

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 310**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01)  
**A61K 8/60** (2006.01)  
**A61Q 11/00** (2006.01)  
**A61K 8/96** (2006.01)  
**A61K 8/98** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2016 PCT/EP2016/054935**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16155992**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2016 E 16709358 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3277251**

54 Título: **Disolución iónica acuosa a base de sales minerales disueltas, destinada principalmente al cuidado de la garganta**

30 Prioridad:

**02.04.2015 FR 1552862**

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

**18.02.2020**

73 Titular/es:

**LABORATOIRE DE LA MER (100.0%)  
Avenue du Général Patton ZAC de la Madeleine  
35400 Saint-Malo, FR**

72 Inventor/es:

**BERTAUD, OLIVIER;  
BEAULIEU, ANNE y  
MIMOT, LUDOVIC**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 743 310 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

Disolución iónica acuosa a base de sales minerales disueltas, destinada principalmente al cuidado de la garganta

La presente invención se refiere a una disolución iónica acuosa, a base de sales minerales disueltas, destinada principalmente al cuidado de la garganta, en particular al tratamiento, a la prevención y al alivio de las manifestaciones relacionadas con los dolores de garganta.

El dolor de garganta es un síntoma con diversos orígenes, infecciosos o no infecciosos. Los dolores de garganta de origen no infeccioso están relacionados con el contacto de las mucosas o de la esfera ORL con sustancias irritantes, tales como el tabaco, el alcohol, la contaminación y los alérgenos. Los dolores de garganta de origen infeccioso se producen por la exposición de las mucosas de la esfera ORL a virus o bacterias.

La faringitis es una de las patologías de origen infeccioso asociadas con los dolores de garganta. Es una inflamación de la faringe. Es la afección ORL más común que afecta al conjunto de la población, de los menores a los mayores. Presenta signos locales poco diferenciados de la angina, principalmente dolores de garganta, fiebre y dificultades para tragar. La faringitis está asociada a menudo con un constipado. También puede ir acompañada de una otitis aguda, una sinusitis aguda y/o una bronquitis aguda. Lo más a menudo es de origen viral. En los niños se desarrolla esencialmente en la parte superior de la faringe, la rino-faringitis. La rino-faringitis aguda es la afección más habitual en los niños.

La angina es una inflamación de origen infeccioso de las amígdalas, incluso del conjunto de la orofaringe, que se ponen rojas e inflamadas, a veces cubiertas de puntos blancos o amarillentos. Al principio se manifiesta por picores que se sienten en la garganta, un malestar mayor o menor durante la deglución, incluso una deglución dolorosa, una sensación de quemaduras en la garganta, una tendencia a toser y a aclararse la garganta debido a la formación de moco, a veces tos y un dolor que irradia hasta los oídos. En el 80% de los casos, la angina es de origen viral y benigno. Es una enfermedad frecuente y banal. Sólo el 20% de las anginas son de origen bacteriano y se deben beneficiar de un tratamiento antibiótico. La angina bacteriana presenta un pico de frecuencia en niños entre 5 y 15 años. Es más rara en niños menores de 3 años, así como en adultos.

Los principales agentes infecciosos implicados en las infecciones de la esfera ORL, tales como la faringitis y la angina, son virus en el 40% de los casos y bacterias en 30% de los casos. Con referencia a los virus, se trata principalmente de rinovirus, de adenovirus, de virus respiratorio sincitial o de la gripe A y B. Se puede tratar igualmente del virus del herpes con una incidencia menor, pero episodios más graves en cuanto a los síntomas.

En lo que se refiere a las bacterias, se trata principalmente de bacterias de estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A (GABHS, también denominado *S. Pyogenes*) y más raramente de *S. Viridans*, *M. Pneumoniae*, *C. Pneumoniae* y *H. Influenzae*.

Es preciso indicar que en 30% de los casos, el origen infeccioso no es conocido o identificado.

Si no se tratan, las anginas y las faringitis pueden ser fuente de complicaciones locales perifaríngeas: por ejemplo, sobreinfección bacteriana, amigdalitis y flemón periamigdaliano.

El tratamiento de estas patologías, tales como la faringitis y la angina de origen viral, es sintomático. Solo las infecciones estreptocócicas se tratan con antibióticos. El médico generalista puede realizar una extracción seguida de un análisis rápido para determinar la naturaleza del tratamiento.

En lo que se refiere a los principios activos utilizados en la actualidad, la mayoría de las preparaciones medicamentosas más utilizadas contienen:

- un antiséptico solo, tal como la hexamidina, el acetarsol sódico, la corhexidina, la hexitidina, el cloruro de benzalconio, etc.
- un antiséptico asociado con un anestésico, tal como la tetracaína, la lidocaína, el butoformo, etc.
- un antiinflamatorio, tal como el lisozima, la alfa-amilasa, la papaína, la ribonucleasa, etc.

Los tratamientos de los dolores de garganta a partir de dichos compuestos presentan múltiples inconvenientes:

Los antisépticos locales no tienen efecto sobre el dolor faríngeo, ya que no presentan acción suavizante, y están sometidos a una posología y duración de utilización limitadas. Una utilización repetida del antiséptico puede dar lugar a un desequilibrio de la flora comensal de la cavidad bucofaríngea que asegura un papel primordial en el control de las infecciones y el sistema inmunitario. Los antisépticos no se centran en un solo patógeno sino que fragilizan el conjunto de la flora residente. Los antisépticos locales alargan la duración de la reformación de una biopelícula "sana" que participaría en la protección de la mucosa, exponiendo a los sujetos convalecientes a un riesgo de recaída.

Los anestésicos locales asociados con antisépticos locales pueden resultar peligrosos a nivel de la garganta donde son susceptibles de producir "falsas vías" durante la deglución relacionada con la alimentación, por anestesia del cruce

