

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0711253-0 A2**

(22) Data de Depósito: 29/05/2007
(43) Data da Publicação: 30/08/2011
(RPI 2121)



★ B R P I 0 7 1 1 2 5 3 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

A61K 38/48
A61K 36/896
A61K 9/00
A61K 47/36
A61K 31/70
A61P 11/00

(54) Título: **USO DE UMA COMPOSIÇÃO NASAL E DE UMA COMPOSIÇÃO BUCAL E PACK**

(30) Prioridade Unionista: 01/06/2006 FR 0651998, 19/02/2007 FR 0701176

(73) Titular(es): OMEGA PHARMA CAPITAL NV

(72) Inventor(es): Denis Marin, Jean-Christophe Anton, Serge Sonie

(74) Procurador(es): Ana Paula Santos Celidonio

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007051341 de 29/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/138224 de 06/12/2007

(57) Resumo: USO DE UMA COMPOSIÇÃO NASAL E DE UMA COMPOSIÇÃO BUCAL E PACK. A presente invenção trata do uso de uma composição nasal e de uma composição bucal para a preparação de uma composição combinada para um uso simultâneo, sequencial ou separado para o tratamento ou a prevenção dos roncos em um sujeito, particularmente em um roncador intenso.



PI0711253-0

1

“USO DE UMA COMPOSIÇÃO NASAL E DE UMA COMPOSIÇÃO BUCAL E PACK”

A presente invenção trata do campo do tratamento e da prevenção do ronco e mais particularmente do ronco em certos roncadores intensos. Nesses roncadores, um conjunto de fenômenos complexos atua e produz um ronco característico. Nessas pessoas, origem do ronco é freqüentemente faríngea e também nasal.

Ora, a ação dirigida de certos produtos sobre a faringe e a úvula não pode resolver totalmente o problema de alguns roncadores intensos. Trata-se, na verdade, de intervir sobre fenômenos que envolvem ao mesmo tempo as estruturas anatômicas do nariz e da faringe. Uma ação simultânea sobre esses dois alvos permite uma melhor eficácia.

O PROBLEMA GERAL DO RONCO

Cerca de 42 a 60% dos adultos roncam de vez em quando; 20% dos homens e 10% das mulheres roncam de modo habitual. Um ronco médio atinge facilmente um nível sonoro de 45 dB a 60dB (o ruído de uma voz), ao passo que um ronco mais significativo pode ultrapassar os 95 dB, o que corresponde ao ruído da passagem de um caminhão. Nos roncadores intensos, os roncros ultrapassam com freqüência 60 dB e podem acarretar distúrbios sérios, não somente no próprio roncador como nas pessoas que vivem a seu lado e não conseguem dormir por causa do barulho. De fato, nos roncadores intensos e nas pessoas que vivem em volta deles, o sono é muitas vezes desorganizado por causa do ruído e da intensidade dos roncros.

As causas do ronco variam de pessoa para pessoa. No plano anatômico, o ronco ocorre principalmente quando as vias respiratórias na garganta (faringe) se estreitam após o relaxamento dos músculos que normalmente mantêm a passagem aberta. Esse estreitamento provoca um fluxo de ar turbulento e vibrações no palato mole e na base da língua, o que

cria o som do ronco. Nos roncadores intensos, a um ronco de origem faríngea superpõe-se um ronco de origem nasal.

As duas principais causas do ronco de origem nasal são uma obstrução das vias respiratórias nasais e uma deformação do nariz. Quando ocorre uma obstrução das vias nasais (nariz congestionado ou entupido), o sujeito precisa fazer um esforço adicional para inspirar. Essa ação pode criar um efeito de vácuo na garganta e uma modificação das passagens dos fluxos de ar na cavidade nasal que provocam um ronco. Além disso, a obstrução das vias nasais faz com que o sujeito respire pela boca e é muitas vezes associada a um ronco proveniente da garganta.

Assim, o aparecimento do ronco em alguns roncadores intensos é devido a diversos fatores que interagem simultaneamente entre si: principalmente vibrações na faringe e estreitamento das vias nasais.

RONCO NA FARINGE

As vibrações na faringe são consequência de um véu muito longo, de uma posição de adormecer em decúbito dorsal e de um estreitamento da cavidade bucal.

A existência de um véu muito longo é o fator mais facilmente compreensível. Essa hipertrofia do véu atinge relativamente pouco os músculos deste último, mas afeta principalmente os tecidos adiposos que existem em volta dele, e a mucosa. A úvula se alonga, os pilares das amídalas ficam mais espessos e se alargam em duas meias cortinas que prolongam o véu para baixo.

O segundo fator responsável pelo aparecimento do ronco é o decúbito dorsal (a posição de dormir deitado de costas). Essa posição faz com que o véu distendido repouse sobre a parede posterior da faringe. Nessa posição anatômica, a passagem do ar inspiratório nasal pode facilmente levantá-lo, fazê-lo flutuar e vibrar. Se a pessoa adormecida estiver deitada

sobre o ventre, o véu cai para a frente, e não corre o risco de tocar a parede posterior ou mesmo lateral da faringe; assim, ele fica livre e deixa bem aberto atrás dele o corredor aéreo situado em sua parte posterior e o ar passa facilmente. Mas é deitado de costas que o véu se aplica melhor sobre a faringe.

5 É essa a posição habitual do roncador grave, e é nessa posição que os riscos de asfixia são maiores.

O estreitamento da cavidade bucal constitui o terceiro elemento responsável pelo ronco. Esse estreitamento é provocado pela obesidade, a obstrução nasal e o retrognatismo.

10 Na faringe, o ronco se traduz pela vibração do véu palatal e das paredes da faringe sob a ação do fluxo aéreo anormalmente turbulento. Ele está em relação com as características anatômicas e mecânicas da faringe e do muco que constitui uma camada viscosa superficial dos tecidos da faringe. O muco é um elemento fisiológico e anatômico importante pois constitui o meio
15 que vai interagir com o spray (os ativos são projetados e devem agir nesse meio). É, portanto, particularmente importante conhecer precisamente as características físicas e fisiológicas desse meio biológico.

Entre a cavidade nasal e a traquéia, ambas rígidas e indeformáveis, o ar inspiratório vai atravessar um espaço deformável, elástico e
20 mais ou menos estreitado. Nesse estreitamento vão aparecer modificações de fluxo e de pressão denominados fenômenos de Venturi, regidos pelos teoremas de Bernouilli, que dão origem à vibração das paredes. Entre as fossas nasais e a traquéia rígida, as paredes da oro-hipofaringe são moles, elásticas e estreitadas. Tudo está, portanto, reunido para que ocorra várias
25 vezes por segundo o fenômeno de Venturi, que explica a vibração do palato e seu estalo contra as paredes da faringe.

Entretanto, por causa das reações de defesa provocadas por esse transtorno respiratório cria-se um círculo vicioso que comporta um aumento do

esforço inspiratório sob o efeito dessa obstrução – destinado a lutar contra a asfixia que ele provoca – mas responsável por sua vez por uma obstrução que é tanto mais rápida e intensa quando maior for esse esforço. Como esse controle voluntário é impossível durante o sono, um ronco a partir do momento em que ele se instala só pode se agravar até que o despertar ou o semi-despertar, ao dar novamente tônus aos músculos da orofaringe, elimine o estreitamento e seus efeitos nocivos.

