

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 088**

51 Int. Cl.:

A61K 36/9066 (2006.01)

A61K 36/9068 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2016 PCT/IB2016/000795**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016 WO16198943**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2016 E 16732747 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3307293**

54 Título: **Formulaciones para el tratamiento de trastornos de la boca, la garganta y las vías respiratorias**

30 Prioridad:
10.06.2015 EP 15171354

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2019

73 Titular/es:
**MEHTA, RAMAN (100.0%)
Flat 29F Tower 3 The Harbour Side 1 Austin Road
West Tsim Sha Tsui
Kowloon, CN**

72 Inventor/es:
MEHTA, RAMAN

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 730 088 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

Formulaciones para el tratamiento de trastornos de la boca, la garganta y las vías respiratorias

5 Estado de la técnica

10 La inflamación y la infección bacteriana de la garganta con formación de placas son síntomas que acompañan a la gripe común, el resfriado y enfermedades de invierno. El resfriado común en general se considera la enfermedad humana más común, que afecta a personas en todos los países y contextos sociales. Los adultos pueden tener de dos a cinco resfriados al año, particularmente en comunidades concurridas y en invierno; los niños en contacto con otros niños pueden tener de seis a diez episodios de resfriado cada año, con hasta doce resfriados/año para niños en escuela infantil o el colegio. (1-10) Sin embargo, algunos episodios pueden ser mínimamente sintomáticos.

15 El resfriado común y la gripe son enfermedades víricas ubicadas en las vías respiratorias altas; responsable de la infección son en general para un 40 % rinovirus, para un 10 % coronavirus y en una proporción mínima adenovirus, virus paragripal seguido de infección bacteriana. (1-6) Los episodios de resfriado pueden estar asociados con síntomas tales como nasofaringitis, rinofaringitis, aumento en la temperatura, complicaciones en los oídos y la garganta y problemas respiratorios. Los síntomas comunes pueden incluir tos (habitualmente unos pocos días después de la aparición), faringitis, rinorrea y fiebre. Los síntomas desaparecen en cinco a diez días. En algunos casos, particularmente en los más mayores, sujetos de mayor riesgo, los síntomas residuales pueden durar hasta tres semanas. La frecuencia de episodios de resfriado común tiende a aumentar en sujetos más mayores y en pacientes en riesgo, principalmente debido al deterioro del sistema inmunológico. La gripe es particularmente peligrosa en los ancianos debido a las frecuentes complicaciones graves y debilitantes, que dan lugar a un riesgo importante de muerte.

25 En países industrializados, particularmente en comunidades concurridas, un 30 % de la población puede verse afectada cada invierno. Los costes debido a la pérdida de horas de trabajo, medicaciones, complicaciones e interacciones sociales alteradas son significativos. No hay una vacuna eficaz disponible ya que están implicados mucho virus diferentes (que también cambian a lo largo del tiempo). La limpieza y lavado de manos pueden reducir el intercambio de virus. La aspirina, los complementos, particularmente vitamina C y cinc, pueden ser eficaces en disminuir la tasa de resfriados y la duración de cada episodio. (4-8) Los analgésicos y los antipiréticos pueden aliviar síntomas específicos. (9-16) Los descongestivos (es decir, pseudoefedrina, ipratropio y otras pulverizaciones nasales) pueden reducir los síntomas de rinorrea. Los síntomas asociados con rinorrea pueden controlarse mediante antihistamínicos, pero estos productos pueden causar reacciones adversas significativas tales como somnolencia, atención alterada y rendimiento en la conducción. Los trastornos de resfriado a veces implican complicaciones debido a la aparición de infecciones bacterianas que causan fiebre y dolor. En estos casos, es necesario un tratamiento con antibiótico o bacteriostático además del tratamiento sintomático. Los antibióticos están reduciendo las defensas del organismo dando lugar a frecuentes recaídas particularmente en niños. Las medicaciones para la tos y el resfriado en niños (<6 años) en general no se aconsejan ya que pueden causar efectos secundarios significativos y complicaciones y proporcionan beneficios no demostrados. Aproximadamente un 30 % de pacientes más mayores pueden desarrollar complicaciones (infección de las vías respiratorias altas, bronquitis, neumonía). En sujetos de alto riesgo (afecciones de riesgo grave, fumadores empedernidos, diabéticos, sujetos discapacitados, pacientes con problemas cardiovasculares o pulmonares previos crónicos), las complicaciones pueden ser graves y provocar ingreso hospitalario con coste sociales/humanos crecientes.

