formación de nódulos laríngeos. Ha de considerarse probablemente también que los cambios en la dinámica muscular, tal como en el caso de la fatiga fonatoria, tras dicho abuso de la voz, dan lugar a un cambio muscular que también causa disfonía. Un nódulo vocal representa el resultado clínico de la dinámica muscular alterada, de cambios en la elasticidad y de desplazamiento de las cuerdas vocales. A menudo es el punto de contacto de una postura fonatoria en la que las cuerdas vocales se disponen en un plano con concavidad superior, causada por la hipotonía muscular.

[0006] Un nódulo vocal anterior puede convertirse en un pólipo vocal que puede afectar al corion mucoso con representación variable de los componentes histológicos (vasculares y conectivos).

[0007] El tratamiento médico de estos trastornos de fonación se conoce única y exclusivamente por la clase logopédica, que concibe ciclos de terapia foniátrica para evitar el abuso fonatorio, al hacer posible una reducción gradual de la formación nodular.

[0008] En el área de los trastornos olfatorios, con disosmia transitoria o permanente, existe un cambio en la capacidad de percepción de uno o más olores. La disosmia puede implicar la pérdida completa del sentido del olfato (anosmia) o la pérdida parcial (hiposmia).

[0009] La solicitud de la patente Europea EP 1 842 557 desvela el uso de la vitamina A para el tratamiento de trastornos de las cuerdas vocales y la laringe, tales como cicatrización de las cuerdas vocales, fibrosis mucosa de las cuerdas vocales, y fibrosis laríngea.

[0010] La solicitud de la patente Japonesa JP 2007 204436A desvela el uso oral de la coenzima Q10 para la mejora considerable en la emisión de una región de sonido agudo o una región de sonido grave y sin dañar las cuerdas vocales en la fonación.

[0011] El objeto de la presente invención es hallar un producto que sea eficaz para las solicitudes ya mencionadas, pero al mismo tiempo permita mejorar el resultado en general tras la aplicación de los tratamientos conocidos.

Sumario de la invención

[0012] El objeto susodicho se logró mediante una composición que consistía en la coenzima Q10, vitamina A y excipientes farmacéuticamente aceptables.

[0013] En otro aspecto, la presente invención se refiere al empleo de esta composición para el tratamiento de trastornos del aparato fonador y olfatorio, por ejemplo anosmia y disosmia.

[0014] Para fines de la presente invención, por el término "vitamina A" se entiende tanto la forma libre de la

vitamina A, es decir, retinol, como sus derivados, tales como retinaldehído, ácido retinoico, retinoato de retinilo, su sal, tal como retinoato de sodio, su éster, tal como acetato de retinilo, propionato de retinilo, palmitato de retinilo, estearato de retinilo, oleato de retinilo, retinoato de metilo, retinoato de etilo, o una mezcla de los mismos.

5 Breve descripción de los dibujos

[0015] Las características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada dada a continuación, de los ejemplos ilustrativos, no limitantes, y de los dibujos adjuntos, en los que:

- 10 - La Figura 1 muestra el porcentaje de Jitter en el pretratamiento y postratamiento con la composición de la presente invención según el Ejemplo 9; y
- La Figura 2 muestra el porcentaje de Shimmer antes y después del tratamiento con la composición de la presente invención del Ejemplo 9.

15 Descripción detallada de la invención

[0016] Por tanto, la invención se refiere a una composición que consiste en la coenzima Q10, vitamina A y excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 **[0017]** De hecho, como se demostrará en los ejemplos expuestos a continuación, se ha descubierto sorprendentemente que esta composición es particularmente eficaz en el tratamiento de trastornos tanto del aparato fonador como olfatorio, tales como anosmia y disosmia. La coenzima Q10, también llamada ubiquinona (o vitamina Q) es una molécula orgánica, y más precisamente una benzoquinona que presenta una cadena lateral con 10 unidades de isopreno. Estructuralmente, es similar a la vitamina K y a la vitamina E.

- 25 **[0018]** Preferentemente, dicha vitamina A es retinol, retinaldehído, ácido retinoico, retinoato de retinilo, retinoato de sodio, acetato de retinilo, propionato de retinilo, palmitato de retinilo, estearato de retinilo, oleato de retinilo, retinoato de metilo, retinoato de etilo, o una mezcla de los mismos. Preferentemente, en la composición de la invención, la coenzima Q10 está en una cantidad de hasta 30 % en peso, y la vitamina A está en una cantidad de hasta 12 % en peso, en relación al peso de la composición.

[0019] Más preferentemente, en la composición de la invención, la coenzima Q10 está en una cantidad de 1-25 % en peso, y la vitamina A de 0,3-10 % en peso, en base al peso de dicha composición.

- 35 **[0020]** Incluso más preferentemente, en la composición de la invención, la coenzima Q10 está en una cantidad de 2-20 % en peso, y la vitamina A de 0,5-8 % en peso, en relación al peso de la composición. Según una realización particularmente preferente, en la composición de la invención, la coenzima Q10 está en una cantidad de 3-15 % en peso, y la vitamina A de 1-6 % en peso, en relación al peso de la composición.

- 40 **[0021]** Resulta aún más preferente una composición en la que la coenzima Q10 está en una cantidad de 5-10 % en peso, y la vitamina A de 1,5-5 % en peso, en relación al peso de la composición.