- orofaríngeo. Se deben utilizar separados de las comidas y de las bebidas. Se desaconsejan principalmente en niños menores de 12 años y en ancianos. La posología y la duración de utilización están limitadas. Además, impiden el buen funcionamiento del tapiz mucociliar bloqueando el movimiento de los cilios. Dejan que se estanque el moco infectado en la superficie de la mucosa amplificando el fenómeno inflamatorio. Desequibran la flora microbiana normal de la cavidad bucal con un riesgo de difusión bacteriana o fúngica. Un tratamiento repetido o prolongado a nivel de la mucosa puede exponer a los riesgos de efectos sistémicos tóxicos de los anestésicos de contacto (afectación del sistema nervioso central con convulsiones, depresión del sistema cardiovascular). Se llamará la atención de los deportistas sobre el hecho de que esta especialidad contiene un principio activo, el anestésico local, que puede inducir una reacción positiva en los análisis practicados durante los controles antidopaje.
- Los antiinflamatorios no presentan acción antiséptica, no tienen efecto sobre el dolor y no tienen ningún interés en el caso de infección de origen viral. Su acción se produce sobre el edema faríngeo. En este caso también, la posología y la duración de utilización están limitadas.
- En lo que se refiere a los productos de origen natural, algunos productos propuestos se elaboran a partir de compuestos obtenidos a partir de plantas o de productos de las colmenas: extractos de té verde, manzanilla, pino silvestre, miel, aceites esenciales, concentrado de limón. Los productos fitoterapéuticos propuestos en la actualidad tienen una acción esencialmente suavizante, a falta de eficacia instantánea y/o sobre el dolor a largo plazo.
- En lo que se refiere a la galénica, la mayoría de las preparaciones medicamentosas o fitoterapéuticas utilizadas se presentan en forma de pastillas y de colutorios (aerosoles). Aproximadamente 60% de la población francesa declara utilizar pastillas para aliviar los dolores de garganta y aproximadamente 40% usan aerosoles.
- La galénica de dicho producto para la garganta es una característica importante, en relación con la eficacia del producto. En efecto, la utilización de pastillas en los niños menores y los ancianos no está adaptada y está desaconsejada. En lo que se refiere a las formulaciones líquidas aptas para ser suministradas en aerosol, las disoluciones se deben mantener en una forma estable a lo largo del tiempo, sin cambio de fase ni precipitación, y sin contaminación microbiana. Una dificultad principal proviene del hecho de que algunas composiciones líquidas, por ejemplo en fase acuosa, incluyen compuestos activos lipófilos. Con el fin de permitir la afinidad y la solubilidad de los componentes entre sí es necesario añadir adyuvantes, tales como emulsionantes o tensioactivos. Algunos productos contienen así dichos adyuvantes, a menudo de origen no natural, de carácter alérgico o irritante. Dichos compuestos son más susceptibles de modificar el gusto de producto, haciéndolo inadaptado para un tratamiento de larga duración. Su selección durante la formulación de un producto destinado a ser ingerido por vía oral y que se pone en contacto con las mucosas es particularmente delicada.
- Por otra parte, las composiciones formuladas a partir de fases acuosas son propicias a la contaminación por microorganismos. La contaminación microbiana se puede producir durante la fabricación o el acondicionamiento (contaminación primaria) o durante la conservación y la utilización de las composiciones (contaminación secundaria). Por lo tanto, deben contener uno o varios conservantes. Dichos conservantes se obtienen a menudo de la industria química lo cual no es deseable cuando se considera un producto natural. Además, algunos conservantes son susceptibles de tener efectos no deseados cuando su concentración es demasiado grande, tales como reacciones alérgicas u otras formas de intolerancia. Por lo tanto, la puesta a punto de formulaciones exentas de dichos compuestos sería totalmente interesante.
- Los tres criterios principales de elección por los utilizadores de productos para los dolores de garganta son los siguientes: la acción inmediata, la eficacia para tratar y aliviar los dolores de garganta y la acción prolongada durante un tiempo largo. Se añade a estos la voluntad de disponer de disoluciones naturales no tóxicas a largo plazo. Además, dichos productos deben ser necesariamente estables a lo largo del tiempo, y de fácil utilización, en cualquier momento del día, por niños, incluso muy pequeños, y adultos.
- La sociedad solicitante se ha interesado por las disoluciones iónicas salinas en el tratamiento de los dolores de garganta. Soluciones hipertónicas a base de agua de mar, tales como las descritas en la patente europea EP2068896A1 perteneciente a la sociedad solicitante, presentan propiedades descongestionantes de las mucosas interesantes en el marco del cuidado de la garganta. Aplicándolas sobre la mucosa de la garganta, permiten reducir el edema faríngeo por acción osmótica, fluidificar el exceso de moco y evacuar los agentes patógenos y los mediadores de la inflamación por acción mecánica. Así, la evacuación de los patógenos y del moco se realiza aquí por fluidificación y deglución. Sin embargo, aquí no hay realmente acción antiséptica o antiviral propiamente dicha. Además, no presentan una acción eficaz inmediata contra el dolor. Por otra parte, dichas disoluciones hipertónicas presentan una viscosidad cercana a la del agua pura y resultan demasiado líquidas para adherirse eficazmente a las mucosas durante un tiempo de acción significativo. El documento FR 2971713A1 describe una disolución iónica acuosa que comprende una disolución hipertónica de sales minerales que presenta una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg de sorbitol y de monopropilenglicol.
- La presente invención tiene como objetivo paliar el conjunto de inconvenientes presentes relacionados con los productos citados anteriormente.

En particular, la presente invención tiene como objetivo proponer una disolución iónica acuosa elaborada a partir de compuestos de origen natural, que sea eficaz en el tratamiento o la prevención de los dolores de garganta y de sus manifestaciones, en particular de origen infeccioso, que sea estable en el tiempo sin inducir fenómenos de cambio de fase o de precipitación a pesar de la incorporación de compuestos no miscibles a una fase acuosa, que sea eficaz frente a contaminaciones primarias o secundarias, que se pueda utilizar tanto en adultos como en niños pequeños, sin presentar un gusto desfavorable al ingerirla, sin modificar el aliento de forma desfavorable, que sea apta para ser suministrada en aerosol u otro colutorio, que se muestre eficaz contra el dolor de forma rápida, tanto inmediatamente como a largo plazo, que sea adherente a las mucosas sin generar sensaciones de ahogamiento ni de falsas vías ni ningún problema para la deglución, que se pueda utilizar varias veces por día, por ejemplo, al menos 6 veces por día, y que no produzca consecuencias negativas sobre la salud general por el hecho de su composición.

Otro objetivo de la presente invención es el proponer una disolución iónica acuosa tal que sea calificada de multiacción, es decir que trate a la vez varias manifestaciones conocidas del dolor de garganta, principalmente el dolor, la inflamación, la presencia de focos bacterianos o virales, la deglución difícil, la sensación de quemaduras y de irritaciones y la ronquera y la tos. En particular, se buscará la acción antiinflamatoria, antiséptica, la acción osmótica, la acción mucolítica y fluidificante, la acción suavizante, calmante y de alivio.

A este respecto, la invención se refiere a una disolución iónica acuosa, principalmente destinada a los cuidados de la garganta, que comprende:

- como disolvente acuoso, al menos 20% en peso con respecto al peso total de la composición, de una disolución hipertónica de sales minerales que presenta una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg,
- al menos 50% de uno o varios polioles de origen vegetal, en peso con respecto al peso total de la composición,
- al menos un éster de sacarosa y de ácido graso de C8-C24,
- un extracto de propóleo y/o de miel.

Ventajosamente, la disolución iónica acuosa comprende entre 30 y 40%, más preferentemente entre 30 y 35% en peso con respecto al peso total de la composición, de dicha disolución hipertónica de sales minerales que presenta una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg.

Una disolución hipertónica es una disolución salina con una osmolalidad mayor que la de la sangre y, por lo tanto, superior a 300 mOsm/kg aproximadamente. Dicha disolución ejerce una presión osmótica superior a la del plasma sanguíneo normal. Por ejemplo, una disolución de cloruro de sodio (NaCl) cuya concentración es superior a 9 g/L es una disolución hipertónica.