45 Actualmente, no hay tratamiento específico o prevención disponible para los resfriados. Actualmente son muy requeridos nuevos productos con buena tolerabilidad para usarse también en prevención.

50 Se han propuesto diversos remedios vegetales para tratar las enfermedades relacionadas con el resfriado; estos productos naturales pueden tener menor toxicidad que los fármacos sintéticos, aunque a menudo muestran una actividad menor/menos constante. En general se han propuesto extractos vegetales y mezclas de los mismos; a veces, se proponen de forma "conservativa" combinaciones de plantas medicinales, es decir, que implican la combinación de una cantidad muy grande de agentes activos frente a una multitud de enfermedades no relacionadas, para proporcionar un espectro más amplio de actividades; aunque la actividad de los agentes activos específicos presentes en la mezcla contra "grupos de" enfermedades específicas sigue siendo desconocida: por ejemplo, la publicación de patente JP2013001666 describe una composición nutritiva para tratar una diversidad de afecciones incluyendo aterosclerosis, cáncer, daño celular, diabetes, enfermedad nerviosa craneal, infarto cerebral, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la mucosa alimentaria, trastorno de los pulmones/bronquios, inflamación, trastorno menopáusico, reumatismo, enfermedad atópica, que contiene entre otras, extracto de *Curcuma longa* (usado en relaciones menores que en la presente invención), semilla de *Silybum marianum*, extracto de *Emblica officinalis*, salvado de trigo, extracto de hoja de té japonés, extracto de sésamo, extracto de semilla de granada, extracto de jengibre, isoflavona de soja, raíz de *Withania*, hojas de *Bacopa monniera*, etc. Otras publicaciones divulgan composiciones para una indicación médica más estrecha, pero no logran individualizar la combinación de agentes en la que se basa la presente invención. Por ejemplo, el modelo de utilidad DE 20 2009 002 126 describe una composición nutritiva útil para tratar a sujetos en quimio/radioterapia: la composición contiene una multitud de vitaminas, minerales, carotenoides, ácidos grasos omega-3, extracto de granada y al menos un extracto elegido de brécol, jengibre y cúrcuma; en las composiciones ejemplificadas, los ingredientes activos de la presente invención

representan una parte minoritaria de los ingredientes activos totales presentes. La publicación de patente WO-A1-2011/068812 describe composiciones para tratar la cavidad oral, que contienen al menos tres de *Punica granatum*, *Myristica fragrans*, *Zingiber officinale* y *Zizyphus joazeiro*, y un extracto adicional seleccionado de otras 38 plantas; no hay divulgación específica de la combinación en la que se basa la presente invención.

La publicación Drugs of the Future, 2008, 33(4), pág. 329-346 describe por separado las actividades de *Punica granatum*, *Curcuma longa* o *Zingiber officinale*: el documento describe los efectos bioquímicos generales de estas plantas y sus componentes activos (antioxidante, antiinflamatorio, antimicrobiano, antineoplásico, antimutagénico), sin sugerencia o contenido sobre la manera de optimizar sus actividades; el documento no sugiere ninguna combinación específica de estos agentes, ni se vislumbra una posible sinergia entre ellos.

Hasta ahora se ha realizado muy poca investigación en la identificación de combinaciones específicas de más de dos extractos: en particular, no se dan directrices para identificar combinaciones específicas que posiblemente puedan ofrecer más de solamente efectos solapantes en las patologías de la boca, la garganta y las vías respiratorias.

