

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 29021 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 47/24; A61K 47/36; A61K 9/00**
(43) Date de publication : **01.11.2007**

(21) N° Dépôt : **29902**
(22) Date de Dépôt : **14.05.2007**
(30) Données de Priorité : **20.10.2004 FR 0411153**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2005/002444 05.10.2005**
(71) Demandeur(s) : **PERSEE MEDICA, 6, Parc des Fontenelles, Route de Fontenay F-78870 Bailly (FR)**
(72) Inventeur(s) : **ANTON, Jean-Christophe**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **COMPOSITION POUR LUTTER CONTRE LE RONFLEMENT**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION SE RAPPORTE À UNE COMPOSITION POUR LUTTER CONTRE LE RONFLEMENT , CARACTÉRISÉE EN CE QU'ELLE COMPREND AU MOINS UNE SUBSTANCE LUBRIFIANTE ET AU MOINS UNE SUBSTANCE BIOADHÉSIVE APTE À FAIRE ADHÉRER LADITE SUBSTANCE LUBRIFIANTE AUX CELLULES MUCOCILLIAIRES SITUÉES AU NIVEAU DU PHARYNX.

RESUME

La présente invention se rapporte à une composition pour lutter contre le ronflement , caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une substance lubrifiante et au moins une substance bioadhésive apte à faire adhérer ladite substance lubrifiante aux cellules mucocilliaires situées au niveau du pharynx.



COMPOSITION POUR LUTTER CONTRE LE RONFLEMENT

La présente invention se rapporte au domaine du traitement du ronflement, et plus particulièrement à une composition permettant de lutter contre le ronflement.

Le ronflement est un bruit dû au passage de l'air dans des voies aériennes rétrécies au niveau du pharynx. Il traduit la vibration du voile du palais et des parois du pharynx sous l'action du flux aérien anormalement turbulent.

En effet, l'air inspiratoire traverse, entre la cavité nasale et la trachée, toutes deux rigides et indéformables, un espace déformable, élastique et plus ou moins rétréci. Dans ce rétrécissement vont apparaître des modifications de débit et de pression qui vont conduire à une vibration du voile du palais lié au claquement de celui-ci contre les parois du pharynx (phénomènes de Venturi). Pour que la vibration se produise, il faut que successivement, et environ 30 fois par seconde, le voile mou touche la paroi postérieure du pharynx, qu'il en soit repoussé par un courant d'air venu du nez, puis qu'une force quelconque le ramène contre le palais. Dans le ronflement délibéré, cette force est la contraction volontaire. Dans le ronflement nocturne passif en position couchée, cette force est celle de la pesanteur, et quand elle s'applique sur un voile volumineux et long, celui-ci tend spontanément à se coller sur le pharynx.

A cause des réactions de défense provoquées par cette gêne inspiratoire, se crée alors un cercle vicieux comportant une majoration de l'effort inspiratoire sous l'effet de cette obstruction, destinée à lutter contre l'asphyxie que celui-ci entraîne, mais responsable à son tour d'une obstruction qui est d'autant plus rapide et plus importante que cet effort est puissant. Ce contrôle

volontaire étant impossible lors du sommeil, un ronflement à partir du moment où il s'installe ne peut que s'aggraver jusqu'à ce que l'éveil ou le semi éveil, redonnant du tonus aux muscles de l'oropharynx, supprime le rétrécissement et ses effets nocifs.

Outre le ronflement, l'effort respiratoire intense que le ronfleur doit effectuer provoque une irritation du voile contre la paroi du pharynx. C'est pourquoi le ronflement conduit à la formation d'un œdème de la luette qui s'installe de manière permanente (jour et nuit) au cours du temps.

L'apparition du ronflement est due à plusieurs facteurs indépendants les uns des autres, à savoir l'existence d'un voile trop long, un endormissement sur le dos et un rétrécissement du rhino-pharynx suite au relâchement des tissus et à l'œdème.

Le premier facteur responsable de l'apparition du ronflement est l'existence d'un voile trop long causée par une hypertrophie du voile : la luette s'allonge, les piliers postérieurs des amygdales s'épaississent et s'élargissent en deux demi rideaux prolongeant le voile vers le bas. Cette hypertrophie est liée à l'embonpoint qui infiltre de graisse les tissus, mais aussi à l'âge. Ce phénomène s'installe dès la quarantaine. Il reste en revanche exceptionnel avant cet âge, le ronflement étant dans ce cas lié à l'existence d'un voile naturellement très développé.