Para que a vibração se produza, é preciso que sucessivamente, e aproximadamente 30 vezes por minuto, o véu mole toque a parede posterior da faringe, e que ele seja empurrado por uma corrente de ar proveniente do nariz, e que uma força qualquer o leve de volta contra o palato. No ronco deliberado, essa força é a contração voluntária. No caso do ronco noturno passivo em posição deitada, essa força é a do peso, e quando ela se aplica sobre um véu volumoso e longo, ele tende espontaneamente a grudar na faringe.

RONCO NO NARIZ

Os roncamentos de origem nasal são a consequência de um estreitamento das vias nasais. Quanto mais os tecidos se relaxarem ou quanto mais difícil for a passagem do ar, maior será o risco de roncar. A respiração sonora pode ser provocada ou acentuada por pólipos nas vias nasais (um pólipo é uma excrescência longilínea que se produz sobre uma mucosa); uma congestão das vias nasais (resfriado, alergia, ingestão de álcool ou de tranqüilizantes) e o relaxamento dos tecidos com a idade.

A cavidade nasal é revestida por um epitélio pseudo-estratificado que repousa sobre uma membrana basal, que a separa das camadas profundas submucosas. As camadas submucosas são compostas de muco, de seromuco e de glândulas serosas. O fluxo sanguíneo local é distribuído para as células graças a uma rede de pequenas artérias, arteríolas e anastomoses artério-venosas. A capacitância vascular, formada pelas veias e pelos

sinusóides cavernosos determina o grau de abertura das vias nasais. A contração ou o relaxamento desse conjunto de vasos está sob a influência do sistema simpático. Os sinusóides cavernosos são mais densos que os cornetos inferiores e médios, e são compostos de células musculares lisas controladas pelo sistema nervoso simpático. Uma perda do tônus simpático, ou em menor grau, uma estimulação colinérgica provoca uma obstrução desse tecido sinusoidal erétil.

A abertura das vias nasais é controlada principalmente pelas modificações que intervêm na capacitância dos vasos. A resistência das vias nasais superiores é de fato responsável por dois terços da resistência total ao ar das vias respiratórias. Os sítios predominantes da obstrução nasal à passagem do ar são o vestíbulo nasal, as válvulas nasais e os cornetos nasais.

Existem variações fisiológicas da abertura das vias nasais, conhecidas pelo nome de “ciclo nasal”. Essas variações têm por principal consequência modificações de capacitância dos vasos sanguíneos situados nos cornetos inferiores e médios. Essas modificações se alternam de uma cavidade nasal para a outra aproximadamente a cada duas a quatro horas em 70% das pessoas. A postura intervém ainda na regulação do grau de congestão vascular. A obstrução nasal aumenta de modo bilateral quando o sujeito se coloca em posição supina, e aumenta de modo unilateral na posição lateral do sujeito.

A origem nasal do ronco é um aumento das resistências à passagem do ar das vias nasais superiores, e mais precisamente na válvula nasal e nos cornetos inferiores e médios. Isso resulta de um mecanismo fisiopatológico de congestão que se traduz por uma dilatação dos vasos sanguíneos, uma secreção de muco aumentada, uma dilatação das estruturas musculares lisas. A resistência à passagem do ar aumenta e modifica os fluxos de ar provocando vibrações dos tecidos moles do palato e da úvula.

NOS RONCADORES INTENSOS

Parece que nos roncadores intensos, as modificações fisiológicas encontradas nas vias nasais e na faringe produzem roncos característicos que não são encontrados nos roncadores cujo ronco tem origem nasal ou faríngea.

- 5 Os roncos dos roncadores intensos caracterizam-se de fato por uma frequência e uma intensidade particulares.

Os roncos em um roncador “comum” possuem uma frequência compreendida entre 200 e 2000 Hz, com níveis de decibéis que variam até 70 dB. A frequência varia em função da origem dos roncos [Perez-Padilla JR, Slawinski E, Difrancesco LM, Feige RR, Remmers JE, Whitelaw WA. Characteristics of the snoring noise in patients with and without occlusive sleep apnea. A, Rev Respir Dis. 1993 Mar; 147(3):635-44]. Os roncos dos roncadores intensos podem ter uma intensidade bastante grande. A média dos sujeitos possui um ronco compreendido entre 40 e 50 dB, com sujeitos que atingem até 10 80-90 dB e às vezes até 100 dB. Parece que o ronco de origem nasal tem uma intensidade menor que o ronco de origem bucal. Em alguns roncadores intensos, a intensidade do ronco é tal que provoca problemas de audição em seus parceiros.

Estudos científicos foram realizados de modo a explicar mais detalhadamente, nos roncadores intensos, se existiam modificações da cavidade da faringe, variações de intensidade e de passagem dos fluxos de ar inspirados e expirados. Graças a esses dados, a Persee Medica pôde demonstrar a relação entre as causas nasais e bucais do ronco nos roncadores intensos.

25 Green e colegas mostram em um estudo em 18 voluntários, distribuídos em dois grupos em função do fato de roncarem ou não, que o volume da cavidade da faringe não é diferente de um grupo para outro [Green DE, Block AJ, Collop NA, Hellard DW. Pharyngeal volume in asymptomatic

snorers compared with nonsnoring volunteers. Chest. 1991 Jan; (99(1): 49:53].
Esse elemento não é, portanto, um elemento discriminante dos roncadores intensos.

A intensidade e a frequência do ronco são características discriminantes. De fato, os roncos de origem nasal e bucal possuem intensidades diferentes e frequências diferentes. Nos roncadores intensos, há uma superposição das diferentes intensidades para uma mesma frequência e adição de intensidades a frequências diferentes, o que dá esse aspecto de ruído difuso nos espectros de gravação.

Stanescu e sua equipe mostram que os roncadores intensos apresentam problemas de limitação do ar inspirado e expirado [Stanescu D, Kostianev S, Sanna A, Liistro G, Veriter C. Expiratory flow limitation during sleep in heavy snorers and obstructive sleep apnoea patients. Eur Respir J. 1996 Oct; 9(10); 2116-21].

O conjunto das modificações e perturbações fisiológicas que ocorrem nos roncadores intensos provoca uma modificação dos fluxos de ar na boca e no nariz produzindo um ronco muito pronunciado, muito característico ao mesmo tempo em termos de frequência, de intensidade e do perfil do espectro de gravação.

Os roncadores intensos apresentam simultaneamente modificações dos fluxos de ar no nariz bem como uma vibração do véu palatal. Esses fenômenos não são independentes mas, pelo contrário, fortemente correlacionados.