Sumario

Ahora se ha descubierto que una combinación de extractos de *Curcuma longa*, *Punica granatum* y *Zingiber officinale* presenta una fuerte actividad sinérgica sobre trastornos de la boca, la garganta y las vías respiratorias; esta actividad, que implica un fuerte efecto antimicrobiano, es particularmente útil contra afecciones que se producen durante el resfriado común y la gripe. Los objetos de la invención son la combinación mencionada anteriormente de extractos, las composiciones farmacéuticas relevantes, métodos de preparación y uso de los mismos en el tratamiento/prevención de trastornos de la boca, la garganta y las vías respiratorias. En particular, la invención abarca la combinación mencionada anteriormente de extractos para su uso en el tratamiento/prevención de dichos trastornos.

Descripción detallada de la invención

Curcuma longa es el nombre botánico de cúrcuma. *Punica granatum* es el nombre botánico de granada. *Zingiber officinale* es el nombre botánico de jengibre. Para cada una de estas plantas, el nombre botánico y común se usan en este documento de forma indiferente.

Durante toda esta descripción y reivindicaciones, siempre que se divulguen cantidades ponderales (o porcentaje en peso) de los extractos, siempre se indican como extractos "secos", es decir, considerando únicamente el peso de los ingredientes no líquidos del extracto; asimismo, siempre que se divulguen cantidades ponderales (o porcentaje en peso) de ingredientes específicos dentro de un extracto, siempre se calculan por referencia al extracto en forma "seca".

No obstante, las combinaciones/formulaciones/composiciones farmacéuticas/ usos objeto de la presente invención no se limitan a usar extractos secos, sino que se amplían también al uso de extractos líquidos y fluidos. Puede usarse cualquier tipo de extracto en este documento, indistintamente de su método específico de extracción y su estado físico.

Los extractos de *Curcuma longa* se obtienen habitualmente de raíces y rizomas de la planta. Contienen curcuminoides en asociación con otros componentes vegetales que funcionan como vehículos naturales. Preferiblemente se usan extractos alcohólicos totales; pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con modalidades del sistema Ayurveda de medicina (extracto de cúrcuma), por extracción de rizomas de *Curcuma* con etanol; típicamente contienen un 20-30 % en peso de curcuminoides, preferiblemente un 25 % en peso, respecto al extracto seco.

Los extractos de *Punica granatum* se obtienen típicamente del fruto completo. Tienen un contenido de polifenol que varía en general de un 60 a un 95 % en peso, preferiblemente un 75 %; el ácido elágico y polímeros del mismo (punicalaginas) son los componentes activos principales del extracto: normalmente están presentes en el extracto en una cantidad mínima de un 30 % en peso, preferiblemente más de un 40 % en peso, respecto al extracto seco. En una realización preferida, el extracto puede prepararse extrayendo los frutos completos con mezclas de etanol/agua o acetona, concentrando los extractos en agua y purificando la solución acuosa, después de la eliminación del material insoluble, mediante absorción de polifenoles en una resina poliestirénica; los polifenoles se recuperan de la resina por elución con etanol y después se concentran a sequedad.

El extracto de *Zingiber officinale* se obtiene habitualmente de rizomas. Es preferiblemente un extracto lipófilo; contiene de un 20 a un 50 % de una mezcla de gingeroles + shogaoles, respecto al extracto seco. En una realización preferida, se obtiene por extracción de los rizomas secos con n-hexano o con CO₂ en condiciones supercríticas a una temperatura de 45 °C y una presión de 22 MPa (220 bares).

En una realización de la invención, los tres extractos mencionados anteriormente son los únicos agentes activos usados (esto no anula el uso conjunto de agentes no activos, es decir, vehículos y excipiente de formulación, incluyendo aquellos que posiblemente tienen un efecto farmacéutico como actividad secundaria: el último aún puede usarse en modos/cantidades de acuerdo con su función como vehículo/excipiente).