Le deuxième facteur responsable de l'apparition du ronflement est le décubitus dorsal (la position sur le dos du corps endormi). Cette position entraîne le voile détendu à reposer sur la paroi postérieure du pharynx. Dans cette position anatomique, le passage de l'air inspiratoire nasal peut facilement soulever le voile, le faire flotter et vibrer. A contrario, lorsque le dormeur

est couché sur le ventre, le voile tombe en avant de sorte que le risque de toucher la paroi postérieure ou même latérale du pharynx est supprimé ; ainsi dégagé, le voile laisse grand ouvert derrière lui le couloir aérien qui lui est postérieur, l'air passant facilement.

Le dernier élément responsable du ronflement concerne le rétrécissement de la cavité buccale. Ce rétrécissement est entraîné par l'obésité, l'obstruction nasale et le rétrognathisme.

L'obésité est particulièrement fréquente chez les ronfleurs. Elle provoque rapidement, même lorsqu'elle est légère, un rétrécissement de l'espace libre du pharynx. En effet, le sujet en surcharge pondérale ne développe pas seulement son embonpoint vers l'extérieur, mais aussi vers les espaces intérieurs naturellement libres, à savoir essentiellement la bouche, le cou et les régions entourant les voies respiratoires hautes. Le pharynx congestif du sujet en surcharge pondérale de la cinquantaine est très caractéristique, énorme et comblé, rouge et gonflé. L'alcool pris au dîner favorise également le ronflement en congestionnant toutes les muqueuses aéro-digestives supérieures, c'est-à-dire notamment celles du nez et du pharynx, et en provoquant un relâchement des tissus par ses propriétés anti-spasmodiques. Par un mécanisme analogue, le ronflement est aggravé par les somnifères. D'autres facteurs que l'obésité ou l'alcool peuvent également concourir à ce rétrécissement de l'espace pharyngé. Il peut s'agir par exemple de certaines hypertrophies pathologiques de la langue.

Le rétrognathisme est une brièveté de la mandibule qui, de manière plus ou moins importante, rétrécit le pharynx dans le sens antéro-postérieur, et favorise ainsi la vibration de la luette et des parties molles. En effet, lorsque la mâchoire inférieure est courte et que le menton est projeté en arrière, la langue dont les points d'attache

se trouvent ainsi repoussés en arrière, bascule et gêne plus facilement la respiration.

Le ronflement étant un phénomène physiologique
5 particulièrement perturbant pour l'entourage du ronfleur et de grande ampleur dans la population, depuis ces dernières années un certain nombre de produits ont été développés. Cependant, les produits développés et à ce
10 jour sur le marché ne sont pas totalement satisfaisants en terme de résultat sur le ronflement, mais également d'effets secondaires.

Tout d'abord, une majorité de ces produits sont délivrés par pulvérisation ou projection sur les muqueuses du pharynx et ont comme principal objectif la
15 lubrification de ces muqueuses. La lubrification est obtenue alors par la présence d'huiles alimentaires dans ces compositions. Or, cette technique présente deux inconvénients majeurs.

Le premier inconvénient se rapporte au risque de
20 passage au niveau des poumons de gouttelettes d'huiles responsables de pneumopathies huileuses qui représente un effet indésirable aux conséquences grave pour la santé.

Le second inconvénient concerne la durée d'action de ces produits. Le mélange est en effet pulvérisé sur la
25 couche de mucus, qui présente une vélocité intrinsèque et entraîne le produit vers l'estomac, en dehors de son site d'action. Le phénomène naturel de déglutition et de production de salive renforce ce phénomène d'élimination des huiles de leur site d'action. C'est la raison pour
30 laquelle ces produits ne sont satisfaisants que quelques minutes seulement en début de nuit, mais en aucun cas sur toute la durée de la nuit et plus particulièrement en milieu de nuit, lors du sommeil profond, et vers la fin de la nuit.

Ces observations sont confirmées par les résultats expérimentaux suivants.

Une spécialité sous forme de préparation liquide à base de liposomes ayant pour principale activité une action contre le ronflement a été testée. Cette préparation contient des huiles alimentaires (olive, tournesol...) encapsulées dans des liposomes à base de lécithine de soja. Cette préparation administrée lors du coucher a pour but de lubrifier l'arrière gorge pour faciliter le passage de l'air lors de la respiration en position horizontale. Un certain nombre d'essais in vitro ont été réalisés pour mettre en évidence la persistance ou non du produit au cours du temps sur une membrane biologique. La substance de référence choisie a été l'eau distillée, considérée comme non adhésive sur des supports physiques ou biologiques.