- 45 **[0022]** Alternativamente, resulta preferente una composición en la que la coenzima Q10 está en una cantidad de 5-10 % en peso, y la vitamina A de 0,3-2,5 % en peso, en base al peso de la composición. Según una realización preferente de la composición de la invención, la cantidad de coenzima Q10 es superior a la cantidad de vitamina A.

- 50 **[0023]** En lo que respecta a los excipientes farmacéuticamente aceptables, estos son diluyentes, disgregantes, deslizantes, aglutinantes, lubricantes, estabilizadores, adsorbentes, conservantes, agentes de liberación controlada y sus mezclas. Preferentemente, dichos excipientes se seleccionan entre sílice coloidal, fosfato de calcio dibásico, maltodextrinas, ésteres de azúcar, celulosa microcristalina, lactosa, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de aluminio o silicato de magnesio, y sus mezclas. Más preferentemente, dichos excipientes se seleccionan entre sílice coloidal, fosfato de calcio dibásico, maltodextrinas, ésteres de azúcar, y sus mezclas. El término "ésteres de azúcar" significa monopalmitato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, dipalmitato de sacarosa, diestearato de sacarosa, alquilato de sacarosa y sus mezclas.

[0024] Según una realización preferente, la composición de la invención consiste en:

- 6 % en peso de la coenzima Q10,
- 2,1 % en peso de vitamina A, y
- 60 - 91,9 % en peso de una mezcla de sílice coloidal, fosfato de calcio dibásico, maltodextrinas, y ésteres de azúcar.

[0025] Según otra realización preferente, la composición de la invención consiste en:

- 9 % en peso de la coenzima Q10,
- 65 - 2,1 % en peso de vitamina A, y
- 89,9 % en peso de una mezcla de sílice coloidal, fosfato de calcio dibásico, maltodextrinas, y ésteres de azúcar.

[0026] Según una realización preferente adicional, la composición de la invención consiste en:

- 9 % en peso de la coenzima Q10,
- 0,3 % en peso de vitamina A, y
- 90,7 % en peso de una mezcla de sílice coloidal, fosfato de calcio dibásico, maltodextrinas, y ésteres de azúcar.

[0027] La composición de la invención puede estar en forma de cápsula, comprimido, minicompromido, microcomprimido, gránulos, microgránulos, pellet, multiparticulados, o partículas micronizadas. Preferentemente, se encuentra en forma de cápsula.

[0028] En otro aspecto, la presente invención se refiere a la aplicación terapéutica de la composición descrita previamente.

[0029] En particular, la composición de la invención se emplea en el tratamiento de trastornos del aparato fonador y olfatorio, por ejemplo anosmia y disosmia. "Trastornos del aparato fonador" significa disfonía, hipotonía cordal, fatiga fonatoria, estados inflamatorios, nódulos y pólipos. Como se observará de hecho a partir de los ejemplos dados a continuación, la composición de la invención ha mostrado un efecto sinérgico sorprendente atribuible a la combinación apropiada de los diversos componentes, que cuando se emplearon por separado no mostraron eficacia adecuada para los fines de la presente invención.

[0030] De hecho, se observó que la coenzima Q10 ejerce una acción sustancial en las células del cuerpo, ya que permite la producción de energía y en particular la síntesis de ATP (adenosín trifosfato) principalmente en los músculos; una deficiencia de la coenzima Q10 tiene el efecto de que las fibras musculares se agotan con mayor facilidad con manifestaciones clínicas de hipotonía y debilidad muscular. Además, la coenzima Q10 también ejerce una acción antioxidante y protectora contra la producción de radicales libres, que representa una de las principales causas de daño en las estructuras celulares. Por su parte, la vitamina A es un elemento esencial en la formación y protección de los tejidos epiteliales en general (tejidos con función de revestimiento interno y externo de las superficies corporales) y en el mantenimiento de las condiciones de bienestar de las membranas mucosas (superficies de revestimiento de órganos que se comunican con el exterior). Además, es necesaria para la síntesis proteica a nivel celular.

[0031] La composición de la presente invención, puede utilizarse además ventajosamente como adyuvante en tratamientos para la rehabilitación logopédica.

[0032] En este caso, de hecho, se ha descubierto que una combinación adecuada de la coenzima Q10 y la vitamina A contribuye a la prevención y reducción del daño muscular y a la restauración de la concentración de sustancias energéticas intracelulares (ATP) necesarias para la correcta capacidad funcional de los músculos de las cuerdas vocales. Durante su acción en el epitelio de las cuerdas vocales (en particular en las células estrelladas), se halló además que la composición contribuía a la restauración y mantenimiento de las propiedades viscoelásticas (elasticidad y lubricación) de todas las cuerdas vocales. La actividad neuroprotectora ejercida por la coenzima Q10 contribuye, junto con la vitamina A, al favorecimiento de la recuperación funcional de la red neurosensorial asignada a la funcionalidad olfativa.

[0033] Preferentemente, dicha composición se administrará por vía oral. De manera alternativa, puede administrarse por vía parenteral tras la dilución en un diluyente apto. Además, son también posibles otras vías de administración, tales como inhalación, aerosol, pulverización, transdérmica, intravenosa, intramuscular, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intranasal, intrarrectal, sublingual o tópica.