A vibração do véu palatal ocorre principalmente sob a influência dos fluxos de ar provenientes das vias nasais (freqüentemente aumentados após uma perturbação respiratória). Essa vibração é por sua vez mantida por uma diminuição da tonicidade dos músculos da faringe e da úvula e produz uma inflamação local que também aumenta a atonia. Um primeiro "círculo

vicioso” se forma e mantém assim o fenômeno do ronco. Da mesma forma, a vibração do véu palatal provoca perturbações da passagem de ar durante a inspiração e a expiração e conseqüentemente um aumento do esforço respiratório nas vias nasais. Isso faz persistir uma inflamação localizada, uma congestão e reforça assim o fenômeno. Instala-se assim um segundo “círculo vicioso” que reforça os fenômenos que dão origem aos roncos nos roncadores intensos.

Essa imbricação de vários desequilíbrios produz roncos de fortíssima intensidade e de freqüência característica nos roncadores intensos (ver a figura anexa).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os produtos comercializados contra o ronco são preparações à base de óleos que permitem lubrificar as mucosas da faringe ou nasais. Esses produtos são freqüentemente percebidos como pouco eficazes por uma grande maioria de consumidores. De fato, é comum ouvir dizer que esses produtos agem rapidamente mas perdem sua eficácia na primeira hora do sono, pouco tempo após a aplicação.

Essa constatação se explica pelo fato desses produtos não permanecerem no seu sítio de atuação e serem rapidamente eliminados para a parte posterior da garganta (sprays bucais). De fato, a velocidade do muco e a influência do fluxo salivar constante provocam uma eliminação dos produtos oleosos tendo como principal conseqüência um período de ação reduzido.

Alguns produtos contêm óleos essenciais. Os óleos essenciais utilizados nessas preparações não são, em certos casos, destituídos de toxidez. Alguns óleos essenciais são de fato objeto de restrições de uso e de cuidados devidos à demonstração de sua toxidez assinalada pelas pesquisas de farmacovigilância.

Além disso, a pulverização de preparações oleosas na faringe e

no nariz está associada a riscos de pneumopatias oleosas, em virtude da passagem de gotículas lipídicas nos pulmões. Devido ao aparecimento na França de alguns casos de pneumopatias oleosas após a administração de produtos contra ronco que continham esses óleos, as Autoridades Sanitárias Francesas (AFSSAPS) comunicaram aos fabricantes dos produtos em questão sua preocupação e solicitaram dados complementares sobre a segurança desses produtos. O perigo de passagem para os pulmões dos óleos contidos nessas preparações representa de fato um risco certo para a segurança do consumidor.

Enfim, não existe um produto que permite uma ação simultânea sobre a origem nasal e bucal do ronco.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Os trabalhos de pesquisa realizados pela Depositante permitiram desenvolver uma nova estratégia de tratamento e de prevenção dos roncos particularmente apropriada para os roncadores intensos. De fato, a interação entre um ronco nasal e um ronco originado na faringe (úvula) e as imbricações entre esses dois fenômenos têm como consequência a produção de um nível sonoro de ronco mais elevado.

No caso dos roncos nos roncadores intensos, isso implica necessariamente na instauração de um tratamento simultâneo desses dois alvos diferentes.

Essa finalidade é atingida de acordo com a presente invenção graças ao uso de uma composição nasal e de uma composição bucal para a preparação de uma composição combinada para uso simultâneo, seqüencial ou separado para o tratamento ou a prevenção dos roncos em um sujeito, mais particularmente em um roncador intenso. Essa associação pode ser apresentada agrupada na mesma oferta, ou então separada por duas ofertas individuais agrupadas de uma forma qualquer.

A composição nasal se apresenta de preferência na forma de um spray nasal que compreende:

- uma primeira substância ou combinação de substâncias que asseguram uma ação descongestionante a fim de aumentar a abertura nasal por uma ação de tipo simpática sobre os músculos lisos, uma ação de vasoconstrição dos vasos sanguíneos e uma ação antiinflamatória local a fim de diminuir a secreção exagerada de muco e de substâncias vasodilatadoras;

- uma segunda substância ou combinação de substâncias que asseguram a diminuição da resistência ao ar na válvula nasal e nos cornetos médios e inferiores pela formação de um “filme de deslizamento” e a lubrificação dos tecidos das vias nasais;

- uma terceira substância ou combinação de substâncias que apresentam propriedades de bioadesividade e permitem manter no nível de seu sítio de atuação as primeira(s) e segunda(s) substâncias.

A primeira substância ou combinação de substâncias é escolhida no grupo que compreende: um extrato de *Ruscus aculeatus* e a rutina.

A segunda substância ou combinação de substâncias é escolhida no grupo que compreende: a água do mar, a glicerina e a fosfatidilglicolína.

A terceira substância ou combinação de substâncias é escolhida no grupo dos carragenanos.

O extrato de *Ruscus aculeatus* visa provocar uma ação de vasoconstrição dos vasos sanguíneos na forma de uma ação de tipo adrenérgica sobre os músculos lisos das paredes dos vasos e aumentar a abertura nasal e, conseqüentemente, diminuir as resistências à passagem do ar nas vias nasais. Durante um ensaio publicado em 2000 e referente a 148 sujeitos acompanhados durante 12 semanas, um extrato de *Ruscus aculeatus* mostrou-se mais eficaz que um placebo para aliviar os sintomas da insuficiência venosa crônica provocando uma vasoconstrição das paredes

venosas [Lucker P, Jost V, Wolna P, et al. Efficacy and safety of ruscus extract compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Phytomedicine*. 2000; 7 (suppl 2): P-155].

A rutina permite iniciar uma ação antiinflamatória local a fim de diminuir a secreção exagerada de muco e de substâncias vasodilatadoras, de modo a diminuir o edema, a vasodilatação consecutiva à inflamação e o relaxamento das estruturas tissulares dos músculos lisos e a permitir, conseqüentemente, um aumento da abertura nasal. A rutina faz parte da grande família dos bioflavonóides. Ela é quimicamente muito semelhante à quercetina (outro flavonóide), e ela possui propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, vasoprotetoras (proteção dos vasos sanguíneos) e antitrombóticos (proteção contra a formação de coágulos sanguíneos). A rutina está presente em várias plantas medicinais, entre as quais o eucalipto, o espinho, a ginkgo biloba e o hipericão.

Foram realizados experimentos com animais. Eles mostram que a atividade antiinflamatória da rutina é mais pronunciada em uma inflamação crônica que as de outros componentes tais como a quercetina e a hesperidina [Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. *Farmacologia*. 2001 Sep; 56(9): 683-7].

A glicerina e a fosfatidilcolina realizam funções de lubrificação. A água do mar permite obter um filme de deslizamento que facilita a passagem do ar nas vias respiratórias diminuindo os mecanismos de resistência. A água do mar possui diversas virtudes terapêuticas e principalmente, por via local interna, de modo particular nas afecções nasais. A instilação local de solução fisiológica de água do mar permite uma diminuição da inflamação da mucosa nasal e a obtenção de um filme de deslizamento. A água do mar contém diversos sais minerais e oligoelementos que permitem restaurar as funções

ciliadas da mucosa.

A composição nasal da presente invenção é notável pelo fato de oferecer propriedades de lubrificação das mucosas nasais e da faringe por um longo período graças aos carragenanos, que possuem propriedades bioadesivas sobre as mucosas.