La disolución hipertónica de sales minerales utilizada como disolvente acuoso en el marco de la presente invención se elige entre el grupo constituido por el agua de mar pura, el agua de mar diluida y disoluciones acuosas que contienen sales, en particular cloruro de sodio, y que contienen además eventualmente al menos otra sal elegida entre las contenidas naturalmente en el agua de mar. A este respecto, se citarán, además del cloruro de sodio, el cloruro de magnesio, el sulfato de magnesio, el sulfato de calcio, el sulfato de potasio, el carbonato de calcio y el bromuro de magnesio. La composición del agua de mar está indicada en el libro *Handbook of Chemistry and Physics* 63ª edición, 1.982-1.983, página F 163, CRC Press.

Ventajosamente, la disolución hipertónica de sales minerales es una disolución que contiene entre 22 y 25 g/L, preferentemente entre 22 y 23 g/L, de sales minerales disueltas de sodio, de cloro, de sulfato, de magnesio, de calcio y de potasio.

En un modo de realización preferido de la invención, la disolución hipertónica de sales minerales es a base de agua de mar, y presenta:

- una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg, preferentemente comprendida entre 500 y 2.000 mOsm/kg, preferentemente entre 550 y 700 mOsm/kg y más preferiblemente aún entre 600 y 650 mOsm/kg,
- desde el punto de vista iónico, una composición que es cualitativamente la del agua de mar, y las concentraciones de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y Cl<sup>-</sup> siguientes:
  - para el Na<sup>+</sup>, de 5.000 a 19.000, preferentemente de 5.500 a 8.000, y más preferentemente aún de 6.000 a 6.500 mg/L,
  - para el K<sup>+</sup>, de 50 a 650, preferentemente de 100 a 250 mg/L,
  - para el Mg<sup>2+</sup>, de 1.000 a 4.000, preferentemente de 1.000 a 2.000, y más preferentemente aún de 1.100 a 1.500 mg/L,
  - para el Ca<sup>2+</sup>, de 300 a 1.200, preferentemente de 350 a 450 mg/L,

- para el Cl<sup>-</sup>, de 8.000 a 33.000, preferentemente de 9.000 a 15.000 y más preferentemente aún de 10.000 a 13.000 mg/L.

Ventajosamente, dicha disolución hipertónica preferida contiene igualmente bromo (Br), aluminio (Al), flúor (F), yodo (I), hierro (Fe), zinc (Zn), cobre (Cu), manganeso (Mn) y selenio (Se).

- 5 Dicha disolución hipertónica a base de agua de mar, que se denominará "disolución hipertónica de referencia" en la parte siguiente de la presente descripción, se puede obtener por dilución con agua destilada. Sin embargo, de forma particularmente ventajosa, dicha disolución se obtiene mediante un procedimiento que incluye una o varias etapas de electrodiálisis de forma que se ajusten las concentraciones de los elementos iónicos. Dicha disolución así como su procedimiento de preparación se han descrito ya en la solicitud de patente EP-A1-2068896.
- 10 La disolución de sales minerales hipertónicas actúa a nivel de la garganta, en particular sobre el edema, por efecto osmótico, de forma inmediata. Actúa igualmente de forma eficaz para eliminar las bacterias o los virus y los mediadores de la inflamación, principalmente por acción mecánica. Fluidifica y lisa el moco, facilita su eliminación y favorece el aclaramiento muco-ciliar. Participa en los mecanismos de cicatrización de la mucosa.
- 15 La disolución iónica comprende además polioles de origen vegetal en una cantidad importante. A este respecto y de forma preferida, la disolución comprende entre 50 y 65% de dicho o de dichos polioles de origen vegetal, en peso con respecto al peso total de la composición.

Se entiende por "origen vegetal" un compuesto procedente de una fuente vegetal, preferentemente renovable.

Como polioles, se pueden citar el glicerol, el sorbitol, el maltitol, el manitol y el xilitol.

- 20 Según un modo de realización preferido, los polioles de origen vegetal elegidos son el glicerol en al menos 90%, preferentemente al menos 95%, y el sorbitol en 5 a 10%, en peso con respecto al peso total de dichos polioles.

- 25 La disolución iónica acuosa según la invención comprende al menos 20% de agua de mar, lo que representa un medio favorable para la contaminación por microorganismos, tales como bacterias, durante su fabricación o su acondicionamiento (contaminación primaria) o durante su conservación y su utilización por el consumidor. La cantidad de polioles incluida en la disolución iónica permite disminuir la actividad del agua e impedir la proliferación de microorganismos, liberándose al mismo tiempo de la adición de conservantes.

Los polioles, en particular el glicerol, actúan también como humectantes, aptos para retener la humedad a nivel de las mucosas sobre las que la disolución está destinada a aplicarse. Esta función participa de la acción antidolor, a facilitar la deglución, a disminuir la sensación de quemaduras, de picazón y de irritaciones.

- 30 El propóleo y/o la miel presentan en particular una acción calmante y suavizante a nivel de las mucosas. La miel es ventajosamente miel de acacia. El extracto de propóleo no contiene preferentemente alcohol, el cual es irritante para las mucosas.

Ventajosamente, la disolución comprende entre 0,5 y 8% del extracto no alcohólico de propóleo y/o entre 1 y 8% de miel, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica.

- 35 Como emulsionantes, la disolución iónica según la invención comprende ésteres de sacarosa y de ácido graso. Son tensioactivos no iónicos constituidos por un grupo hidrófilo, la sacarosa, y un grupo lipófilo, el ácido graso. Como la sacarosa comprende ocho funciones hidroxilo, es posible producir una serie de ésteres desde el monoéster de sacarosa hasta el octaéster de sacarosa. No son tóxicos ni irritantes y presentan una biodegradabilidad excelente.

- 40 Los ésteres de sacarosa y de ácido graso convenientes en el marco de la invención son tensioactivos no iónicos de origen vegetal. Presentan un HLB superior a 10, preferentemente entre 12 y 15 en la escala de Griffin (Griffin, W. C., *Classification of Surface-Active Agents by HLB, Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1 (1.949): 311). Presentan por tanto una propiedad humectante eficaz y resultan ser agentes emulsionantes eficaces para disolver en el disolvente acuoso rico en sales minerales, tal como el agua de mar, compuestos inicialmente no miscibles en este tipo de disolvente, tal como la miel o el extracto de propóleo o también aceites esenciales como los presentes en las variantes de la invención descritas en la parte siguiente de la presente memoria. Nótese que la selección de tensioactivos, por
- 45 una parte aptos para disolver compuestos no miscibles en el disolvente acuoso según la invención y, por otra parte, no irritantes y que no producen un mal gusto percibido por el utilizador, ha resultado ser difícil. A modo de comparación, los fosfolípidos catiónicos de origen natural no están adaptados en el marco de la presente invención ya que producen un gusto pronunciado no aceptable una vez que se suministran a nivel de la cavidad oral o de la garganta.

- 50 Preferentemente, la disolución iónica según la invención comprende entre 0,01 y 1,00% de un éster de sacarosa y de ácido graso de C8-C24, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica.