[0034] Preferentemente, la composición de la invención se encuentra en forma de una dosis unitaria que comprende 3,3-83 mg de coenzima Q10 y 1-26,6 mg de vitamina A.

[0035] Más preferentemente, la composición de la invención se encuentra en forma de una dosis unitaria que comprende 15-35 mg de coenzima Q10 y 5-15 mg de vitamina A.

[0036] Alternativamente, resulta preferente la composición en forma de una dosis unitaria que comprende 15-35 mg de coenzima Q10 y 1-6,7 mg de vitamina A.

[0037] Según una realización preferente, dicha dosis unitaria consiste en:

- 20 mg de coenzima Q10,
- 7 mg de vitamina A, y
- 305 mg de una mezcla de sílice coloidal, fosfato de calcio dibásico, maltodextrinas, y ésteres de azúcar.

[0038] Según otra realización preferente, dicha dosis unitaria consiste en:

- 30 mg de coenzima Q10,
- 7 mg de vitamina A, y

- 295 mg de una mezcla de sílice coloidal, fosfato de calcio dibásico, maltodextrinas, y ésteres de azúcar.

[0039] Según una realización preferente adicional, dicha dosis unitaria consiste en:

- 5 - 30 mg de coenzima Q10,
- 1 mg de vitamina A, y
- 301 mg de una mezcla de sílice coloidal, fosfato de calcio dibásico, maltodextrinas, y ésteres de azúcar.

10 **[0040]** La composición y la dosis unitaria de la presente invención se preparan mezclando los compuestos en las relaciones en peso definidas previamente.

15 **[0041]** Según una realización preferente, dichas dosis unitarias se administran en una cantidad de 1-2 dosis diarias, más preferentemente durante un periodo entre 10 días consecutivos y varios meses consecutivos. En el caso de patologías crónicas, dichas dosis pueden tomarse en ciclos de 15-25 días consecutivos cada 1-2 meses.

[0042] Se exponen a continuación ejemplos ilustrativos, no limitantes para realizar la presente invención.

Ejemplos

20 **Ejemplo 1**

[0043] Según la presente invención, se prepararon 332 g de una composición que consistía en:

	Cantidad (mg)
Coenzima Q10	20
Vitamina A ⁽¹⁾	7
Sílice coloidal	5
Fosfato de calcio dibásico	120
Maltodextrinas	160
Ésteres de azúcar	20
⁽¹⁾ acetato de retinilo	

25 **Ejemplo 2**

[0044] Según la presente invención, se prepararon 332 g de una composición que consistía en:

	Cantidad (mg)
Coenzima Q10	30
Vitamina A ⁽¹⁾	7
Sílice coloidal	5
Fosfato de calcio dibásico	20
Maltodextrinas	240
Ésteres de azúcar	30
⁽¹⁾ acetato de retinilo	

30 **Ejemplo 3**

[0045] Según la presente invención, se prepararon 332 g de una composición que consistía en:

	Cantidad (mg)
Coenzima Q10	50
Vitamina A ⁽¹⁾	15,5
Sílice coloidal	100
Fosfato de calcio dibásico	166,5
⁽¹⁾ acetato de retinilo	

35 **Ejemplo 4**

[0046] Según la presente invención, se prepararon 332 g de una composición que consistía en:

	Cantidad (mg)
Coenzima Q10	10
Vitamina A ⁽²⁾	1,5
Celulosa microcristalina	115
Estearato de magnesio	125
Talco	80,5
⁽²⁾ retinol	

Ejemplo 5

- 5 **[0047]** Según la presente invención, se prepararon 332 g de una composición que consistía en:

	Cantidad (mg)
Coenzima Q10	30
Vitamina A ⁽²⁾	1
Sílice coloidal	5
Fosfato de calcio dibásico	23
Maltodextrinas	240
Ésteres de azúcar	33
⁽²⁾ retinol	

Ejemplo 6

- 10 **[0048]** Según la presente invención, se prepararon 332 g de una composición que consistía en:

	Cantidad (mg)
Coenzima Q10	70
Vitamina A ⁽³⁾	12
Sílice coloidal	10
Fosfato de calcio dibásico	3
Maltodextrinas	224
Ésteres de azúcar	13
⁽³⁾ retinoato de sodio	

Ejemplo 7

- 15 **[0049]** Según la presente invención, se prepararon 332 g de una composición que consistía en:

	Cantidad (mg)
Coenzima Q10	40
Vitamina A ⁽⁴⁾	10
Sílice coloidal	32
Fosfato de calcio dibásico	30
Maltodextrinas	200
Ésteres de azúcar	20
⁽⁴⁾ oleato de retinilo	

Ejemplo 8

- 20 **[0050]** Según la presente invención, se prepararon 332 g de una composición que consistía en:

	Cantidad (mg)
Coenzima Q10	10
Vitamina A ⁽⁵⁾	5
Sílice coloidal	50
Fosfato de calcio dibásico	7
Maltodextrinas	250
Ésteres de azúcar	10
⁽⁵⁾ retinoato de etilo	

Ejemplo 9*Evaluación de la eficacia de la composición de la invención*

5 **[0051]** Se prepararon cápsulas de gelatina, conteniendo cada una la composición obtenida según el Ejemplo 2.