O conjunto dessas substâncias permite que o spray nasal diminua as resistências do ar nas vias nasais. Essa diminuição provoca conseqüentemente uma diminuição das turbulências dos fluxos de ar na faringe provocadas pelo aumento da respiração bucal.

Na composição nasal da presente invenção, e como primeira substância ou combinação de substâncias:

- o extrato de ruscus, se estiver presente, representa aproximadamente 0,01 a 5% ou aproximadamente 0,03 a 0,07 e de preferência aproximadamente 0,5% em peso da composição

- a rutina, se estiver presente, representa aproximadamente 0,01 a 0,05% e de preferência aproximadamente 0,15% em peso da composição, e pelo menos uma das substâncias acima está presente na composição.

Na composição nasal da presente invenção, e como segunda substância ou combinação de substâncias:

- a água do mar, se estiver presente, representa aproximadamente 0,1 a 10% ou aproximadamente 0,5 a 5% e de preferência aproximadamente 1% em peso da composição,

- a glicerina, se estiver presente, representa aproximadamente 1 a 10% ou aproximadamente 1 a 4% e de preferência aproximadamente 2,65% em peso da composição,

- a fosfatidilcolina, se estiver presente, representa aproximadamente 0,5 a 10% ou aproximadamente 0,5 a 2,5% e de preferência

aproximadamente 1,66 em peso da composição,

e pelo menos uma das substâncias acima está presente na composição.

De modo particular, a composição compreende uma relação ponderal segunda substância / primeira substância que varia de 20 a 100, em particular de 30 a 80, e mesmo de 40 a 70.

Na composição nasal da presente invenção, e como terceira substância ou combinação de substâncias, os carragenanos representam aproximadamente 0,5 a 2% e de preferência aproximadamente 1% da composição.

A composição pode compreender uma relação ponderal terceira substância / primeira substância que varia de 1 a 50, em particular de 2 a 20, e mesmo de 5 a 15.

A composição pode compreender uma relação ponderal segunda substância / terceira substância que varia de 1 a 50, e em particular de 2 a 20, e mesmo de 3 a 10.

A presente invenção trata também da associação da composição nasal acima com uma composição bucal que se apresenta na forma de um spray bucal. Assim, a presente invenção trata de um método para tratar ou prevenir os roncos de um sujeito que consiste no fato do referido sujeito receber uma associação de uma composição nasal acima com uma composição bucal que se apresenta na forma de um spray bucal.

Assim, a presente invenção trata do uso da composição nasal tal como definida anteriormente para o tratamento ou a prevenção dos roncos em um sujeito, mais particularmente em um roncador intenso, sendo que a referida composição nasal é recebida pelo referido sujeito em associação com uma composição bucal contra o ronco.

A composição bucal compreende pelo menos uma substância

lubrificante e pelo menos uma substância bioadesiva apta a fazer com que a referida substância lubrificante adira às células mucociliares situadas na faringe. A substância bioadesiva é escolhida no grupo que compreende: polissacarídeos, derivados da celulose, derivados acrílicos ou derivados de proteínas. De preferência, a substância bioadesiva é um polissacarídeo que pertence à família dos carragenanos.

A composição bucal contém de 0,5 a 20% aproximadamente de substância bioadesiva, e em particular de carragenanos. Essa composição contém de 1 a 5% aproximadamente e, de preferência, de 1,5 a 3% aproximadamente de substância bioadesiva, e em particular de carragenanos. Ela pode também conter de 5 a 20% aproximadamente, e de 10 a 15% aproximadamente, de substância bioadesiva, e em particular de carragenanos.

Na composição bucal, a substância lubrificante é um agente tensoativo que apresenta uma parte polar e uma parte hidrófoba. A parte polar do agente tensoativo é escolhida no grupo que compreende: glicose, sucrose, lactose, glicerol, xilose, peptídeos, ácidos aminados, nucleotídeos. A parte hidrófoba é escolhida no grupo que compreende: ácidos graxos, um álcool graxo, uma amina graxa, ésteres, glicerídeos, fosfolipídios. A parte hidrófoba é constituída de fosfolipídios, por exemplo de fosfatilcolina.

Essa composição bucal contém de 0,5 a 20% aproximadamente de substância lubrificante, e em particular de fosfatidilcolina. Ela pode conter de preferência de 2 a 10% aproximadamente de substância lubrificante, e em particular de fosfatidilcolina.

Essa composição bucal compreende ainda um ou mais agente(s) antiinflamatório(s) e/ou tônico(s) das mucosas e dos tecidos da faringe.

O agente tônico das mucosas e dos tecidos da faringe é o cinórrodo. A composição bucal contém entre 0,01 e 5% de agente tônico, e em particular de cinórrodo.

A composição bucal se apresenta na forma de um aerossol e mais particularmente de uma espuma.

Uma composição bucal preferida contém:

- de 1 a 5% aproximadamente, e de preferência 3% aproximadamente de carragenano;
- de 1 a 10% aproximadamente, de preferência 5% aproximadamente de fosfatidilcolina;
- de 0,01 a 5% aproximadamente, e de preferência 2% aproximadamente, de cinórrodo.

10 A composição ou spray bucal permite lubrificar as paredes da faringe (úvula) e aumentar a tonicidade das estruturas musculares lisas durante a noite graças à ação bioadesiva dos carragenanos. O spray nasal permite reduzir a congestão nasal, diminuir a inflamação crônica e lubrificar as paredes para facilitar a passagem dos fluxos de ar durante a inspiração e a expiração.

15 Os trabalhos de pesquisa realizados pela Depositante lhe permitiram demonstrar uma sinergia entre carragenanos e glicerina. De fato, as propriedades de bioadesão dos carragenanos são significativamente aumentadas pela glicerina.

A presente invenção propõe a utilização tanto na composição nasal como na composição bucal de dois agentes importantes que são os carragenanos e a glicerina. Os carragenanos são utilizados por suas propriedades de bioadesão. A glicerina permite emulsificar e assim dispersar a fosfatidilglicolina que é um agente lubrificante de caráter lipófilo na composição final de caráter hidrófilo

25 Os carragenanos apresentam propriedades de bioadesão. A glicerina, em compensação, não apresenta nenhuma propriedade de bioadesão. A glicerina é um agente que é encontrado em um grande número de preparações farmacêuticas. Esse agente texturizante não é descrito na

literatura como um agente bioadesivo. A glicerina provoca na composição um aumento moderado da viscosidade.

Ora, de modo surpreendente, a Depositante, graças a diversas experimentações, descobriu que a glicerina aumentava fortemente a bioadesão dos carragenanos. De fato, a glicerina aumenta os fatores de bioadesividade da preparação mesmo quando esses últimos são corrigidos da influência da viscosidade. Assim, em presença de glicerina, o fator corrigido de aptidão à adesão é multiplicado por 200 e o fator de bioadesividade é aumentado em 100%. Como foi mencionado anteriormente, a glicerina não apresenta propriedades de bioadesão. No entanto, essas experimentações demonstram que ela desempenha um papel de sinergia com os carragenanos a fim de aumentar fortemente as propriedades bioadesivas desses carragenanos.