Trois types de tests ont été réalisés : la mesure d'étalement sur une membrane biologique, le test d'immersion dans la salive artificielle et le test de relargage. Le temps d'étalement est le temps que met un volume défini de liquide à parcourir 10 centimètres sur un plan incliné à 45°C. Le test d'immersion à la salive a pour but de mettre en évidence le temps de contact du produit avec la membrane biologique lorsqu'il est soumis à l'action de la salive. Enfin, le test de relargage a pour but de mettre en évidence le temps que met le produit à relarguer un traceur lorsqu'il est soumis à un « lessivage » permanent par la salive. Ces trois tests sont parfaitement décrits dans la littérature scientifique et sont des tests de référence lorsque l'on veut mesurer le maintien d'une solution sur son site d'action, dans des conditions expérimentales proches des conditions physiologiques de la muqueuse du pharynx.

Les résultats sont très clairs et évidents. Pour les trois tests, le produit à base de liposomes est

comparable dans ses temps d'écoulement à l'eau distillée, c'est-à-dire que le produit ne reste pas en place sur son site d'action. La mesure du temps de maintien du produit sur son site d'action dans les trois tests est inférieure
5 à la seconde. Ces résultats expérimentaux confirment les observations sur des ronfleurs. Le produit à base d'huiles alimentaires encapsulées dans des liposomes ne reste pas en place sur son site d'action, et ne peut ainsi prétendre à une quelconque efficacité concernant la lubrification
10 des parois du pharynx.

Enfin, aucun de ces produits ne traite les composantes inflammatoires, œdème et relâchement des tissus qui sont observées chez les gros ronfleurs et qui
15 sont inhérentes chez ces sujets.

La présente invention entend donc remédier aux inconvénients de l'art antérieur en proposant une combinaison d'actifs et de tout autre agent qui vont agir
20 au niveau des muqueuses du pharynx de façon à diminuer, voire supprimer, le bruit du ronflement de façon certaine et mesurable durant toute la durée du sommeil.

Pour ce faire, la présente invention a pour objet
25 de proposer une composition présentant des propriétés d'adhésion aux cellules mucocilliaires afin de limiter l'action d'élimination des actifs de la composition engendrée par la vitesse du mucus, et notamment de limiter l'élimination des actifs permettant la
30 lubrification des parois de la muqueuse du pharynx.

La présente invention a également pour objet de proposer une composition permettant de traiter les effets secondaires provoquée par le ronflement, ces effets secondaires contribuant à leur tour à l'augmentation du
35 ronflement. Il s'agit de l'inflammation et des œdèmes des

tissus du pharynx ainsi que du relâchement de la muqueuse du pharynx.

Pour ce faire, la présente invention est remarquable, dans son acception la plus large, en ce qu'elle comprend au moins une substance lubrifiante destinée à lubrifier les parois des muqueuses du pharynx et au moins une substance bioadhésive apte à faire adhérer ladite substance lubrifiante aux cellules mucocilliaires situées au niveau du pharynx.

De manière surprenante, les inventeurs ont constaté que les composés entrant dans la composition selon l'invention, présentent des modes d'action complémentaires offrant ainsi une synergie pour une action plus efficace.

Particulièrement les inventeurs ont mis en évidence la synergie s'opérant entre la substance lubrifiante et la substance bioadhésive pour une bioadhésivité plus efficace.

Par l'expression « substance bioadhésive », on entend une substance biologique ou synthétique apte à « coller » à une muqueuse.

Pour bien comprendre la synergie s'opérant entre la substance lubrifiante et la substance bioadhésive aux fins d'empêcher le ronflement, ce dernier étant en rapport avec les caractéristiques anatomiques et mécaniques du pharynx et du mucus, il va être rappelé dans ce qui suit les caractéristiques physique et physiologique du mucus.

Le mucus constitue une couche visqueuse superficielle des tissus du pharynx.