[0052] Estas cápsulas se administraron a continuación en una dosis dos veces al día durante un periodo de 12 días consecutivos a 10 individuos, adecuadamente seleccionados.

10 **[0053]** La evaluación se expone a continuación, dividida en dos fases:

- Fase I: pretratamiento con la composición de la invención; y
- Fase II: postratamiento con la composición de la invención.

15 FASE I

[0054]

1) Evaluación logopédica, que comprende las fases de:

- a) recopilar una breve anamnesis de los 10 individuos, con especial atención a la presencia de reflujo gastroesofágico, patologías alérgicas y tabaquismo;
- b) evaluación del tono de los músculos respiratorios;
- c) evaluación de la dinámica respiratoria;
- d) evaluación de la duración de la vocalización de "ah";
- e) evaluación perceptiva de la calidad de la voz; y
- f) recopilación de la escala de GIRBAS^(*).

(*) Escala de GIRBAS (acrónimo de Grado, Inestabilidad, Aspereza, Voz aérea, Astenia, Tensión vocal)

- 0 = normal
- 1 = ligero deterioro
- 2 = deterioro moderado
- 3 = grave deterioro

Con referencia a la Tabla 1 a continuación, el análisis de los datos obtenidos identificó que 5 individuos presentaron parámetros deficientes (individuos B, C, F, G, I), mientras que los 5 individuos restantes eran adecuados (individuos A, D, E, H, L).

Tabla 1. Evaluación logopédica antes del tratamiento

	Sexo	Tono muscular	Dinámica respiratoria	Duración de la vocalización "ah"	IIV-10	Percepción de la calidad de la voz			G	I	R	B	A	S	Anamnesis
						FO	I	Timbre							
A	H	+	ad.	20 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	R
B	H	+	no ad.	20 s	0	+	+	+	0	2	2	0	0	1	R+F
C	M	+	no ad.	20 s	0	+	+	+	0	1	0	0	0	0	
D	M	+	no ad.	9 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	A
E	M	+	ad.	12 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	A
F	M	+	ad.	13 s	2/40	+	+	+	0	1	0	0	0	0	R+A
G	H	+	no ad.	20 s	0	+	+	+	0	1	0	0	0	0	
H	H	+	ad.	10 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
I	H	+	ad.	14 s	4/40	+	+	+	2	2	1	0	1	1	R+A

	Sexo	Tono muscular	Dinámica respiratoria	Duración de la vocalización "ah"	IIV-10	Percepción de la calidad de la voz			G	I	R	B	A	S	Anamnesis
						FO	I	Timbre							

L	M	+	ad.	20 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
---	---	---	-----	------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

ad. = adecuado; no ad. = no adecuado

FO = frecuencia fundamental; I = Intensidad

IIV-10 = Índice de incapacidad vocal

R = reflujo gastroesofágico; F = tabaquismo; A = alergias

2) Evaluación de la calidad vocal empleando el programa Multi-Dimensional Voice Program (MDVP)

Con referencia a los dibujos, la Fig. 1 representa el porcentaje de Jitter, es decir, la variabilidad relativa media del periodo a periodo a corto plazo del periodo fundamental. Es un indicador de la irregularidad de la vibración de la glotis; cuanto mayor sea su valor porcentual, más ronca será la voz del individuo.

A su vez, la Fig. 2 muestra el porcentaje de Shimmer, es decir, la variabilidad relativa media del periodo a periodo a corto plazo de la amplitud pico a pico. Además, este parámetro es un indicador de la irregularidad de la vibración de la glotis: cuanto mayor sea su valor porcentual, más áspera y ronca será la voz del individuo.

Por último, se midió el índice de fonación suave (IFS). Este parámetro es inversamente proporcional a la fuerza de aducción de las cuerdas vocales. De hecho, cuanto mayor sea la fuerza de aducción, menor será el valor del IFS, puesto que hay una mayor riqueza de armónicos de alta frecuencia.

A partir de los resultados obtenidos, se observó que:

- en 5 individuos con parámetros vocales deficientes, los valores de Jitter se alteraron en 2 individuos/5 ("B" e "I"), en los límites superiores del intervalo normal en 2 individuos/5 ("C" y "G") 2 normales en 1 individuo/5 ("F"); los valores de Shimmer se alteraron en 4 individuos/5 ("B", "C", "G", "I"), en los límites superiores del intervalo normal en 1 individuo/5 ("F") y normales en 0 individuos. Se descubrió que los valores del IFS eran normales en 5 individuos/5 ("B", "C", "F", "G", "I").
- en 5 individuos en los que se observaron parámetros vocales adecuados, los valores de Jitter se alteraron en 0 individuos, en los límites superiores del intervalo normal en 1 individuo/5 ("D") y normales en 4 individuos/5 ("A", "E", "H", "I"); los valores de Shimmer se alteraron en 0 individuos, en los límites superiores del intervalo normal en 3 individuos/5 ("D", "E", "H") y normales en 2 individuos/5 ("A", "I"). Los valores del IFS se encontraban en los límites superiores del intervalo normal en 1 individuo/5 ("H") y normales en 4 individuos ("A", "D", "E", "L").