Como alternativa, pueden usarse agentes activos adicionales, pero en condiciones en que la combinación de extractos de la invención siga siendo predominante, es decir:

5 dicha combinación de *Curcuma longa*, *Punica granatum* y *Zingiber officinale* representa más de un 50 % (o, preferiblemente, más de un 75 %, 85 %, 90 %, 95 % o 99 %) en peso de los agentes activos totales presentes y/o cualquier posible agente activo adicional a dicha *Curcuma longa*, *Punica granatum* y *Zingiber officinale* está presente en una cantidad de al menos un 50 % en peso menor que la más baja entre dicha *Curcuma longa*, *Punica granatum* y *Zingiber officinale*: por consiguiente, una combinación de, por ejemplo, 60 mg de extracto de cúrcuma, 20 mg de extracto de granada y 10 mg de extracto de jengibre, permitirá la presencia de agentes activos adicionales, estando presente cada uno en cantidades de 5 mg o menores.

10 Además en la invención, *Curcuma Longa* está generalmente presente en concentraciones mayores en comparación con los otros dos miembros, es decir, *Zingiber officinale* y *Punica granatum*, es decir, la relación ponderal entre estos tres agentes activos, basándose en sus extractos secos, es: $6(\pm 2):2(\pm 1):1(\pm 0,5)$, donde los datos en paréntesis representan \pm variaciones de relación ponderal posibles para cada componente.

15 De acuerdo con otra realización preferida, las formulaciones contienen los tres extractos dentro de los siguientes intervalos de peso, por monodosis, respecto a los extractos secos:

extracto de <i>Curcuma longa</i> :	de 20 a 100 mg
extracto de <i>Punica granatum</i> (ctg. 40 % de derivado de ácido elágico)	de 10 a 60 mg
extracto de <i>Zingiber officinale</i> (ctg. 35 % de gingeroles):	de 2 a 20 mg

20 De acuerdo con una realización más preferida, el contenido por monodosis, respecto a los extractos secos, es:

extracto de <i>Curcuma longa</i> :	50 mg
extracto de <i>Punica granatum</i> (ctg. 40 % de derivado de ácido elágico)	20 mg
extracto de <i>Zingiber officinale</i> (ctg. 35 % de gingeroles):	10 mg

siendo cada una de estas cantidades variable dentro de un intervalo de ± 15 %.

25 Una realización preferida adicional se refiere al comprimido de formulación de liberación lenta descrito en el ejemplo 1 de esta solicitud, o el comprimido mucoadhesivo orodispersable descrito en el ejemplo 2 de esta solicitud, en el que el peso de cada uno de los ingredientes de la formulación puede variar dentro de un intervalo de ± 15 %.

30 Muy preferiblemente, la combinación de la presente invención se formula como composición bucal, es decir, para aplicación local en la cavidad bucal, que puede liberar los principios activos durante un tiempo prolongado después de la aplicación, típicamente formulada como un comprimido o película orodispersable (preferiblemente mucoadhesivo); como alternativa, la combinación se formula como composición de inhalación, por ejemplo, como aerosol, pulverización, etc. En particular, los autores de la invención han descubierto inesperadamente que la presente combinación de extractos, después de un tiempo adecuado de permanencia en la cavidad bucal asegura un aumento en la cantidad de lisozima de la saliva, una enzima implicada en la captura/inactivación de posibles contaminantes ambientales que entran en la boca tales como bacterias y virus. Incluso más sorprendentemente, el aumento encontrado no estaba relacionado con salivación potenciada, es decir, consistía en una concentración potenciada en saliva de lisozima, por tanto, independiente de la cantidad de saliva secretada. La presente combinación, por tanto, es inesperadamente eficaz cuando se formula como composición de liberación mantenida bucal, que ejerce un efecto preventivo muy eficaz contra infección bacteriana o vírica tal como gripe común. El importancia crítica de un tratamiento preventivo eficaz para estas enfermedades es inmediatamente evidente, considerando su difusión extendida, su impacto social y la duración de los tratamiento curativos una vez que ha tenido lugar la infección, implicando a menudo el uso indeseable de fármacos antibióticos.