Todavía preferentemente, el éster de sacarosa y de ácido graso es el laurato de sacarosa. El laurato de sacarosa presenta efectivamente una eficacia humectante muy buena con respecto a otros ésteres de sacarosa y de ácidos grasos.

Se consideran igualmente otros ésteres de sacarosa, entre los cuales el caproato de sacarosa, el caprilato de sacarosa, el caprato de sacarosa, el miristato de sacarosa, el palmitato de sacarosa, el estearato de sacarosa o el éster de sacarosa y de ácido graso de coco.

5 La disolución iónica acuosa según la invención se presenta así en forma de una emulsión estable, es decir una mezcla macroscópicamente homogénea y microscópicamente heterogénea de dos sustancias líquidas no miscibles, como el aceite y el agua.

Según otra característica de la invención, la disolución iónica acuosa presenta una viscosidad de al menos 15 mPa·s, preferentemente comprendida entre 15 mPa·s y 100 mPa·s. La medida se realiza en un matraz de 400 mL lleno con un mínimo de 200 mL mediante un dispositivo Brookfield RVT, módulo 1, velocidad 10, en medida directa, a 20°C y después de 1 minuto. La viscosidad de la disolución es superior a la del agua pura (1 mPa·s a 20°C), como referencia. Es equivalente a la de un aceite vegetal (aproximadamente 20 mPa·s). Así, la disolución iónica según la invención no presenta las características de un gel, es decir generalmente una composición gelificada por adición de polímeros. A este respecto, está desprovista de polímeros o gomas que permitan la implementación de una estructura en forma de gel. Una vez aplicada a nivel de la garganta, no procura el efecto asfixiante y molesto que puede producir un gel. Por otra parte, sigue siendo apta para ser suministrada en aerosol o por pulverización con un dispositivo apropiado, lo que no permite hacer un gel de forma óptima.

La disolución iónica según la invención, una vez suministrada en la garganta, tapiza y se adhiere las mucosas. Presenta un carácter formador de película. Esta característica le confiere la propiedad de actuar durante un tiempo largo, a la vez a nivel del dolor pero también a nivel fisiológico. En efecto, el contacto prolongado de la disolución sobre las mucosas permite al conjunto de los componentes que contiene ejercer sus acciones. Por comparación, una disolución sin viscosidad o que presenta una viscosidad equivalente a la del agua pura no podrá actuar a nivel de las mucosas más que de forma transitoria. Tal será el caso, por ejemplo, de una disolución de agua de mar hipertónica sin viscosidad que tenga como acción principal una acción de lavado de la mucosa. La disolución según la invención constituye, por lo tanto, un vehículo óptimo para los compuestos activos destinados a actuar de forma inmediata o durante un tiempo más largo, a nivel de las mucosas de la garganta.

Según uno de los modos de realización preferidos de la invención, la disolución iónica acuosa comprende, además, al menos un aceite esencial, preferentemente en un contenido comprendido entre 0,001 y 2% en peso con respecto al peso total de la composición.

Preferentemente, los aceites esenciales se eligen entre el aceite esencial de gaulteria (*wintergreen* o *Gaultheria fragrantissima*), de ravsara (*Cinnamomum camphora*), de tomillo al linalol (*Thymus vulgaris* L. *linaloliferum*), de niaulí (*Melaleuca quinquervia*), de romero (*Rosmarinus officinalis*), de mejorana silvestre (*Thymus mastichina* L. *cineolifera*) o cualquier aceite esencial rico en el compuesto 1,8-cineol.

Ventajosamente, la disolución iónica acuosa según la invención contiene aceite esencial de gaulteria, solo o mezclado con al menos uno de dichos aceites esenciales.

35 El aceite esencial de gaulteria se utiliza generalmente en el tratamiento de los problemas artríticos y musculares, tales como los calambres, tendinitis, artrosis y reumatismos. Es un aceite compuesto de salicilato de metilo (aproximadamente 99%) y salicilato de etilo (aproximadamente 0,07). Aquí se usa por su acción analgésica.

Los aceites esenciales de ravsara, de tomillo al linalol, de niaulí, se utilizan aquí por sus acciones antivirales y antimicrobianas. El aceite esencial de romero se utiliza aquí por su acción cicatrizante y bactericida. El aceite esencial de mejorana silvestre se utiliza aquí por su acción expectorante, descongestionante y antiinfecciosa.

45 De forma ventajosa, la disolución iónica comprende cualquier aceite esencial rico en el compuesto 1,8-cineol. En efecto, dicho compuesto permite acelerar el movimiento ciliar, además de sus propiedades antimicrobianas. El movimiento de los cilios en la superficie de la mucosa es necesario para eliminar el moco cargado de patógenos. Esta acción se combina con la de otros componentes de la disolución, principalmente con la acción de la disolución hipertónica. En efecto, la actividad osmótica de esta permite sacar el agua de las células de la mucosa y disminuir la viscosidad del moco con el fin de eliminarlo. En paralelo, los patógenos se expulsan de las mucosas mediante los aceites esenciales ricos en el compuesto 1,8-cineol y se encuentran en disolución en el moco fluidificado. Entonces se eliminan fácilmente con el moco.

50 Generalmente, cada aceite esencial se añade con un contenido comprendido entre 0,001 y 2% en peso con respecto al peso total de la disolución iónica acuosa.

Los aceites esenciales son insolubles en agua. Se pueden disolver por medio de un porcentaje elevado de solubilizantes (o tensioactivos), pero que tienen el inconveniente de ser irritantes. Con el fin de evitar este fenómeno y asegurar a la vez una buena dispersión de los aceites esenciales, de forma estable en el tiempo, la elección del compuesto solubilizante se ha llevado, después de estudio, como se ha visto precedentemente, sobre un éster de sacarosa y de ácido graso. Además, la gran concentración de glicerina mejora aún la dispersión de los aceites esenciales en una disolución salina, en particular en el agua de mar, y contribuye a mantenerlos en suspensión en el producto terminado. Los ensayos de dispersión realizados se reproducen en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1

| Ensayo                                                                                             | Estabilidad                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glicerina + aceites esenciales + disolución de agua de mar hipertónica                             | Inestable – obtención de una disolución opaca, los aceites esenciales están mal dispersados y suben a la superficie |
| Aceites esenciales + éster de sacarosa (laurato de sacarosa) + glicerina + agua de mar hipertónica | Estable – obtención de una disolución ligeramente opalescente, los aceites esenciales siguen en suspensión          |

Nótese que la estabilidad de esta dispersión depende de la cantidad de agua añadida. En el marco de la invención, la cantidad de disolución salina es grande, generalmente entre 20 y 40% en porcentaje en peso.

- 5 Según un modo de realización de la invención, la disolución iónica acuosa presenta, además, un pH comprendido entre 4 y 6, preferentemente entre 4,1 y 5,5, más preferentemente entre 4,5 y 5,5.