FASE II

1) Evaluación logopédica

[0055] Con referencia a la Tabla 2 a continuación, el análisis de los individuos muestra que para los 5 individuos cuyos parámetros de voz demostraron ser deficientes, el individuo "I" no experimentó mejoras, se mantuvo estable, el individuo "B" experimentó una mejora de los parámetros vocales, pero sin normalización de los mismos, los individuos "C", "F" y "G" observaron una normalización de sus parámetros vocales.

[0056] En conclusión, tras la administración de la composición de la invención, 8 individuos/10 presentaron parámetros vocales adecuados, 1 individuo/10 experimentó mejoras aunque parámetros vocales deficientes, y solo un individuo/10 no mostró mejoras significativas.

Tabla 2. Evaluación logopédica tras el tratamiento

	Sexo	Tono muscular	Dinámica respiratoria	Duración de la vocalización "ah"	IIV-10	Percepción de la calidad de la voz			G	I	R	B	A	S	Anamnesis
						FO	I	Timbre							
A	H	+	ad.	20 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	R
B	H	+	no ad.	20 s	0	+	+	+	0	1	0	0	0	1	R+F
C	M	+	no ad.	20 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
D	M	+	no ad.	9 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	A
E	M	+	ad.	12 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	A
F	M	+	ad.	13 s	2/40	+	+	+	0	0	0	0	0	0	R+A
G	H	+	no ad.	20 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
H	H	+	ad.	10 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
I	H	+	ad.	14 s	4/40	+	+	+	2	2	1	0	1	1	R+A
L	M	+	ad.	20 s	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	

ad. = adecuado; no ad. = no adecuado

FO = frecuencia fundamental; I = Intensidad

IIV-10 = Índice de incapacidad vocal

R = reflujo gastroesofágico; F = tabaquismo; A = alergias

2) Evaluación de la calidad vocal empleando el programa Multi-Dimensional Voice Program (MDVP)

[0057] Con referencia a los dibujos adjuntos, el análisis de los resultados obtenidos mostró que de los 5 individuos cuyos parámetros vocales eran deficientes, el individuo "I" mostró una mejora de los valores de Jitter y Shimmer, pero seguían estando alterados, mientras que el individuo "B" mostró una mejora más marcada, aunque aún con valores alterados, mientras que los individuos "C", "F" y "G" presentaron una evidente mejora tanto en Jitter como en Shimmer.

[0058] Por lo tanto, tras la administración de la composición de la invención, 8 individuos/10 presentaron valores normales de Jitter y Shimmer, mientras que en 2 individuos/10 estos parámetros, aunque mejoraron, permanecieron alterados.

[0059] En los 5 individuos con parámetros vocales adecuados, los valores de Jitter y Shimmer mejoraron en 5 individuos/5.

[0060] En cambio, los valores del IFS disminuyeron en los 10 individuos.

[0061] Por consiguiente, en virtud de los ensayos que se llevaron a cabo, se observó que tras tomar la composición de la invención, todos los parámetros que se tuvieron en cuenta mejoraron con MDVP. Además, estos resultados coincidieron con la evaluación perceptiva de la voz.

[0062] En base al análisis espectrográfico de la voz, se observó una evidente mejora de la estabilidad vocal tanto con respecto a la frecuencia fundamental (FO) como a la regularidad de los formantes. El espectro armónico permitió la mejora en 10 individuos de 10. Este resultado se puede atribuir probablemente a una mejor tonicidad cordal con un mejor rendimiento vocal. No obstante, el ataque vocal permaneció sin cambios ya que ninguno de los individuos se había sometido a sesiones logopédicas para mejorar la emisión vocal. Además, se observó asimismo una cierta mejora en individuos con reflujo gastroesofágico. Esta patología altera definitivamente la calidad vocal, obligando al individuo a ejercer un esfuerzo intenso vocal sobrecargando la musculatura en detrimento de la tensión del ligamento vocal. A este respecto, es importante señalar que el empleo de la composición de la invención también proporciona una mejora parcial en estos individuos. Por lo tanto, se puede afirmar que la composición de la invención potencia el rendimiento vocal, permitiendo la recuperación parcial de la capacidad de la tensión vocal comprometida por la patología subyacente. La composición de la invención, por lo tanto, resultó ser un soporte

sorprendentemente válido tanto para los sujetos sometidos a una intensa carga vocal, como para los pacientes sometidos a cirugía, y para pacientes con patologías inflamatorias agudas y crónicas, acelerando ventajosamente el proceso de curación endémica para reintegrar el compartimento de los nutrientes fundamentales para la función apropiada cordal.

Ejemplo 10

Evaluación de la eficacia - ensayos comparativos

[0063] Se prepararon cuatro grupos de cápsulas de gelatina, que contenían respectivamente:

- i) la composición obtenida según el Ejemplo 5,
- ii) una composición de coenzima Q10 (30 mg) y excipientes,
- iii) una composición de vitamina A (1 mg) y excipientes, y
- iv) una composición de placebo con solo excipientes.