Essa propriedade se aplica também a outros agentes bioadesivos quaisquer que sejam, e em particular agentes tais como os carbopóis e os outros derivados da celulose. De fato, os carragenanos apresentam diversos grupos que facilitam a formação de ligações hidrogênicas em presença de água ou de moléculas que possuem grupos hidrófilos. Esses grupos são hidroxilas (-OH) presentes nas moléculas de galactose, unidade de base do polímero polissacarídeo que são os carragenanos. Essas propriedades estruturais apresentam semelhanças com diversos outros compostos bioadesivos tais como, por exemplo, os carbopóis. Os carbopóis são polímeros reticulados do ácido acrílico. Ao estudar as semelhanças entre carragenanos e carbopóis, é possível concluir que essas substâncias e esses derivados aumentarão as propriedades de bioadesão dos carragenanos.

A presente invenção trata, portanto, ainda de um pack ou um estojo, ou ainda um conjunto(kit), que compreende as duas composições anteriores de modo a associar sob uma forma qualquer os dos modos de ação combinados, bem como uma bula de modo a oferecer o sujeito que sofre de

ronco um tratamento baseado em sua ação conjugada que permite combater, simultaneamente as duas causas do ruído provocado pelos roncadores intensos. Os dois produtos que compõem esse estojo ou esse pack podem ser usados em uma ordem precisa ou, pelo contrário, de modo não ordenado.

5 As composições que compõem esse pack podem ser condicionadas em um recipiente que compreende diversos compartimentos, ou em recipientes separados. Os recipientes podem ser condicionados em uma única embalagem. O pack pode se apresentar na forma de dois produtos, de um mix ou de uma oferta conjugada. Assim, entende-se por pack qualquer
10 condicionamento, em que as duas composições estão associadas, constituído de papelão, papel, plástico transparente de cor, eventualmente de cor, tamanho, e mesmo de matéria, diferentes, etc.

Essa combinação de composições permite pela primeira vez tratar as interações entre as modificações fisiológicas nasais e faríngeas que causam
15 o ronco nos roncadores intensos. De fato, há uma ocorrência de “vários círculos viciosos” que se instalam progressivamente, reforçada por episódios de obstrução das vias respiratórias superiores que provocam modificações dos fluxos de ar. Somente a combinação das soluções técnicas conferidas pela presente invenção permite agir simultaneamente sobre as causas do ronco a
20 fim de diminuir significativamente, e até eliminar, o ruído dos roncos nos roncadores intensos.

Na presente invenção, salvo indicações contrárias, as porcentagens são porcentagens em peso em relação ao peso total da composição.

25 Outras características da presente invenção aparecerão nos exemplos de composições nasais e bucais dados a seguir.

COMPOSIÇÃO NASAL RONCADORES INTENSOS (SPRAY NASAL): QUANTIDADE

SUFICIENTE PARA ...]

Ingredientes	Dosagem no produto final	Faixa
Carragenanos	1%	0,1 – 10%
Fosfatidilcolina	1,66%	0,5 – 10 %
Água do mar	1%	0,1 – 10%
Ruscus (extrato de <i>Ruscus aculeatus</i>)	0,5%	0,01 – 5%
Rutina	0,15%	0,01 – 5%
Glicerina	2,65%	1 – 10%
Aditivos, conservantes e aromas	/	/
Água	qsp 100%	qsp 100%

COMPOSIÇÃO BUCAL RONCADORES INTENSOS (SPRAY PARA A GARGANTA):

QUANTIDADE SUFICIENTE PARA ...]

Ingredientes	Dosagem no produto final	Faixas
Carragenanos	3%	1 – 20%
Fosfatidilcolina	5%	1 – 10%
Rainha dos prados (extrato de <i>Filipendula ulmaria</i>)	3%	1 – 5%
Cinórrodo (extrato de <i>Rosa canina</i>)	0,3%	0,01 – 5%
Glicerina	8%	1 – 20%
Aditivos, conservantes e aromas	/	/
Água	qsp 100%	qsp 100%

Outras vantagens e características da presente invenção aparecerão nos exemplos a seguir nos quais será feita referência às figuras anexas nas quais;

- a figura 1 representa as curvas das gravações e curva de referência das pessoas roncadores que não usam nenhum produto,

- a figura 2 representa as curvas das gravações e curva de referência das pessoas roncadoras que tomam Silence Garganta,

- a figura 3 representa as curvas das gravações e curva de referência das pessoas roncadoras que tomam Silence Roncadores Intensos,

5 - a figura 4 representa as curvas das gravações e curva de referência das pessoas roncadoras,

- a figura 5 representa a diminuição da duração dos roncos em função do uso ou não do produto.

I – DESCRIÇÃO DAS COMPOSIÇÕES

10 Foram usadas as seguintes composições nas experiências relatadas a seguir.

- Silence Roncadores Intensos spray bucal: Agentes lubrificantes (entre os quais a fosfatidilglicerina), agentes bioadesivos e que reforçam a bioadesão (carragenanos e glicerina), agentes tonificantes das mucosas, excipientes tecnológicos.

15 - Silence Roncadores Intensos spray nasal: Agentes que favorecem a passagem do ar (lubrificante, vasoconstritor, descongestionante), agentes bioadesivos e que reforçam a bioadesão (carragenanos e glicerina), excipientes tecnológicos.

20 - DouceNuit spray bucal: Agentes lubrificantes, excipientes tecnológicos.

II – METODOLOGIA

1) Estudo de ruído de fundo de um quarto. O objetivo consistia em ter uma referência que permitisse avaliar o nível sonoro de um quarto ocupado por um casal de não roncadores e considerar esse ruído como ruído de fundo, ou seja, um ruído inerente à respiração e aos movimentos das pessoas adormecidas. Deve-se observar que esse ruído de fundo é extremamente sensível ao meio ambiente, dependendo da situação do apartamento ou da

casa em meio urbano ou rural. Nessa pesquisa, um certo número de condições devia ser previamente observado, e em particular, uma situação do quarto “tranquilo”, um quarto protegido por vidros duplos, com porta fechada durante toda a noite. Além disso, o agrupamento das medidas pelo cálculo das médias
5 permite excluir as perturbações provocadas por influências temporárias (passagem de um carro na rua), que constituem uma elevação considerável em decibéis durante um período curto e intervêm conseqüentemente muito pouco no cálculo da média.

2) Estudo do ruído gerado pelo casal de um ou dois roncadores.

10 O objetivo consistia em avaliar o ruído gerado pelo roncador quando este não usa nenhum produto. O novo produto Silence devia permitir uma redução significativa do ruído em comparação com esse nível sonoro. Nesse caso preciso, as duas pessoas que compartilhavam o quarto tomavam ou não um dos produtos, de acordo com o protocolo operatório.

15 3) Estudo do ruído gerado por um casal de um ou dois roncadores que utilizam Silence Garganta. O objetivo consistia em avaliar os ganhos de nível de ruído obtidos pelo produto Silence Garganta.