La fonction du mucus est de capter les particules inhalées par la respiration (poussières, virus, bactéries, champignons...), de permettre leur élimination vers l'estomac, de protéger la muqueuse des voies respiratoires contre les irritants ou la dessiccation. De plus, le mucus joue un rôle très important dans les mécanismes d'immunité locale. Le mucus, qui constitue la première barrière à

l'entrée dans l'organisme d'éléments étrangers est en renouvellement permanent afin d'éliminer le plus rapidement possible toutes les particules inhalées ou ingérées. Le renouvellement permanent du mucus est donc un
5 facteur d'élimination rapide des ingrédients délivrés dans le pharynx.

Le mucus est composé de deux couches, à savoir :

•Une couche visqueuse superficielle, qui capte les particules, formée à 60-70% de mucines (substances
10 insolubles diverses secrétées par cellules caliciformes et glandes sous-muqueuses) et à 30-40% de protéines (surtout des molécules impliquées dans l'immunité telles que transferrine, lysozyme, interféron, kalllicréine, immunoglobulines...) ;

15 •Une couche fluide profonde composée d'éléments hydrosolubles et formant un milieu aqueux permettant le battement des cils, qui propulsent la couche superficielle vers le pharynx.

Une des propriétés du mucus est la clairance
20 mucocilliaires, action combinée du mucus et des cils de la muqueuse respiratoire pour éliminer les particules étrangères. Cette action est la conséquence des cils. Ces cils baignent dans la couche fluide profonde, et comportent à leurs extrémités une petite structure
25 ressemblant à un crochet, qui s'implante dans la couche visqueuse superficielle du mucus pendant le mouvement. Les cils battent de façon synchrone, le mouvement se faisant rapidement à l'aller (vers le pharynx), et plus lentement au retour. Les cils battent à environ 1.000 coups/min, et
30 poussent le mucus vers le pharynx à une vitesse d'environ 5-20 mm/min.

Ainsi, les actifs d'un produit classique projeté sur le mucus parcourent en moyenne 1 cm par minute. Il faut donc en moyenne 15 minutes pour que la couche de

mucus contenant les actifs ait quitté son site d'action au niveau du pharynx et perde ainsi son efficacité.

Par la présence d'une substance favorisant la bioadhésion, non pas sur le mucus, mais sur les cellules mucocilliaires, de la substance lubrifiante, laquelle favorise le glissement du voile sur les parois du pharynx, l'efficacité de la composition contre le ronflement peut être obtenue, à la différence des produits de l'art antérieur, sur une longue période.

10

Afin de favoriser l'adhésion des actifs, et notamment de l'actif lubrifiant, la substance bioadhésive est choisie dans le groupe comprenant : des polysaccharides, des dérivés de la cellulose, des dérivés acryliques ou des dérivés de protéines, ou de tout autre agent connu à ce jour comme agent bioadhésif.

15

Afin de renforcer la propriété de bio-adhésion, la substance bioadhésive est avantageusement un polysaccharide (polymère naturel) appartenant à la famille des carraghénanes.

20

Les carraghénanes sont des polysaccharides qui constituent les parois cellulaires de divers algues rouges (Rhodophycées) appartenant aux familles des Gigartinaceae, Hypneaceae, Furcellariaceae et Polyideaceae. Ils comportent des longues chaînes galactanes, polyélectrolytes anioniques. Leur masse moléculaire peut être supérieure à 10^6 Daltons.

25

Ces polymères linéaires, formés par des motifs disaccharides [AB], sont composés par deux unités D-galactoses liées alternativement par des liaisons (1 → 3) et (1 → 4). Ce sont des polysaccharides très sulfatés (20-50%) et les résidus galactoses peuvent être sous forme 3,6-anhydro.

30

La fonction sulfate des carraghénanes est une fonction particulièrement réactive qui donne naissance à des complexes. Les carraghénanes réagissent entre autre avec des protéines, conférant auxdites protéines des propriétés bio-adhésives. Ainsi, les carraghénanes se combinent avec les protéines contenues dans les muqueuses du pharynx.

Plus précisément, la propriété de bioadhésion est générée par une interaction entre les polysaccharides et le mucus recouvrant les muqueuses du pharynx. En effet, de part, leur nature chimique (polymères de haut poids moléculaires), les polysaccharides sont avides d'eau. Au contact du mucus, lequel est hautement hydraté et présente une certaine viscosité due à la présence de la mucine, les polysaccharides gonflent rapidement avec création de liaisons hydrogènes entre les groupements hydrophiles du polymère et ceux de la mucine. Cette propriété de bioadhésion est alors renforcée par la formation de liaisons supplémentaires du fait de la fonction sulfate des carraghénanes. En effet, les groupements sulfates des carraghénanes, particulièrement réactifs, donnent naissance à des réactions de complexation entre les groupements sulfates du polysaccharide et les atomes d'azote de la mucine, formant ainsi des liaisons supplémentaires aux liaisons hydrogène, dites liaisons de complexation.