[0064] Para las cápsulas de cada tipo, se inscribió un grupo de 9 individuos con hipotonía cordal, seleccionados adecuadamente. A cada individuo se le administraron las cápsulas del tipo asignado en una dosis dos veces al día durante un periodo de 10 días consecutivos. Cada individuo se sometió a las siguientes evaluaciones de pretratamiento y postratamiento:

- balance logopédico, completando la escala de heteroevaluación de GIRBAS (Grado, Inestabilidad, Aspereza, Voz aérea, Astenia, Tensión vocal) y el cuestionario de autoevaluación del índice de incapacidad vocal-10.
- Análisis cuantitativo del espectro acústico vocal del programa Multi-Dimensional Voice Program con medición de: Jitter (v.n. <1,04 %), Shimmer (v.n. <3,81), índice de fonación suave (v.n. <14,12), relación de armónicos/ruido, frecuencia fundamental media y coeficientes relativos de variación. El estudio se realizó sobre las emisiones vocales entre 55 y 65 dB y con suficiente estabilidad en el espectro. El ruido de fondo se controló continuamente y se mantuvo por debajo de 30 dB.

Resultados

[0065] Los valores medios del postratamiento en la escala de GIRBAS para cada grupo se dan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Evaluación logopédica en la escala de GIRBAS que se expresó como el número y porcentaje de individuos mejorados del postratamiento

Número de individuos						
composición	G	I	R	B	A	S
comp. i) (Ejemplo 5)	7	6	4	2	2	0
comp. ii) (coenzima Q10)	3	2	1	1	1	0
comp. iii) (vitamina A)	2	1	0	0	0	0
comp. iv) (placebo)	1	0	0	0	0	0
% individuos						
composición	G	I	R	B	A	S
comp. i) (Ejemplo 5)	77,8 %	66,7 %	44,4 %	22,2 %	22,2 %	0 %
comp. ii) (coenzima Q10)	33,3 %	22,2 %	11,1 %	11,1 %	11,1 %	0 %
comp. iii) (vitamina A)	22,2 %	11,1 %	0 %	0 %	0 %	0 %
comp. iv) (placebo)	11,1 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %

[0066] A partir de los resultados obtenidos utilizando la escala de GIRBAS y expuestos previamente, se observó una mejora muy significativa en todos los parámetros considerados en el caso de la composición i) de la invención, es decir, comprende la combinación de coenzima Q10 + vitamina A. Por el contrario, la composición ii) con solo la coenzima Q10 logró una mejora modesta, limitada a los parámetros G e I, mientras que para los otros 4 parámetros, el resultado no era satisfactorio. Con respecto a la composición iii) que comprende solamente la vitamina A, el resultado era sustancialmente comparable al del placebo, y por lo tanto completamente insatisfactorio.

[0067] Es más, la siguiente Tabla 4 presenta los valores del pre y postratamiento de IIV-10 (es decir, índice de incapacidad vocal-10), así como la diferencia entre los valores resultantes.

Tabla 4. Evaluación logopédica del índice de incapacidad vocal-10 expresada como la diferencia entre el pre y postratamiento

IIV-10				
composición		Pre	Pos	Diferencia
comp. i) (Ejemplo 5)	Media	22,00	12,44	9,56 (-43,45 %)
	D.E.	8,87	9,72	
comp. ii) (coenzima Q10)	Media	19,44	16,00	3,44 (-17,69 %)
	D.E.	8,47	8,14	
comp. iii) (vitamina A)	Media	19,56	18,22	1,33 (-6,79)
	D.E.	7,78	7,05	
comp. iv) (placebo)	Media	22,44	21,33	1,11 (-4,94)
	D.E.	9,94	11,43	

[0068] A partir de los resultados obtenidos por la evaluación del IIV-10, presentados previamente, se observó una reducción muy significativa (es decir, -43,45 %) en la incapacidad vocal en el caso de la composición i) de la invención, es decir, comprende la combinación de la coenzima Q10 + vitamina A. Por el contrario, la composición ii) con solo la coenzima Q10 logró una reducción modesta, muy por debajo de la composición precedente i). Con respecto a la composición iii), que comprende solamente la vitamina A, el resultado era sustancialmente comparable al del placebo, y por lo tanto completamente insatisfactorio.

[0069] La siguiente Tabla 5 proporciona los valores obtenidos del postratamiento por medio del programa Multi-Dimensional Voice Program (MDVP), expresados como el número y porcentaje de los individuos mejorados.

Tabla 5. Evaluación de la calidad vocal por medio del programa Multi-Dimensional Voice Program (MDVP) expresada como el número y porcentaje de los individuos mejorados del postratamiento

Número de individuos			
composición	JITTER	SHIMMER	IFS
comp. i) (Ejemplo 5)	6	9	2
comp. ii) (coenzima Q10)	2	4	2
comp. iii) (vitamina A)	1	1	1
comp. iv) (placebo)	0	1	1
% individuos			
composición	JITTER	SHIMMER	IFS
comp. i) (Ejemplo 5)	67 %	100 %	22 %
comp. ii) (coenzima Q10)	22 %	44 %	22 %
comp. iii) (vitamina A)	11 %	11 %	11 %
comp. iv) (placebo)	0 %	11 %	11 %

[0070] A partir de los resultados obtenidos por MDVP, expuestos previamente, se observó una mejora muy significativa en todos los parámetros considerados en el caso de la composición i) de la invención, es decir, comprende la combinación de la coenzima Q10 + vitamina A. En cambio, la composición ii) solo con la coenzima Q10 logró una mejora modesta, limitada al parámetro Shimmer, mientras que para los otros 2 parámetros, el resultado no era satisfactorio. Con respecto a la composición iii) que comprende solamente la vitamina A, el resultado era sustancialmente comparable al del placebo, y por lo tanto completamente insatisfactorio.