4) Estudo do ruído gerado por um casal de um ou dos roncadores que utilizavam o produto Silence Garganta et Silence Roncadores Intensos. O
20 objetivo final consistia em medir os desempenhos obtidos pelos diferentes produtos e compará-los. O estudo analisou ainda um produto presente no mercado denominado DouceNuit. Esse produto é comercializado na forma de um spray bucal, de um spray nasal e de tirinhas para serem aplicadas sobre a língua.

25 As gravações foram realizadas durante toda a noite, de 23 horas às 5 horas da manhã. Apenas o período de 1 hora às 3 horas da manhã foi usado para a análise do som. O software do aparelho permite de fato constituir a partir de uma gravação um relatório de análise que compreende os seguintes

dados: média da gravação e mediana, período de ronco (> 55 dB), duração da gravação e duração de análise do intervalo, enfim, para cada nível de intensidade que variava de 99 dB a 36dB (por diminuição de 3 dB), a porcentagem do intervalo superior a esse valor de intensidade. Os produtos
5 utilizados foram Silence Garganta e Silence Roncadores Intensos.

III – RESULTADOS

As curvas apresentadas nas figuras anexas indicam na abscissa os diferentes níveis de medida (por exemplo, >45 dB, >48 dB) e a ordenada indica a porcentagem do intervalo medido para cada nível de medida. As
10 gravações mostram que a média de intensidade de nível sonoro de um cômodo que contém duas pessoas não roncadoras indica um valor compreendido entre 42 dB e 45dB. Em um casal de roncadores, a análise de acordo com a intensidade das diferentes noites gravadas permite estabelecer uma curva de referência. O objetivo dessa curva de referência é poder realizar uma
15 comparação com curvas similares durante o uso de Silence Garganta e de Silence Roncadores Intensos. A curva de referência é constituída a partir das médias dos valores considerados para cada nível de medida. A figura 1 apresenta as diferentes curvas de gravação bem como a curva de referência.

As curvas de gravação bem como a curva de referência das
20 pessoas roncadoras que tomam Silence Garganta e Silence Roncadores Intensos são apresentadas respectivamente nas figuras 2 e 3.

Os resultados obtidos pelo aparelho podem ser utilizados e permitem realizar curvas a partir dos levantamentos dos níveis de decibéis durante toda a noite e durante um intervalo de duas horas. Os levantamentos
25 foram realizados a uma frequência de 1.200 Hz. O intervalo de duas horas está compreendido entre 1 hora e 3 horas da manhã. As gravações mostram que a média de intensidade do nível sonoro de um cômodo que contém duas pessoas não roncadoras indica um valor compreendido entre 42 dB e 45 dB.

Esse valor é superior ao valor encontrado durante uma experimentação anterior (36 a 39 dB). Isso é explicado pela localização geográfica desse teste, pois o apartamento estava situado em meio urbano (mais barulhento que um meio rural), embora possuísse as condições exigidas previamente à experimentação (vidros duplos, ...). Deve-se também observar que com uma média de 45 dB para um ambiente de pessoas não roncadoras, fica-se no limite da audibilidade descrita pelas curvas de Fletcher e Munson. Esse valor condiciona as análises das curvas de gravação de pessoas que tomam ou não o produto. De modo a eliminar na análise os ruídos decorrentes do meio ambiente e das pessoas presentes no cômodo, estabeleceu-se escolher como limite inferior um nível de gravação de 48 dB. Além disso, as gravações mostram que além de 45 dB, não há mais gravação de sons. Assim, a faixa de análise é definida entre 75 e 48 dB. As três curvas de referência (nenhum produto – Silence Garganta – Silence Roncadores Intensos) foram colocadas na mesma curva (Figura 4).

Constata-se na Figura 4 que em um intervalo de duas horas (1 hora às 3 horas da manhã), os roncos (intensidade superior a 48 dB) em um casal de roncadores que não tomam nenhum produto correspondem a 12% do intervalo, ou seja, aproximadamente 15 minutos. Nas pessoas que usam Silence Garganta, a duração dos roncos não representa mais de 9% (10 minutos), ou seja uma diminuição de 30%. Finalmente, sempre em relação à curva de referência, em um casal que utiliza Silence Roncadores Intensos, essa duração diminui para 6% do intervalo, ou seja, 7 minutos. Nesse último caso, a diminuição é de 50%. Em relação a Silence Garganta, a diminuição é de 22%.

Esses resultados mostram a grande eficácia dos produtos Silence Garganta e Roncadores Intensos. Eles confirmam a necessidade de usar Silence Roncadores Intensos nas pessoas que apresentam roncos de origem

nasal e bucal e confirmam o aumento de eficácia pelo uso simultâneo dos dois produtos. De fato, sem tomar o produto, a duração dos roncos durante uma noite pode atingir em certas pessoas mais de 2 horas.

5 A figura 5 apresenta a diminuição da duração dos roncos em função do uso ou não do produto Silence Garganta ou Silence Roncadores Intenss, em relação à curva de referência (nenhum produto).

Os testes de Student mostram que Silence Gorge e Silence Roncadores Intensos apresentam uma diminuição da intensidade dos roncos estatisticamente significativa em relação à referência ($p < 0,05$).

REIVINDICAÇÕES

1. USO DE UMA COMPOSIÇÃO NASAL E DE UMA COMPOSIÇÃO BUCAL, para a preparação de uma composição combinada para uso simultâneo, seqüencial ou separado para o tratamento ou a
5 prevenção dos roncos em um sujeito, mais particularmente em um roncador intenso.

2. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato da composição nasal compreender:

- uma primeira substância ou combinação de substâncias que
10 asseguram uma ação descongestionante a fim de aumentar a abertura nasal por uma ação de tipo simpática sobre os músculos lisos, uma ação de vasoconstrição dos vasos sanguíneos e uma ação antiinflamatória local a fim de diminuir a secreção exagerada de muco e de substâncias vasodilatadoras;

- uma segunda substância ou combinação de substâncias que
15 asseguram a diminuição da resistência ao ar na válvula nasal e nos cornetos médios e inferiores pela formação de um "filme de deslizamento" e a lubrificação dos tecidos das vias nasais;

- uma terceira substância ou combinação de substâncias que
20 apresentam propriedades de bioadesividade e permitem manter no nível de seu sítio de atuação as primeira(s) e segunda(s) substâncias.

3. USO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato da primeira substância ou combinação de substâncias ser escolhida no grupo que compreende: um extrato de *Ruscus aculeatus* e a rutina.

4. USO, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado
25 pelo fato da segunda substância ou combinação de substâncias ser escolhida no grupo que compreende: a água do mar, a glicerina e a fosfatidilcolina.

5. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, caracterizado pelo fato da terceira substância ou combinação de substâncias

ser escolhida no grupo dos carragenanos.

6. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado pelo fato:

- do extrato de ruscus, se estiver presente, representar aproximadamente 0,01 a 5% e de preferência aproximadamente 0,50% em peso da composição,

- da rutina, se estiver presente, representar aproximadamente 0,01 a 0,5% e de preferência aproximadamente 0,15% em peso da composição,

sendo que pelo menos uma das substâncias acima está presente na composição.

7. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6, caracterizado pelo fato:

- da água do mar, se estiver presente, representar aproximadamente 0,1 a 10% e de preferência aproximadamente 1% em peso da composição,

- da glicerina, se estiver presente, representar aproximadamente 1 a 10% e de preferência aproximadamente 2,65% em peso da composição,

- da fosfatidilcolina, se estiver presente, representar aproximadamente 0,5 a 10% e de preferência aproximadamente 1,66% em peso da composição,

sendo que pelo menos uma das substâncias acima está presente na composição.

8. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 7, caracterizado pelo fato dos carragenanos representarem aproximadamente 0,1 a 10% e de preferência aproximadamente 1% da composição nasal.

9. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato se apresentar na forma de um spray nasal.

10. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato da composição bucal contra o ronco compreender pelo menos uma substância lubrificante e pelo menos uma substância bioadesiva apta a fazer aderir a referida substância lubrificante nas células mucociliares situadas na faringe.

11. USO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato da substância bioadesiva ser escolhida no grupo que compreende: polissacarídeos, derivados da celulose, derivados acrílicos ou derivados de proteínas.

12. USO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato da substância bioadesiva ser um polissacarídeo que pertence à família dos carragenanos.

13. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado pelo fato da composição bucal conter de 0,5 a 20% aproximadamente de substância bioadesiva, em particular de carragenanos.

14. USO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato da composição bucal conter de 1 a 5% aproximadamente, e de preferência de 1,5 a 3% aproximadamente, de substância bioadesiva, e em particular de carragenanos.

15. USO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato da composição bucal conter de 5 a 20% aproximadamente, e de preferência de 10 a 15% aproximadamente, de substância bioadesiva, e em particular de carragenanos.

16. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, caracterizado pelo fato da substância lubrificante ser um agente tensoativo que apresenta uma parte polar e uma parte hidrófoba.

17. USO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato da parte polar do agente tensoativo ser escolhido no grupo que

compreende: glicose, sucrose, lactose, glicerol, xilose, peptídeos, ácidos aminados, nucleotídeos.

18. USO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato da parte hidrófoba ser escolhida no grupo que compreende: ácidos graxos, um álcool graxo, uma amina graxa, ésteres, glicerídeos, fosfolipídios.

19. USO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato da parte hidrófoba ser constituída de fosfolipídios, por exemplo de fosfatidilcolina.

20. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 19, caracterizado pelo fato da composição bucal conter de 0,5 a 20% aproximadamente de substância lubrificante, e em particular de fosfatidilcolina.

21. USO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato da composição bucal conter de preferência de 2 a 10% aproximadamente de substância lubrificante, e em particular de fosfatidilcolina.

22. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 21, caracterizado pelo fato da composição bucal compreender ainda um ou mais agente(s) antiinflamatório(s) e/ou tônico(s) das mucosas e dos tecidos da faringe.

23. USO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato do agente tônico das mucosas e dos tecidos da faringe ser o cinórrodo.

24. USO, de acordo com a reivindicação 22 ou a reivindicação 23, caracterizado pelo fato da composição bucal conter entre 0,5 e 5% de agente tônico, e em particular de cinórrodo.

25. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 17, caracterizado pelo fato da composição bucal se apresentar na forma de uma espuma.

26. PACK, que compreende pelo menos uma composição nasal e pelo menos uma composição bucal, para o tratamento ou a prevenção

dos roncos em um sujeito, mais particularmente um roncador intenso, bem como uma bula.

27. PACK, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de compreender pelo menos uma composição nasal como definida em qualquer uma das reivindicações 2 a 9 e pelo menos uma composição bucal como definida em qualquer uma das reivindicações 10 a 25.