Préférentiellement, on utilise dans l'invention des lambda- et iota-carraghénanes.

L'avantage des carraghénanes est donc de permettre aux actifs contenus dans la composition anti-ronflement, et notamment à la substance lubrifiante, de rester sur leur site d'action pendant un long moment (durée supérieure ou égale à 8 heures).

Concernant la lubrification des parois des muqueuses du pharynx, celle-ci est idéalement assurée au moyen d'un agent tensioactif, ou de tout autre agent ou combinaison d'agents lubrifiants connue à ce jour.

5 Les tensioactifs ou agents de surface sont des molécules d'origine naturelle ou synthétique possédant d'une part une chaîne à caractère lipophile (ou partie hydrophobe) et d'autre part un groupement à caractère hydrophile (partie polaire). Ces composés sont dits
10 amphiphiles.

Avantageusement, la partie polaire de l'agent tensioactif est choisie dans le groupe comprenant du glucose, du sucrose, du lactose, du glycérol, du xylose, des peptides, des acides aminés, des nucléotides, la
15 partie hydrophobe étant choisie dans le groupe comprenant des acides gras, un alcool gras, une amine grasse, des esters, des glycérides, des phospholipides.

Dans un mode de réalisation préférée de l'invention, la partie hydrophobe est constituée de
20 phosphatidylcholine qui fait partie de la famille des phospholipides qui sont des composés majeurs des membranes entourant les cellules. Comme elle contribue au maintien de l'intégrité de ces membranes et à leur « réparation », elle joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement de
25 l'organisme. Par ailleurs, la phosphatidylcholine est un composant majeur de la bile et joue un rôle dans le métabolisme des gras.

Selon un mode de réalisation avantageux de
30 l'invention, la composition comprend en outre un ou plusieurs agent(s) anti-inflammatoire(s) et/ou tonique(s) des muqueuses et des tissus.

L'incorporation de ces actifs dans la substance bioadhésive sera avantageusement favorisée par les

propriétés émulsifiantes de la substance lubrifiante choisie, et notamment de la phosphatidylcholine.

Afin de diminuer l'inflammation et l'œdème des tissus du pharynx, l'agent anti-inflammatoire choisi est
5 avantageusement un extrait de *Filipendula ulmaria*, et de préférence un extrait de sommités fleuries de *Filipendula ulmaria* lesquelles renferment un ensemble de composants dont des flavonoïdes et autres hétérosides phénoliques.

Afin d'augmenter la tonicité de la muqueuse et des
10 tissus du pharynx, sont utilisés préférentiellement des extraits de plantes riches en tannins de sorte à conférer des propriétés d'astringence sur les muqueuses et les tissus du pharynx. Parmi ces plantes, l'agent tonique choisi est avantageusement du cynorrhodon. Le cynorrhodon
15 est un fruit allongé d'un arbrisseau dénommé Rosa canina (églantier).

Il est bien entendu évident que les extraits choisis en tant qu'agents anti-inflammatoires et toniques, et mentionnés ci-dessus, sont donnés à titre d'exemple. Il
20 pourra en effet être employé dans la composition objet de la présente invention tout autre agent permettant de diminuer l'inflammation et l'œdème et/ou d'augmenter la tonicité de la muqueuse et des tissus du pharynx.

Ainsi, la composition selon l'invention comprend
25 des actifs choisis ayant des propriétés de lubrification des muqueuses du pharynx sur une longue période, associées à un renforcement de la tonicité des muqueuses et à une action anti-inflammatoire.

30 Il est bien entendu évident que les substances choisies seront des substances à caractère hypoallergénique.

Par ailleurs, ladite composition comprendra
35 avantageusement un excipient ou présentera une formulation

générale, adapté au mode d'administration envisagé. À titre préférentiel, la composition selon l'invention se présente sous la forme d'une mousse délivrée par voie buccale. Une mousse peut s'obtenir par dispersion d'un gaz dans un faible volume de liquide provoquant l'apparition de bulles dont la taille peut varier entre 50 µm et plusieurs millimètres.