[0071] Los resultados presentados previamente muestran claramente la contribución demostrada por la composición de la invención, para la que se halló mejoras inesperadamente significativas y cuantitativas. Es más, se muestra que la combinación de la coenzima Q10 y la vitamina de la invención resultó ser sin duda más eficaz que los componentes individuales, así como también más eficaz que la suma de las contribuciones de los dos componentes individuales, y por lo tanto resulta evidente que la combinación de la invención presenta un efecto sinérgico completamente sorprendente. Por lo tanto, la composición de la presente invención es particularmente ventajosa en el campo fonatorio (procesos de producción del lenguaje), en todos los casos de deterioro de la voz (disfonía), incluyendo la voz profesional y artística y, en general, en estados de fatiga de la musculatura laríngea debido a una gran variedad de causas (funcionales y orgánicas). Además, resulta particularmente adecuada como adyuvante en los trastornos del aparato olfatorio caracterizados por anosmia y disosmia.

REIVINDICACIONES

1. Composición que consiste en la coenzima Q10, vitamina A y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1, en la que la coenzima Q10 está en una cantidad de 1-25 % en peso, la vitamina A de 0,3-10 % en peso, en relación al peso de la composición.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que la coenzima Q10 está en una cantidad de 2-20 % en peso, la vitamina A de 0,5-8 % en peso, en relación al peso de la composición.
- 10 4. La composición de la reivindicación 3, en la que la coenzima Q10 está en una cantidad de 3-15 % en peso, la vitamina A de 1-6 % en peso, en relación al peso de la composición.
- 15 5. La composición de la reivindicación 4, en la que la coenzima Q10 está en una cantidad de 5-10 % en peso, la vitamina A de 1,5-5 % en peso, en relación al peso de la composición.
- 20 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dichos excipientes farmacéuticamente aceptables son sílice coloidal, fosfato de calcio dibásico, maltodextrinas, ésteres de azúcar, celulosa microcristalina, lactosa, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, silicato de aluminio o silicato de magnesio, o sus mezclas.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso como medicamento.
- 25 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de trastornos del aparato fonador y de trastornos del aparato olfatorio, tales como anosmia y disosmia.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en forma de una dosis unitaria que comprende 3,3-83 mg de coenzima Q10 y 1-26,6 mg de vitamina A.
- 30 10. La composición de la reivindicación 9, en forma de una dosis unitaria que comprende 15-35 mg de coenzima Q10 y 5-15 mg de vitamina A.