45 La dosificación diaria en que se administra la presente combinación puede variar ampliamente en función de las afecciones del paciente, la vía de administración y el tipo y gravedad de la enfermedad a tratar. Dicha dosificación diaria puede tomarse mediante una única administración o, preferiblemente, subdividirse en administraciones repetidas durante todo el día, por ejemplo, 3 veces al día. El tratamiento es eficaz casi inmediatamente: sin embargo, se aconseja la prolongación del tratamiento durante un mínimo de 2-3 días, preferiblemente durante 1 o 2 semanas, para obtener una inhibición significativa y constante de los síntomas.

50 La combinación de extractos de la invención, aunque sea eficaz tal cual, se formula preferiblemente y se proporciona al paciente en una forma de suministro convencional adecuada para su administración en la boca (vía oral o bucal) o mediante las vías respiratorias. Las formas preferidas de administración oral son comprimidos, cápsulas, gránulos, miniesferas, grajeas masticables, chicle, etc.; son más preferidas las formuladas para una liberación lenta/controlada; también se prefieren comprimidos que puedan formar geles una vez estén en contacto con agua, para facilitar la administración en pacientes con dificultades de tragar cuerpos sólidos, por ejemplo, bebés y ancianos. También se

pueden emplear aerosoles, pulverizaciones y similares para un suministro directo de la formulación a las vías respiratorias. Todas las formas de suministro anteriores pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales presentados en libros convencionales de tecnología farmacéutica.

- 5 Las combinaciones y formulaciones de la invención demostraron ser altamente activas en trastornos de la boca, la garganta y las vías respiratorias, especialmente aquellos de origen bacteriano; en particular, evitaban satisfactoriamente la formación de placas bacterianas, fiebre y otros síntomas que acompañan a los resfriados y la gripe. Trastornos adicionales que se pueden tratar por las presente combinaciones y formulaciones son nasofaringitis, rinofaringitis, faringitis, tos, rinorrea, aumento en la temperatura corporal, complicaciones en los oídos y/o la garganta, problemas respiratorios, bronquitis, neumonía, estornudos, rinorrea, obstrucción nasal, malestar, cefalea y afecciones relacionadas.

15 Los efectos terapéuticos principales se obtienen por la presente combinación: actividad antibacteriana, útilmente complementada por actividades antiinflamatoria, antioxidante y antivírica, así como por un aumento en el contenido de lisozima de la saliva. Sin limitarse a teoría alguna, se cree que la fracción polifenólica de *Punica granatum* puede estar asociada con la inhibición de NFκB, con efectos útiles sobre la inflamación y la respuesta inmunitaria a la infección; las punicalaginas presentes en el extracto pueden ser responsables o al menos parcialmente responsables de efectos antivíricos; *Zingiber officinale* puede ser responsable de actividades antibacterianas, antivíricas y antiinflamatorias debidas a su efecto inhibitor sobre NFκB y lipooxigenasas; también se cree que producen efectos analgésicos debido a su interacción con receptores vainilloides, TRPV1.

25 Todas las actividades anteriores sinergizan de forma ventajosa e inesperada en la presente combinación, proporcionando al paciente un nivel inesperadamente alto de protección contra los trastornos mencionados anteriormente. La presencia de sinergia se detectó, de hecho, no solamente *in vitro*, sino en ensayos clínicos en pacientes, por tanto, se produce ciertamente en la práctica clínica donde realmente se requieren. La combinación también consiguió una fuerte potenciación de los niveles de lisozima en la saliva, hasta 5 veces los niveles de sujetos sanos: como la lisozima está implicada en la lisis de bacterias y otros xenobióticos, este efecto complementario potencia además las propiedades inmunoprotectoras de la saliva, reforzando la resistencia de la mucosa de la boca y las zonas adyacentes contra las infecciones. Se descubrió que la formulación también genera una capa protectora temporal sobre las mucosas con las que ha contactado, aumentando además de este modo su resistencia contra agentes patógenos presentes en la atmósfera.