La mousse constitue en effet, au regard des compositions classiquement administrées sous forme liquide, une forme galénique spécifique adaptée pour une imprégnation optimale des muqueuses.

En effet, la mousse possède des propriétés d'étalement sur les muqueuses supérieures à la forme liquide qui a tendance, dès sa projection dans la bouche, à couler au fond de la gorge.

Du fait même de sa structure, la mousse permet d'augmenter considérablement la surface de contact entre deux surfaces incompatibles. En effet, une des difficultés rencontrées dans la conception d'une formulation liquide à disperser sur une membrane biologique est souvent l'incompatibilité entre les deux surfaces. Dans le cas précis des tissus du pharynx, ceux-ci sont recouverts d'une couche de mucine présentant des propriétés hydrophobes. La mucine est une protéine qui assure une fonction structurale de protection dans les voies aériennes et digestives principalement. Or, les carraghénanes pour interagir avec la mucine et les cellules épithéliales doivent être placés en solution aqueuse, incompatible physiquement avec la couche de mucine. La forme mousse présente ainsi l'avantage de permettre un contact entre les carraghénanes de la solution et les cellules épithéliales, permettant ainsi que renforcer la bioadhésion. Des tests montrent ainsi dans plusieurs expériences que la forme mousse présente un pouvoir bioadhésif supérieur à la forme liquide délivrée

en mêmes quantités. Par ailleurs, des tests ont montré que la forme mousse "tapisse" mieux les muqueuses de la gorge et du pharynx. Ces mêmes tests montrent également que le temps de contact entre la mousse et les muqueuses est
5 supérieur à celui d'une forme liquide.

Un autre avantage est un maintien plus long dans le temps de la structure de la mousse grâce par exemple à certaines molécules contenues dans les extraits de plantes associés à la formulation du produit. Certains types de
10 molécules contenues dans les extraits de plantes utilisés dans la formulation (extraits de *Filipendula Ulmaria* et de *Rosa canina*) favoriseraient la stabilité dans le temps de la forme mousse par des phénomènes d'interactions physico-chimiques. Ainsi, une forme mousse serait plus stable dans
15 le temps grâce à l'action de composés de type flavonoïdes. Cette stabilité dans le temps vient renforcer la propriété énumérée ci-dessus en permettant un temps de contact plus long entre la solution et les cellules épithéliales des muqueuses du pharynx.

20

Enfin, la forme mousse présente un autre avantage qui est de ne pas diffuser de gouttelettes dans les voies respiratoires, comme c'est le cas dans les formes classiques de spray pulvérisant des liquides. Ces
25 gouttelettes sont en effet responsables de dommages au niveau des poumons et des bronches. Ainsi, avec des préparations huileuses dispersées sous forme de spray, on a constaté l'apparition de pneumopathies huileuses aux conséquences très dommageables pour la santé des
30 individus. Les pneumopathies huileuses sont des pneumopathies diffuses, pausé, symptomatiques, avec aspects radio-nodulaires, prédominant aux bases ou des pneumopathies localisées pseudo-tumorales ou granulome huileux. Le pronostic est grave et l'évolution
35 irréversible. Par une pulvérisation de mousse, on évite

ainsi tout risque de passage de solution au niveau des voies respiratoires.

Par ailleurs, la mousse diffusée est considérée
5 par bon nombre de patients comme plus acceptable et plus facile à utiliser par rapport à une forme liquide. Or dans le domaine du ronflement où un traitement quotidien est nécessaire, l'acceptabilité pour les patients de ce type de traitement est un facteur très important de
10 l'observance et donc du succès clinique.

La mousse constitue donc une forme galénique préférée de la composition anti-ronflement selon l'invention. Cependant, il est bien entendu évident que la composition anti-ronflement ne se limite en aucune manière
15 à cette forme galénique spécifique.

La composition pourra notamment se présenter sous forme solide telle que sous forme de comprimés, pastilles, pâte à mâcher ou à délitement ou tout autre forme solide à délitement instantané.

Bien qu'il s'agisse d'une forme moins avantageuse
20 comme précisé plus haut, la composition pourra également se présenter sous forme liquide comme par exemple sous forme de gel, de pâte, de dentifrices, de solutions pour la bouche, etc.