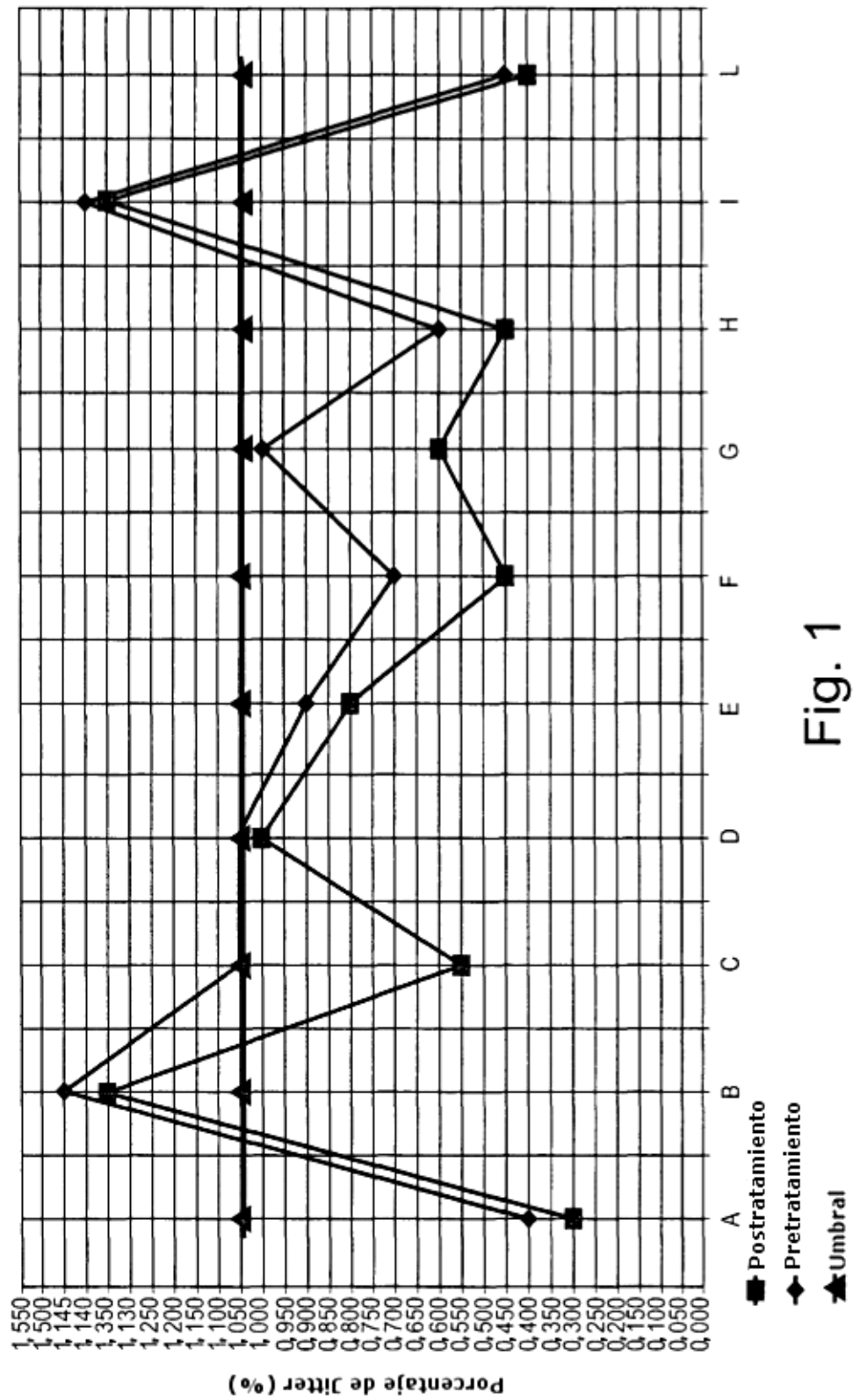


Fig. 1

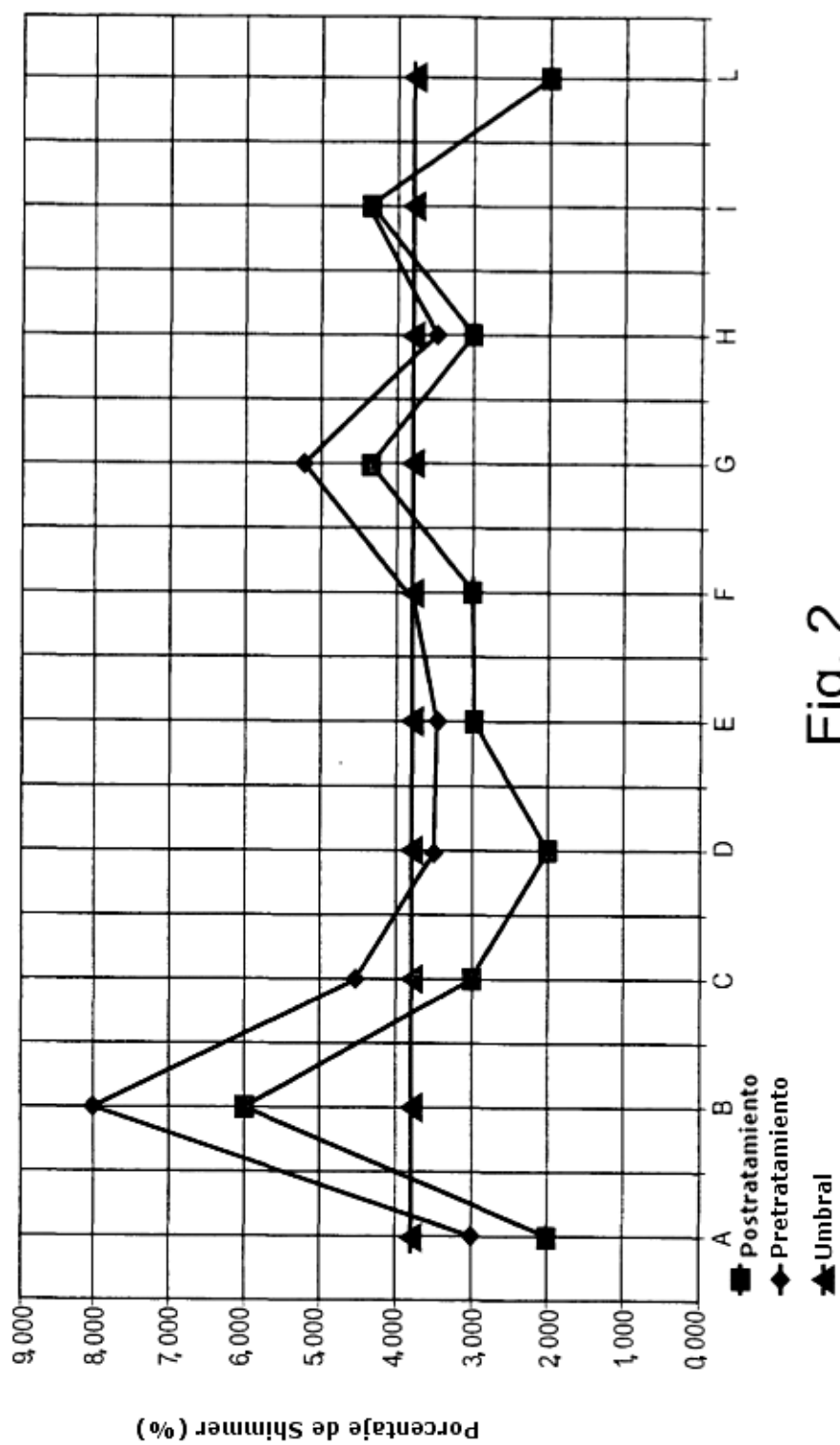


Fig. 2