Ejemplos

35 Ejemplo 1 Comprimido de formulación de liberación lenta

Extracto alcohólico de <i>Curcuma longa</i> (cúrcuma) u otras especies	50 mg
Extracto de <i>Punica granatum</i> 40 % derivado de ácido elágico:	20 mg
Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i> 35 % de gingeroles:	8 mg
Xilitol:	430 mg
Ácido hialurónico:	200 mg
Glicirricinato de amonio	10 mg
Ciclamato de sodio	40 mg
Polisorbato 80	5 mg

Ejemplo 2 Comprimidos mucoadhesivos orodispersables

Extracto alcohólico de <i>Curcuma longa</i> (cúrcuma) u otras especies	50 mg
Extracto de <i>Punica granatum</i> 40 % derivado de ácido elágico	20 mg
Extracto lipófilo de <i>Zingiber officinale</i>	10 mg
Sal de sodio y ácido algínico	200 mg
Xilitol	600 mg
Glicirricinato de amonio	10 mg
Ciclamato de sodio	40 mg
Polisorbato 80	5 mg

40 Ejemplo 3 Ensayos clínicos

45 En el presente estudio se implicó una gran cantidad de pacientes (más de 60 por grupo); se informó a los sujetos acerca de cualquier complemento o tratamiento y se conoció el complemento que era; se explicó cuidadosamente un posible efecto placebo y se consideró; se analizaron los datos después del periodo de observación, idealmente cuando

se habían recogido suficientes evidencias; el tiempo necesario para observar diferencias entre los grupos también se consideró una diana de evaluación.

Como criterio de selección de los pacientes, se usaron los siguientes 7 "pilares" de catarro (Merck Manual 2011):

- 5
1. Faringitis "carrasposa".
 2. Estornudos.
 3. Rinorrea
 4. Obstrucción nasal.
 - 10 5. Malestar.
 6. Tos.
 7. Temperatura.

15 Los signos/síntomas 1 a 5 están casi siempre presentes, mientras que el 6 y el 7 pueden estar presentes en un 15-20 % de los pacientes; los signos/síntomas se puntuaron por los pacientes en una línea de escala analógica horizontal de 10 cm (Cyril Maxwell, Clinical Research for all. Cambridge medical publications, Cambridge, 1973); los pacientes con al menos 6 de los 7 "signos de los pilares de catarro" se diagnosticaron con catarro.

Las dianas principales de los ensayos clínicos fueron:

- 20
- a- la evaluación de la aparición de episodios
 - b- la reducción de los signos/síntomas
 - c- la reducción de los días de enfermedad, la reducción en el uso de otros tratamientos sintomáticos
 - 25 5d- el control de las complicaciones potenciales relacionadas con el catarro.
 - e- la determinación del contenido de saliva y lisozima

30 La formulación descrita en el ejemplo 1 se administró 3 veces al día permitiendo que se disolviera lentamente en la boca; la duración del periodo de administración fue dos semanas más otra semana de observación. El estudio fue un estudio de registro piloto y los resultados y los datos se evaluaron por un panel de revisión externo que no estaba en contacto con los pacientes. Los datos, la tolerabilidad y los posibles efectos adversos se controlaron diariamente en un diario durante el periodo completo de tratamiento + observación. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: resultados clínicos principales después de 3 semanas (2 semanas de tratamiento + una semana de observación)

	FORMULACIÓN DEL EJEMPLO 1	CONTROLES
Protocolo: 3 comprimidos al día, durante 14 días. N.º de pacientes registrados:	63	67
Edad (media; DT)	42,3; 2	41,4; 2
Pacientes que completan el ensayo	61	63
Abandonos	2	4
Episodios de catarro en la semana 3	3 (8,1 %)	6 (26,98 %)
Días afectados (media; DT)	2,9; 1,1	4,6; 1,2
Uso de productos/tratamientos OTC (en una base a demanda), de los que:	11/61	22/61
Gotas nasales	10 %	34 %
Aspirina + Vitamina C	7 %	12 %
Antihistamínicos	3 %	9 %
Aerosoles	12 %	26 %

35

(continuación)

	FORMULACIÓN DEL EJEMPLO 1	CONTROLES
Complicaciones después de 4 días de los que:	2/61	5/61
Enfermedad que dura > 4 días	0	2
Implicación traqueal	1	1
Implicación bronquial	1	2

En pacientes seleccionados aleatoriamente, se evaluó la concentración de lisozima en la saliva antes de la primera administración (controles) y después de 1 semana de tratamiento (3 comprimidos/día). Los resultados se presentan en la tabla 2.