El pH ácido de la disolución participa de su acción antibacteriana. Además, dicho pH participa, con el elevado contenido en polioles de la disolución según la invención, a la protección de esta contra las contaminaciones primarias y secundarias explicadas anteriormente. La mayoría de los microorganismos tienen su pH óptimo de crecimiento a aproximadamente la neutralidad (pH de 6 a 8). Un pH inferior a 4,5-5,0 o superior a 8,0-8,5 puede inhibir la multiplicación de la mayoría de las bacterias y participar en la protección del producto. Sin embargo, la protección frente a los hongos es menor en el caso de un pH ácido. En consecuencia, el pH de la disolución será tamponado preferentemente a aproximadamente 4,5. Un ensayo, según el método de la Farmacopea Europea, 7ª edición, 2.011 (capacidad de reducción del número de bacterias, levaduras y mohos en función del tiempo, Cap. 5.1.3), ha podido permitir verificar la autoprotección de esta fórmula (ejemplo siguiente).

Un agente regulador del pH puede ser un ácido o una sal de ácido generalmente utilizado en la industria alimentaria, tal como el ácido cítrico, el ácido cítrico monohidratado o el citrato de sodio trisódico.

Según un modo de realización preferido de la invención, la disolución iónica acuosa contiene:

- 20 a 40% de una disolución salina, preferentemente de agua de mar no diluida, de una disolución hipertónica de sales minerales que presenta una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg, en particular a base de agua de mar pura o diluida,
- al menos 50% de glicerol,
- entre 0,5 y 8% de sorbitol,
- entre 0,5 y 8% de un extracto de propóleo,
- entre 1 y 8% de miel,
- entre 0,01 y 1,00% de un éster de sacarosa,
- entre 0,5 y 8% de alcohol etílico al 96%,
- entre 0 y 2%, preferentemente entre 0,001 y 2%, de uno o varios aceites esenciales, de gaulteria, de tomillo al linalol, de ravenara, de niaulí, de romero, de mejorana silvestre o cualquier aceite esencial rico en el compuesto 1,8-cineol,
- entre 0,1 y 2% de uno o varios aromas,
- entre 0,01 y 0,20% de un agente regulador de pH.

La disolución salina que se puede utilizar es, por supuesto, tal como la descrita anteriormente. Los aromas pueden ser los utilizados habitualmente en la industria alimentaria, en particular el aroma de limón o mentol. Nótese la ausencia de agentes conservantes.

Preferentemente la disolución iónica acuosa no contiene otros compuestos que los citados anteriormente.

De forma aún más preferida, esta disolución iónica acuosa contiene entre 0,001 y 0,15% de aceite esencial de gaulteria.

Este modo de realización preferido de la invención presenta la ventaja de resolver la totalidad de los inconvenientes de los productos del estado de la técnica y satisface todos los objetivos de la invención.

La tabla 2 siguiente resume las principales ventajas de las disoluciones iónicas acuosas según la invención en comparación con los productos del estado de la técnica.

Tabla 2

| Patología, síntomas, manifestaciones                                                               | Acción buscada                                                               | Productos antisépticos | Productos anestésicos y antisépticos | Productos de fitoterapia | Disoluciones iónicas acuosas según la invención                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dolor de garganta, deglución difícil, garganta seca, sensación de quemaduras, tosecilla, carraspeo | Acción de larga duración                                                     | No                     | Si                                   | No                       | Galénica viscosa, oleosa, adherente, de tipo formadora de película → para un contacto prolongado y un efecto de larga duración                                                                                                        |
|                                                                                                    | Acción inmediata<br>Acción emoliente                                         |                        |                                      |                          | - Fórmula hipertónica de agua de mar o de disoluciones salinas hipertónicas (al menos 20%) → acción antiedema<br><br>- Emulsión → acción emoliente, humectante                                                                        |
| Rinofaringitis<br>Faringitis<br>Angina de origen viral                                             | Acción antiviral<br>Acción inmunoestimulante                                 | Si                     | Si                                   | Si                       | - Asociación de aceites esenciales con propiedades antivirales, antibacterianas, muy bien tolerados por las mucosas y las vías respiratorias, ricos en 1,8-cineol.                                                                    |
| Riesgo de sobreinfección                                                                           | Acción antiséptica                                                           | No                     | Si                                   |                          | - pH ácido<br><br>- Aceites esenciales con propiedades antivirales y antibacterianas                                                                                                                                                  |
| Dolor de garganta, dolor al deglutir (disfagia)                                                    | Acción antidolor o antálgica (sin ser anestésico)<br>Acción antiinflamatoria | No                     | Si, pero con riesgo de falsa vía     |                          | - Galénica adherente<br><br>- Aceite esencial de <i>Gaultheria fragrantissima</i><br><br>- Glicerina vegetal<br><br>- Neosorb<br><br>- Propóleo<br><br>- Miel<br><br>Sin riesgo de falsa vía en el cruce orofaríngeo (sin anestésico) |
| Garganta seca, sensación de quemaduras                                                             | Acción suavizante/<br>calmante/<br>lenitivo                                  | No                     | No                                   | Si                       | - Miel<br><br>- Propóleo<br><br>- Galénica adherente                                                                                                                                                                                  |
| Tos, tosecilla, carraspeo por la formación de moco                                                 | Acción mucolítica<br>Anticatarral/<br>fluidificante de la tos grasa          | No                     | No                                   |                          | - Hipertónica<br><br>- La disolución salina, principalmente de agua de mar, gracias a su riqueza en minerales lisa el moco, favorece el aclaramiento muco-ciliar y                                                                    |



|                                                                                                                        |  |  |  |  |                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|----------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                        |  |  |  |  | participa en el proceso de cicatrización y de inmunidad de la mucosa |
| Ausencia de desequilibrio de la flora de la cavidad bucal, sin quemaduras, sin perturbación del movimiento muco-ciliar |  |  |  |  | - Sin conservantes                                                   |

La invención se refiere también a una disolución iónica acuosa tal como se ha definido anteriormente para su utilización en el cuidado de la garganta y el tratamiento del dolor de garganta, en particular debido a una infección bacteriana o viral, más particularmente debido a una angina, una faringitis, una rinofaringitis, una bronquitis, una sinusitis, una rinitis, así como a un método de cuidado de la garganta y del tratamiento del dolor de garganta, en particular debido a una infección bacteriana o viral, que consiste en pulverizar, principalmente en forma de aerosol, una disolución iónica acuosa tal como se ha definido anteriormente.

La invención se describe y se ilustra en la parte siguiente por medio de ejemplos de realización.

Ejemplo 1: Disoluciones iónicas acuosas para niños (menos de 6 años) o adultos (más de 6 años)

Se preparan disoluciones iónicas acuosas según la invención por medio de los ingredientes mencionados en la tabla 3. Las cantidades se expresan en porcentaje en peso.