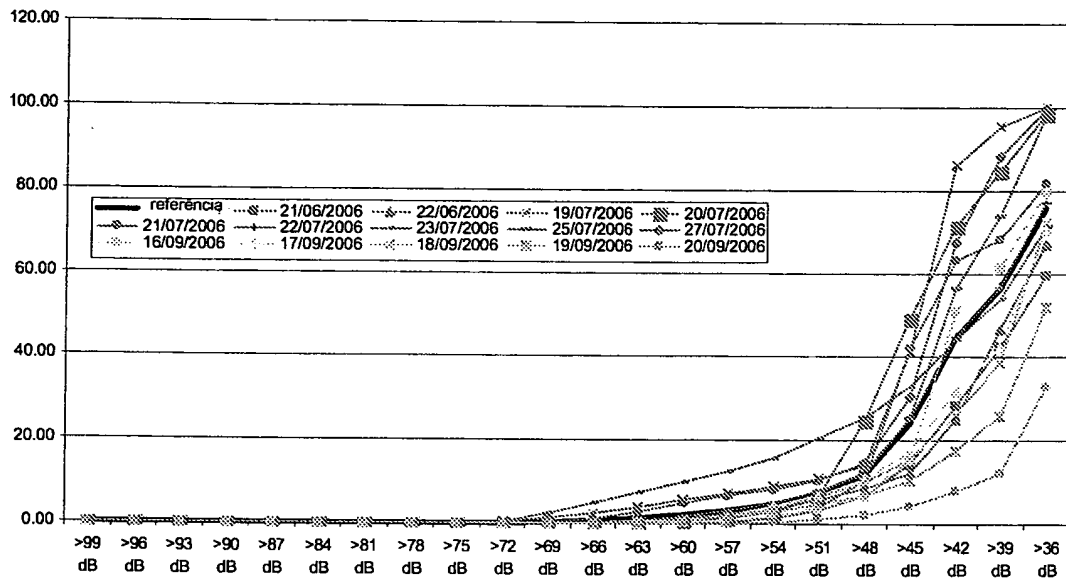


Fig. 1

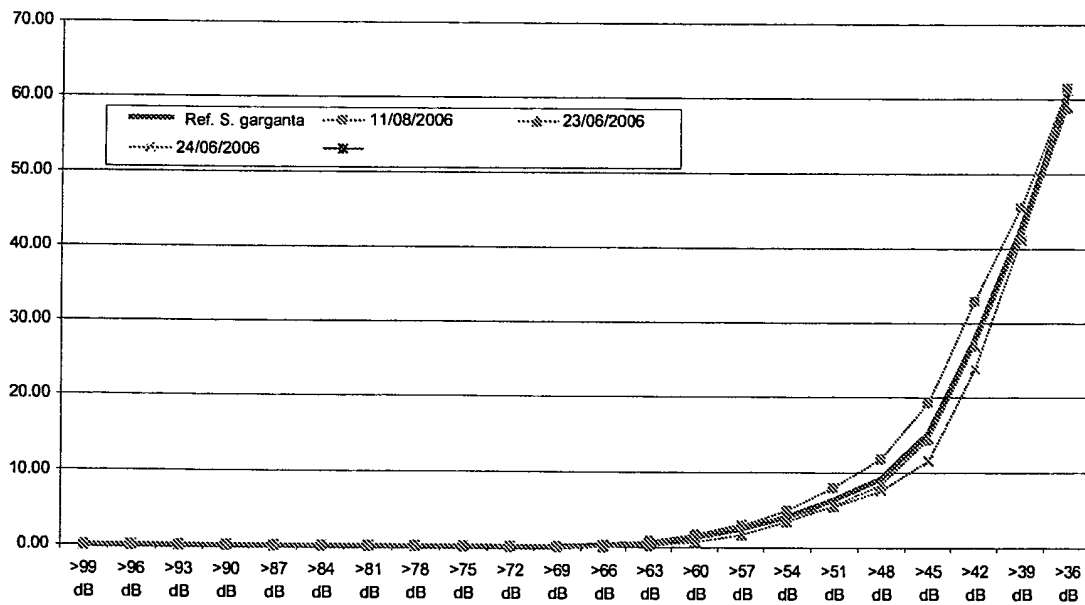


Fig. 2

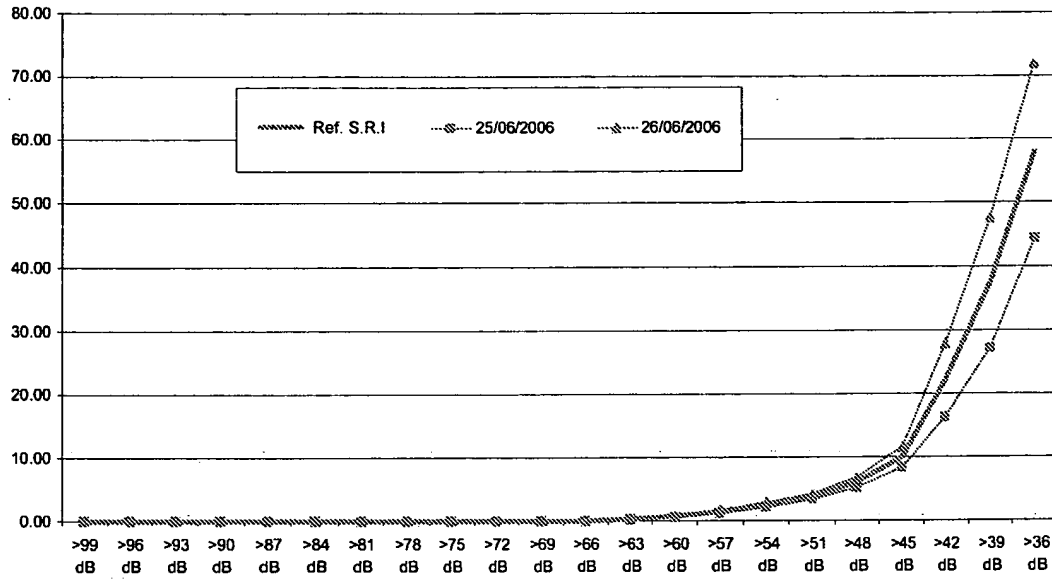


Fig. 3

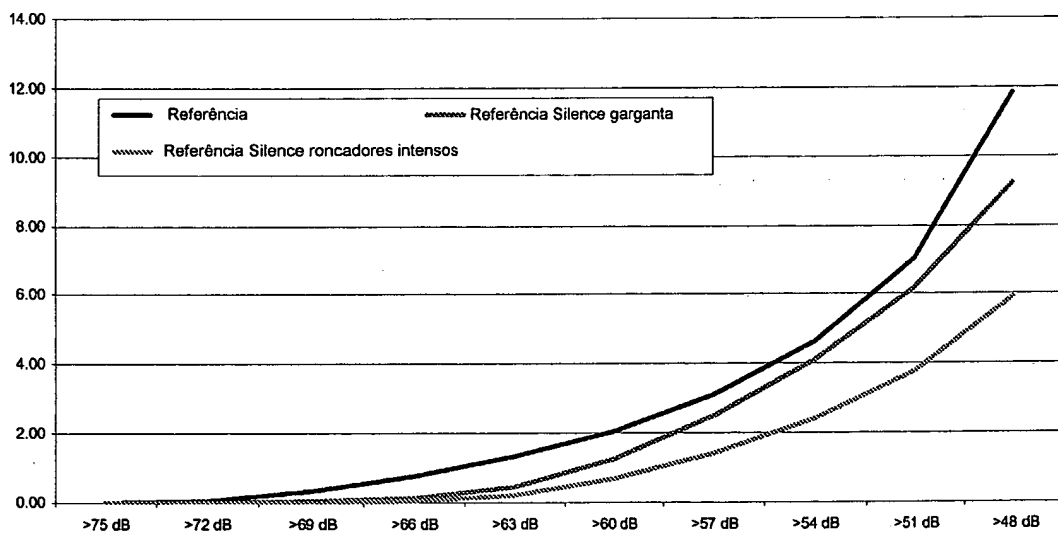
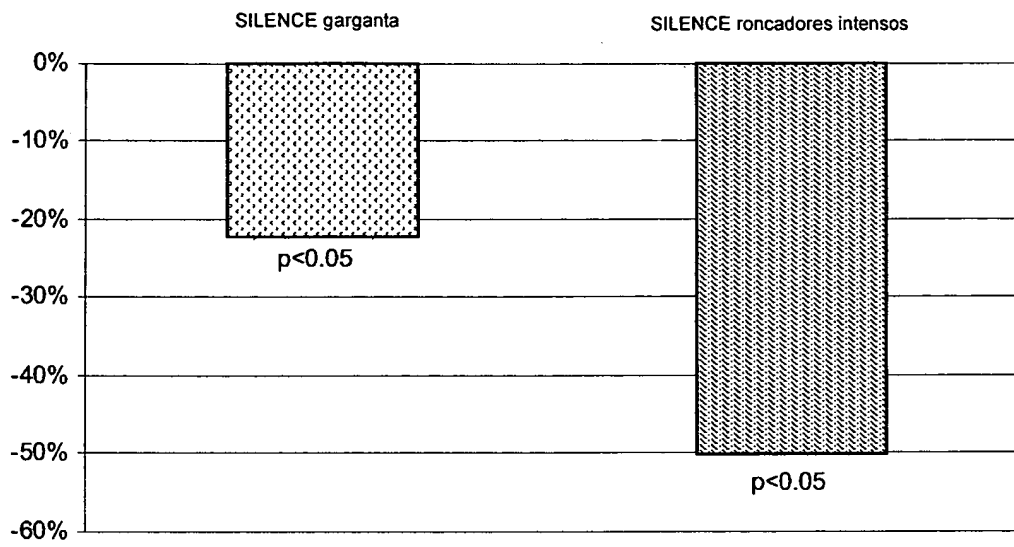


Fig. 4

**Fig. 5**

P10711253-10

RESUMO**“USO DE UMA COMPOSIÇÃO NASAL E DE UMA COMPOSIÇÃO BUCAL E
PACK”**

A presente invenção trata do uso de uma composição nasal e de
5 uma composição bucal para a preparação de uma composição combinada para
um uso simultâneo, seqüencial ou separado para o tratamento ou a prevenção
dos roncos em um sujeito, particularmente em um roncador intenso.