5

Tabla 2 Valores medios para la concentración de lisozima (microgramos/mililitro, *ensayo turbidimétrico*) en saliva centrifugada.

Población de pacientes: 10 sujetos masculinos / intervalo de edad de 35-55 años, media 42,32; 3,4 años

N.º de paciente	Lisozima antes de la administración	1 semana después de la administración
01	2,3	2,9
02	2,3	7,5
N.º de paciente	Lisozima antes de la administración	1 semana después de la administración
03	2,4	12,3
04	2,1	11,2
05	2,0	12,1
06	2,3	11,4
07	2,4	12,0
08	2,2	11,8
09	2,4	13,0
10	2,2	11,4

- 10 Para demostrar el efecto sinérgico de la combinación frente a los ingredientes individuales, se ha realizado un ensayo clínico piloto en 5 grupos de 12 pacientes que padecen infección bacteriana en la cavidad oral; un primer grupo se trató con una combinación de extractos de acuerdo con la invención (muestra D), 3 veces al día durante 3 días. A los grupos restantes de pacientes se les administró, en el mismo protocolo de administración: una formulación de placebo (muestra E), extracto de *Curcuma longa* en solitario (muestra A); extracto de *Punica granatum* en solitario (muestra B), o *Zingiber officinale* en solitario (muestra C); cada uno de los extractos individuales se administró en la misma cantidad como si estuviera presente en la muestra D. Una hora antes y una hora después del último tratamiento los pacientes hicieron gárgaras durante 30 s con solución fisiológica y se sembraron 0,5 ml en agar para el recuento de bacterias después de incubación durante 36 h de acuerdo con las condiciones convencionales de laboratorio.
- 15
- 20 Los resultados se presentan en la siguiente tabla 3:

Recuento de bacterias ($\times 10^5$) en muestra fisiológica		
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Muestra A (<i>Curcuma longa</i>)	46,0	34,5
Muestra B (<i>Punica granatum</i>)	44,0	39,8
Muestra C (<i>Zingiber officinale</i>)	30,9	28,6
Muestra D (Combinación)	40,6	6,5
Muestra E (Placebo)	43,0	44,2

Puede apreciarse que el efecto después del tratamiento con la muestra D de acuerdo con la invención es

inesperadamente mayor que cada una de las tres muestra A, B, C tomadas en solitario. El efecto de la muestra D también es mayor en comparación con los efectos acumulados obtenidos por las muestras A+B+C.

Referencias

5

1. Eccles R, Weber O. Common cold (ed. en línea-agosto). Basilea: Birkh.user; 2009. pág. 197.
2. Gwaltney JM Jr, Halstead SB. Contagiousness of the common cold. *Journal of the American Medical Association* 1997;278(3).
- 10
3. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med* 2009;169:62-7.
- 15
4. Lawrence DM. Gene studies shed light on rhinovirus diversity. *Lancet Infect Dis* 2009;9(5).
5. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA *et al*. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *CADTH Technol Overv* 2012;2:e2302.
- 20
6. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;2. (febrero de 2011).
7. Hemil. H, Chalker E, Douglas B, Hemil. H. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of SystematicReviews* 2007;3:CD000980.
- 25
8. Simasek M, Blandino DA. Treatment of the common cold. *American Family Physician* 2007;75:515-20.
9. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Re* 2009;3.
- 30
10. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006;31:309-19.
- 35
11. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001831.
- 40
12. Shefrin AE, Goldman RD. Use of over-the-counter cough and cold medications in children. *Can Fam Physician* 2009;55:1081-3.
13. Vassilev ZP, Kabadi S, Villa R. Safety and efficacy of over-the-counter cough and cold medicines for use in children. *Expert opinion on drug safety* 2010;9:233-42.
- 45
14. Taverner D, Latte GJ. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1.
15. Albalawi ZH, Othman SS, Alfaleh S. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*
- 50
16. Pratter MR. Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Supl.):72S-4S.
- 55
17. Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB, Thorning S, Rack A. Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD004419.
18. Singh M, Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;5.
- 60
19. Paul IM, Beiler JS, King TS, Clapp ER, Vallati J, Berlin CM. Vapor rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms. *Pediatrics* 2010;126:1092-9.
20. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3.
- 65
21. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 1. upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(3).
22. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute

23. Kormos W. On call. I always catch colds during the winter and they last more than a week. I heard that zinc and echinacea help to shorten colds. Should I try them? *Harv Mens Health Watch* 2012;17:2.
- 5 24. Heiner KA, Hart AM, Martin LG, Rubio-Wallace S. Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2009;21:295-300.
- 10 25. Al-Nakib W. Prophylaxis and treatment of rhinovirus colds with zinc gluconate lozenges. *J Antimicrob Chemother* 1987;20:893-901.
26. Turner RB, Fowler SL, Berg K. Treatment of the common cold with troxerutin. *APMIS* 2004;112:605-11.
- 15 27. Berg K, Andersen H, Owen TC. The regulation of rhinovirus infection *in vitro* by IL-8, HuIFN-alpha, and TNF-alpha. *APMIS* 2004;112:172-82.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación de agentes activos que consiste en extractos de *Curcuma longa*, *Punica granatum* y *Zingiber officinale* para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos de la boca, la garganta y las vías respiratorias, estando presentes dichos extractos en las relaciones ponderales respectivas 6(±2):2(± 1):1(±0,5).
- 10 2. Una combinación de agentes activos que comprende extractos de *Curcuma longa*, *Punica granatum* y *Zingiber officinale* para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos de la boca, la garganta y las vías respiratorias, estando presentes dichos extractos en las relaciones ponderales respectivas 6(±2):2(± 1):1(±0,5), y en la que:
- dichos extractos representan globalmente más de un 50 % en peso de los agentes activos administrados totales,
 - y/o cada posible agente activo adicional a dichos extractos está presente en una cantidad de al menos un 50 % en peso menos que el más bajo entre dicho extracto de *Curcuma longa*, *Punica granatum* y *Zingiber officinale*.
- 15 3. La combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dichos extractos de *Curcuma longa*, *Punica granatum* y *Zingiber officinale* representan globalmente más de un 90 % en peso de los agentes activos administrados totales.
- 20 4. La combinación para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 en la que: el extracto de *Curcuma longa* contiene curcuminoides en una cantidad de un 20 % a un 30 % en peso; el extracto de *Punica granatum* contiene polifenoles en una cantidad de un 60 % a un 95 % en peso; dicho extracto de *Zingiber officinale* contiene un total de gingeroles y shogaoles en una cantidad de un 20 % a un 50 % en peso.
- 25 5. La combinación para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, formulada como monodosis de administración, que comprende: 20-100 mg de extracto de *Curcuma longa*, 10-50 mg de extracto de *Punica granatum* y 2-20 mg de extracto de *Zingiber officinale*.
- 30 6. La combinación para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, formulada con excipientes farmacéuticos.
- 35 7. La combinación para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en forma adecuada para administración bucal, oral o por inhalación.
- 40 8. Una combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 1-7, en la que dicho trastorno está relacionado con actividad bacteriana.
- 45 9. Una combinación para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en la que dicho trastorno es consecuencia del resfriado común o gripe.
10. Una combinación para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en la que dicho trastorno es uno o más entre: nasofaringitis, rinofaringitis, faringitis, tos, rinorrea, aumento en la temperatura corporal, complicaciones en los oídos y/o la garganta, problemas respiratorios, bronquitis, neumonía, estornudos, rinorrea, obstrucción nasal, malestar, cefalea y afecciones relacionadas.
11. Una combinación para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, usada además para potenciar la lisis de xenobióticos mediante el contacto de la combinación con la saliva.
12. Una combinación de extractos como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en tratamiento.