Tabla 3

| Ingredientes                                             | Disolución para adultos | Disolución para niños |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Glicerina (glicerol)                                     | Qsp 100 > 50            | Qsp 100 > 50          |
| Propóleo                                                 | 0,5-8,0                 | 0,5-8,0               |
| Neosorb 70/70B (sorbitol)                                | 0,5-8,0                 | 0,5-8,0               |
| Miel                                                     | 1,0-8,0                 | 1,0-8,0               |
| Mentol                                                   | 0,001-0,01              |                       |
| Alcohol etílico al 96%                                   | 0,5-8,0                 |                       |
| Aromas                                                   | 0,1-2,0                 | 0,1-2,0               |
| AE, entre los que AE de <i>Gaultheria fragrantissima</i> | 0,001-2,000             |                       |
| Ésteres de sacarosa                                      | 0,01-1,00               | 0,05-1,00             |
| Agua de mar hipertónica                                  | 20,0-40,0               | 25,0-40,0             |
| Agente regulador del pH                                  | 0,01-0,20               |                       |

Preparación del disolvente acuoso:

Se ha preparado, por electrodiálisis, una disolución a base de agua de mar con un contenido en sal de 22 g/L, que presenta una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg, es decir una disolución hipertónica. El procedimiento de realización de esta disolución a base de agua de mar, conocido de la técnica anterior, se recuerda a continuación.

Sucesivamente: se recoge, como materia prima, agua de mar con un contenido de sales superior a 32 g/L, ventajosamente en una profundidad de 5 a 10 metros en una zona de movimientos de corriente fuertes, por ejemplo en alta mar en Saint-Malo. Se clarifica, se filtra y se analiza este agua: si la osmolalidad del agua de mar clarificada y filtrada es superior a la osmolalidad deseada, se la desodifica por electrodiálisis hasta la obtención de la osmolalidad deseada, si la osmolalidad del agua de mar decantada es inferior a la osmolalidad deseada, se la concentra hasta la obtención de la osmolalidad deseada, luego se ajustan las concentraciones iónicas de los diferentes iones por electrodiálisis selectiva, se filtra y se almacena el producto en condiciones estériles. Las concentraciones iónicas se ajustarán de forma que presenten las características de una "disolución hipertónica de referencia", tal como la descrita anteriormente.

Preparación de las disoluciones iónicas:

Después de pesar cada materia prima, las preparaciones de las disoluciones iónicas se realizan en varias fases, pudiendo estas fases ser diferentes en función del equipamiento industrial utilizado.

Preparación de la fase A:

- 5
  - Incorporar la glicerina en la cuba de mezcla.
  - Añadir sucesivamente con agitación los ingredientes siguientes:
    - propóleo
    - neosorb 70/70B
    - miel de acacia
- 10
  - Proseguir la agitación hasta la disolución completa.

Preparación de la fase B:

- En una cuba anexa, incorporar el alcohol etílico al 96% y el mentol, después mezclar hasta la disolución del mentol. A continuación, introducir el éster de sacarosa.
- 15
  - Añadir sucesivamente cada aceite esencial y aroma, teniendo cuidado de mezclar bien después de cada incorporación
  - En el marco de la disolución para niños, se añaden solo los aromas al éster de sacarosa.

Preparación de la fase C:

- Incorporar el agua de mar hipertónica (22 g/L de sales) en una segunda cuba anexa y después añadir el agente regulador del pH.
- 20 Mezcla de las fases:
  - Con agitación con una hélice, incorporar progresivamente la fase B en la fase A. Mantener la agitación.
  - Añadir progresivamente la fase C.

Observaciones:

- 25 Las disoluciones se presentan en forma de dispersiones o de emulsiones estables. Los resultados muestran la presencia de micelas (glóbulos de aceite) de un tamaño medio de aproximadamente 0,6 µm (diámetro). La distribución muestra que la mayoría de las micelas más pequeñas presentan un diámetro del orden de 0,4 µm, mientras que las más grandes tienen un diámetro de aproximadamente 1,1 µm (analizado por el método de distribución granulométrica por dispersión dinámica de luz, inspirado en la norma ISO 22412:2008 con un dispositivo Malvern Instruments – SêtaSizer NanoZS).

- 30 Ejemplo 2: Análisis de la estabilidad frente a contaminaciones bacterianas (según el método de la Farmacopea Europea – 7ª edición – 2.011) (Tabla 4)

Tabla 4

| Cepa ensayada                                                                                             | Disolución para adultos    | Disolución para niños |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                             | A                          | A                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                              | A                          | A                     |
| <i>Escherichia coli</i>                                                                                   | A                          | A                     |
| <i>Candida albicans</i>                                                                                   | A                          | A                     |
| <i>Aspergillus brasiliensis</i>                                                                           | A                          | NC                    |
| Clasificación                                                                                             | Conforme a los criterios A | No conforme           |
| A: resultado conforme a los criterios A B: resultado conforme a los criterios B NC: resultado no conforme |                            |                       |

Las cepas bacterianas buscadas son las que se encuentran más fácilmente en producción.

5 Las fórmulas son satisfactorias, ya que la contaminación por *Aspergillus Brasiliensis* es aceptable durante la producción. Sin embargo, la disolución para adultos 1 es más eficaz frente a las contaminaciones. En consecuencia, esta formulación permite liberarse de etapas de filtración durante el procedimiento de fabricación, lo que representa una ganancia de tiempo y de material.

Las prestaciones de la disolución para adultos (según el ejemplo 1) se explican por la combinación de polioles, de aceites esenciales en cantidad superior, la presencia de alcohol y de un pH más ácido tamponado a 4,1-4,6. El mentol puede tener igualmente un ligero poder antimicrobiano.

10 Nótese que la formulación para niños, sin aceites esenciales y sin alcohol, es igualmente eficaz frente a las contaminaciones debido a la cantidad de polioles y el pH ácido.

Ejemplo 3: Medida de la actividad del agua (Aw) (Tabla 5)

Tabla 5

|              | Disolución para adultos | Disolución para niños |
|--------------|-------------------------|-----------------------|
| Medida de Aw | 0,664                   | 0,676                 |

15 La actividad del agua pura es de 1. La de una disolución deshidratada es de 0. Una actividad del agua inferior a 0,8 es satisfactoria.

El porcentaje elevado de polioles en la fórmula de la disolución para adultos (según el ejemplo 1) permite disminuir la actividad del agua, lo que se traduce por una autoprotección de las fórmulas frente al desarrollo de microorganismos, a pesar de la gran cantidad de disolvente acuoso.

Ejemplo 4: Ensayo de velocidad de derrame

20 Objetivo:

Medir la velocidad de derrame de la disolución iónica acuosa para adultos (según el ejemplo 1) comparativamente con el agua desmineralizada y el agua hipertónica de 22 g/L con el fin de poner en evidencia una diferencia de viscosidad significativa que permita demostrar la adhesión de la disolución a una superficie, por ejemplo a la superficie de las mucosas de la garganta.

25 Material utilizado:

- Embudo de decantación de 100 mL
- Soporte
- Cronómetro
- Matraces

30 - Balanza con precisión de centésima

Modo de operación:

- Colocar un matraz sobre la balanza y tararla.
- Colocar el embudo sobre el soporte y colocarlo por encima del matraz
- Llevar la disolución de ensayo a 20°C (±0,5°C)
- 35 - Llenar el embudo de decantación con la disolución de ensayo (menisco inferior)
- Iniciar el cronómetro y abrir el grifo del embudo de decantación simultáneamente
- Tomar el tiempo de derrame así como el peso recogido en el matraz

Resultados: Tabla 6

Tabla 6

| Producto ensayado                                 | Densidad | Cantidad en g        | Cantidad en mL       | Tiempo de derrame (s) | Caudal (mL/s) |
|---------------------------------------------------|----------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| Agua desmineralizada<br>T = 20°C                  | 1,00     | Ensayo 1 –<br>139,04 | Ensayo 1 –<br>139,04 | 21 s 25               | 6,543         |
|                                                   |          | Ensayo 2 –<br>138,98 | Ensayo 2 –<br>138,98 | 21 s 03               | 6,608         |
|                                                   |          | Ensayo 3 –<br>138,96 | Ensayo 3 –<br>138,96 | 21 s 34               | 6,5117        |
| Media                                             |          | 138,99               | 138,99               | 21,206                | 6,554         |
| Agua Hiper 22 g/L<br>T = 20°C                     | 1,008    | Ensayo 1 –<br>141,45 | Ensayo 1 –<br>140,33 | 22 s 63               | 6,201         |
|                                                   |          | Ensayo 2 –<br>141,21 | Ensayo 2 –<br>140,09 | 22 s 46               | 6,237         |
|                                                   |          | Ensayo 3 –<br>141,44 | Ensayo 3 –<br>140,32 | 23 s 84               | 5.885         |
| Media                                             |          | 141,36               | 140,25               | 22,976                | 6,1076        |
| Disolución iónica acuosa para adultos<br>T = 20°C | 1,15     | Ensayo 1 –<br>160,55 | Ensayo 1 –<br>139,60 | 36 s 89               | 3,784         |
|                                                   |          | Ensayo 2 –<br>160,49 | Ensayo 2 –<br>139,55 | 36 s 06               | 3,869         |
|                                                   |          | Ensayo 3 –<br>160,19 | Ensayo 3 –<br>139,30 | 36 s 16               | 3,852         |
| Media                                             |          | 160,41               | 139,48               | 36,37                 | 3,835         |

Conclusiones:

- 5 Se observa una diferencia de 0,4464 mL no significativa entre el agua desmineralizada y el agua de mar hipertónica de 22 g/L. Esta diferencia puede estar relacionada con una diferencia de temperatura y con el contenido de sales (hipertónica de 22 g/L).

- 10 La diferencia de caudal entre los controles que son el agua desmineralizada (2,719 mL) o el agua hipertónica de 22 g/L (2,27 mL) y la disolución para adultos según la invención (según el ejemplo 1) es significativa, así como el tiempo de derrame necesario para que se vacíe el embudo. Se observa igualmente que la disolución para adultos se adhiere ligeramente a la pared del embudo de decantación, de forma similar a un aceite.

La disolución para adultos según la invención presenta características de viscosidad superiores a las del agua o las de una disolución de agua de mar que la hacen apta para tapizar las mucosas y adherirse un tiempo útil que permite a los compuestos activos ejercer sus acciones a nivel de las mucosas.

- 15 Ejemplo 5: Ensayo de velocidad de derrame N° 2

Objetivo:

- 20 Medir la velocidad de derrame de la disolución iónica acuosa para adultos (según el ejemplo 1) comparativamente con una disolución presente en el mercado y comercializada con la marca Pediakid (Laboratorios INELDEA, Francia) con el fin de poner en evidencia una diferencia de viscosidad, de adhesión, de velocidad de derrame y de recubrimiento significativa que permita demostrar la adhesión y el reparto de la disolución sobre la mucosa bucal.

Composición del producto Pediakid: agua destilada de eucalipto (*Eucalyptus globulus*), agua destilada de romero (*Rosmarinus officinalis*), agua de mar a base de sal del mar Muerto, extracto de equinácea (*Echinacea purpurea*), cobre, extracto de propóleo y extracto de aloe vera.

Material utilizado

Placa de soporte y cruceta

- Cartón
- Cronómetro
- 5 - Micrómetro
- Regla
- 3 frascos de disolución para adultos (según el ejemplo 1) acondicionados. N° de lote: 83361
- 3 productos Pediakid con boquilla bucal N° de lote: 12392

Modo de operación

10 Ensayo 1

- Colocar la placa verticalmente con un ángulo de 105° de inclinación imitando el paso del cruce orofaríngeo.
- Trazar dos líneas horizontalmente espaciadas 30 cm.
- Colocar 6 puntos sobre la línea superior que corresponde al punto de pulverización inicial.
- 15 - Medir por medio de la cruceta y de la regla una distancia de 10 cm entre la posición del frasco y la zona de impacto sobre la placa.
- Simultáneamente, iniciar el cronómetro y pulverizar 2 veces sobre la zona de impacto.
- Anotar el tiempo de derrame necesario para que el líquido alcance la línea inferior.
- Repetir la operación para cada producto 3 veces, limpiando la placa después de cada serie de 6.

Ensayo 2

- 20 - Colocar la placa horizontalmente.
- Trazar 1 línea vertical sobre el cartón para delimitar una zona para la disolución para adultos (según el ejemplo 1) y una zona para la disolución Pediakid.
- Medir por medio de la cruceta y de la regla una distancia de 10 cm entre la posición del frasco (boquilla bucal) y la zona de impacto sobre el cartón.
- 25 - Pulverizar 1 vez sobre la zona del cartón afectada.
- Rodear la zona humidificada por la pulverización y anotar el diámetro del círculo así formado.
- Repetir la operación para cada producto.

Resultados

Tabla 7: Ensayo 1

|                                         | 1 Ensayo<br>1 | Ensayo<br>2 | Ensayo<br>3 | Media  | Desv.<br>Est. | Media<br>general |
|-----------------------------------------|---------------|-------------|-------------|--------|---------------|------------------|
| Disolución para adultos 1 (en segundos) | 91,47         | 95,88       | 94,23       | 93,86  | 2,23          | 93,58            |
| Disolución para adultos 2 (en segundos) | 96,37         | 118,83      | 102,65      | 105,95 | 11,59         |                  |
| Disolución para adultos 3 (en segundos) | 80,97         | 82,65       | 79,17       | 80,93  | 1,74          |                  |
|                                         |               |             |             |        |               |                  |
| Pediakid 1 (en segundos)                | 54,77         | 61,83       | 58,45       | 58,35  | 3,53          | 60,54            |
| Pediakid 2 (en segundos)                | 51,72         | 78,43       | 63,12       | 64,42  | 13,40         |                  |
| Pediakid 3 (en segundos)                | 59,95         | 62,24       | 54,32       | 58,84  | 4,08          |                  |

La comparación de las dos medias se puede hacer según el test de Student usando como hipótesis nula  $H_0$ : el tiempo de derrame de los productos disolución para adultos y Pediakid es equivalente.

La hipótesis  $H_1$  es entonces: el tiempo de derrame de la disolución para adultos es mayor que el de la disolución Pediakid.

5  $t$  viene dada por la fórmula:  $t = \frac{(m_1 - m_2)}{ES_y}$

Viniendo  $ES_v$  dado por la fórmula:  $\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$

Es decir,  $t = 6,78$ , con  $ES_v = 4,87$ .

10 Con relación a la tabla de la  $t$  de Student, tomando como entrada el valor de  $t$  así calculado y como número de grados de libertad el valor  $n-1$  donde  $n$  es el número de medidas, es decir 17 grados de libertad, el valor de  $p$  asociado es de 2,12 para un  $\alpha$  de 0,05.

El valor de  $t$  no está comprendido en el intervalo  $(-2,12; 2,12)$ , por lo que se rechaza la hipótesis  $H_0$ , por lo tanto los dos productos son diferentes en cuanto al tiempo de derrame.

Ensayo 2: Tabla 8

|                                 | Ensayo 1 | Ensayo 2 | Ensayo 3 | Media | Desv. Est. |
|---------------------------------|----------|----------|----------|-------|------------|
| Disolución para adultos (en mm) | 89       | 84       | 86       | 86,33 | 2,52       |
| Pediakid (en mm)                | 35       | 25       | 37       | 32,22 | 6,43       |

15 La comparación de las dos medias se puede hacer según el test de Student usando como hipótesis nula  $H_0$ : la dispersión de la disolución para adultos del ejemplo 1 y la de la disolución Pediakid son equivalentes.

La hipótesis  $H_1$  es entonces: la dispersión de la disolución para adultos del ejemplo 1 es mayor que la de la disolución Pediakid.

Se calcula el valor de  $t$  usando la fórmula anterior:  $t = 13,54$ .

20 Con relación a la tabla de la  $t$  de Student, tomando como entrada el valor de  $t$  así calculado y como número de grados de libertad el valor  $n-1$  donde  $n$  es el número de medidas, es decir 5 grados de libertad, el valor de  $p$  asociado es de 2,57 para un  $\alpha$  de 0,05.

El valor de  $t$  no está comprendido en el intervalo  $(-2,57; 2,57)$ , por lo tanto se rechaza la hipótesis  $H_0$ , por lo que los 2 productos son diferentes en cuanto a su dispersión.

25 Conclusión:

Los dos ensayos realizados han mostrado diferencias significativas en el tiempo de derrame y en la dispersión (extensión) entre los dos productos.

30 De ello se deduce, por lo tanto, que con una mejor dispersión y un tiempo de derrame mayor, la disolución iónica acuosa para adultos según la invención podrá cubrir una gran parte de la mucosa orofaríngea y seguir en contacto con ella el tiempo necesario para su acción.

## REIVINDICACIONES

1. Disolución iónica acuosa, principalmente destinada al cuidado de la garganta, que comprende:
  - como disolvente acuoso, al menos 20% en peso con respecto al peso total de la composición, de una disolución hipertónica de sales minerales que presenta una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg,
- 5      - al menos 50% de uno o varios polioles de origen vegetal, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica,
- al menos un éster de sacarosa y de ácido graso de C8-C24, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica,
- un extracto de propóleo y/o de miel.
- 10     2. Disolución iónica acuosa según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende entre 20 y 40%, preferentemente entre 30 y 35%, más preferentemente 32%, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica, de dicha disolución hipertónica de sales minerales que presenta una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg.
3. Disolución iónica acuosa según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por que la disolución de sales minerales es una disolución a base de agua de mar diluida o no diluida, o una disolución salina que contiene entre 22 y 25 g/L, preferentemente entre 22 y 23 g/L, de sales minerales disueltas de sodio, de cloro, de sulfato, de magnesio, de calcio y de potasio.
- 15     4. Disolución iónica acuosa según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende entre 50 y 65% de dicho o dichos polioles de origen vegetal, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica.
5. Disolución iónica acuosa según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el o los polioles de origen vegetal son el glicerol en al menos 90%, preferentemente al menos 95% en peso con respecto el peso total de dichos polioles, y el sorbitol en 5 a 10% en peso con respecto al peso total de dichos polioles.
- 20     6. Disolución iónica acuosa según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende entre 0,5 y 8% de dicho extracto de propóleo y/o entre 1 y 8% de miel, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica.
7. Disolución iónica acuosa según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende entre 0,01 y 1,00% de dicho éster de sacarosa y de ácido graso de C8-C24, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica.
- 25     8. Disolución iónica acuosa según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende además al menos un aceite esencial, preferentemente con un contenido comprendido entre 0,001 y 2%, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica.
9. Disolución iónica acuosa según la reivindicación 6, caracterizada por que los aceites esenciales se eligen entre el aceite esencial de gaulteria, de ravensara, de tomillo al linalol, de niaulí, de romero, de mejorana silvestre o cualquier aceite esencial rico en el compuesto 1,8-cineol.
- 30     10. Disolución iónica acuosa según la reivindicación 9, caracterizada por que contiene aceite esencial de gaulteria solo o mezclado con al menos uno de dichos aceites esenciales.
11. Disolución iónica acuosa según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que presenta además un pH comprendido entre 4 y 6, preferentemente entre 4,1 y 5,5, más preferentemente entre 4,5 y 5,5.
- 35     12. Disolución iónica acuosa según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que presenta una viscosidad a 20°C de al menos 15 mPa·s.
13. Disolución iónica acuosa según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica:
  - 25 a 40% de una disolución hipertónica de sales minerales que presenta una osmolalidad superior a 350 mOsm/kg, preferentemente a base de agua de mar pura o diluida,
  - al menos 50% de glicerol,
  - entre 0,5 y 8,0% de sorbitol,
  - 45      - entre 0,5 y 8,0% de un extracto hidroglicerinado de propóleo,
  - entre 1,0 y 8,0% de miel,
  - entre 0,01 y 1,00% de un éster de sacarosa y de ácido graso de C8-C24,

- entre 0,5 y 8% de alcohol etílico al 96%,
- entre 0 y 2%, preferentemente entre 0,001 y 2%, de uno o varios aceites esenciales, de gaulteria, de *thymus zygis*, de ravsarsa, de niaulí, de romero, de mejorana silvestre o cualquier aceite esencial rico en el compuesto 1,8-cineol,

- 5
- entre 0,1 y 2% de uno o varios aromas,
  - entre 0,01 y 0,2% de un agente regulador de pH.

14. Disolución iónica acuosa según la reivindicación precedentes, caracterizada por que contiene entre 0,001 y 0,08% de aceite esencial de gaulteria, en peso con respecto al peso total de la disolución iónica.

- 10
15. Disolución iónica acuosa como se define en una de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el cuidado de la garganta y el tratamiento del dolor de garganta, en particular debido a una infección bacteriana o viral, más particularmente debido a una angina, faringitis, rinofaringitis, bronquitis, sinusitis o rinitis.