25 Le pourcentage en poids de chacun des actifs présents dans la composition anti-ronflement objet de l'invention est le suivant :

- 30 - substance bioadhésive : de 0,5 à 20% environ,
- substance lubrifiante : de 0,5 à 20% environ,
- agent anti-inflammatoire : de 0,5 à 8% environ,
- agent tonique : de 0,5 à 8% environ.

Il est à noter que, selon la forme dans laquelle la composition est délivrée, le pourcentage en poids de la
35 substance bioadhésive différera. En effet, dans le cas où

la composition se présente sous forme de mousse, elle comprendra environ de 1 à 5% de substance bioadhésive. Dans le cas où la composition se présente sous la forme solide, elle comprendra environ de 5 à 20% de substance bioadhésive.

Ci-dessous est donné à titre d'exemple la formulation d'une composition selon l'invention se présentant sous forme de mousse.

10	Carraghénanes	de 1 à 5% environ <i>de préférence 3%</i>
	Phosphatidylcholine	de 1 à 10% environ <i>de préférence 5%</i>
	Reine des près (extraits)	de 1 à 5% environ <i>de préférence 3%</i>
15	Cynorrhodon	de 1 à 5% environ <i>de préférence de 2%</i>
	Excipients : édulcorants, arômes, conservateurs, eau	

20 La composition selon l'invention (Préparation Bioadhésive) a été étudiée expérimentalement afin de vérifier ses propriétés de bioadhésion et de les comparer à une substance de référence non bioadhésive (eau distillée) et une préparation commercialisée (Préparation

25 Liposomes) à base de liposomes. Les mesures qui ont été réalisées sont le temps d'écoulement sur une membrane biologique et le test d'immersion à la salive artificielle.

30 Le temps d'étalement est le temps que met un volume défini de liquide à parcourir 10 cm sur un plan incliné à 45°C. Ce test a été réalisé à 3 niveaux :

- sur une plaque inox de 20 cm², membrane non biologique.

- sur une plaque inox de 20 cm² recouverte d'une membrane de cellulose, membrane biologique.

- sur une plaque inox de 20 cm² recouverte d'une membrane de cellulose elle-même imprégnée par une solution à 5% de mucine.

Pour cette étude, un dépôt de 0,5 ml a été réalisé à 0,5 cm du bord supérieur de la plaque, le dépôt étant fait en position horizontale. A 5 cm du bord supérieur de la plaque est matérialisée la ligne de déclenchement du chronomètre lorsque le liquide la franchit après avoir incliné la plaque à 45°C. De même, à 5 cm du bord inférieur de la plaque est matérialisé la ligne d'arrêt du chronomètre lorsque le liquide franchit cette dernière. Les temps mesurés sont les suivants :

15

	Support inox	Inox + membrane	Inox + membrane + mucine
Eau distillée	< 1''	< 1''	< 1''
Préparation Liposomes	< 1''	< 1''	< 1''
Préparation Bioadhésive	1'20 +/- 3''	3,27 +/- 10''	7,08 +/- 27''

Ce tableau montre que la Préparation Liposome se comporte comme l'eau distillée, que ce soit sur de l'inox ou sur membrane biologique pure ou additionnée de mucine. Au contraire, la Préparation Bioadhésive montre clairement des propriétés de bioadhésion, notamment sur le test utilisant de la mucine qui simule la muqueuse buccale et du pharynx.

Le test d'immersion dans la salive artificielle a pour but de mettre en évidence le temps de contact du produit avec la membrane biologique lorsqu'il est soumis à l'action de la salive. Comme précédemment, le produit est déposé à la surface de la membrane biologique recouverte

de mucine. Après étalement sur la distance de 10 cm, l'ensemble plaque/membrane biologique/produit, est plongé à la verticale dans un récipient contenant 2 litres de salive artificielle. Le temps que le produit persiste à la surface de la membrane est déterminé à l'aide d'un chronomètre. Les temps mesurés sont les suivants :

Eau distillée	< 1''
Préparation Liposomes	< 1''
Préparation Bioadhésive	64'

En raison de la non adhésion de la Préparation Liposomes sur la membrane biologique recouverte de mucine, le temps d'immersion du produit dans la salive artificielle s'est révélé négatif (< 1''). Il y a une absence totale d'adhésion en présence de salive. Au contraire, pour la Préparation Bioadhésive, celle-ci montre d'excellentes propriétés de bioadhésion.

En modifiant le mode d'étalement du produit sur la plaque, il n'a pas été possible de déterminer un temps d'immersion de la Préparation Liposomes dans la salive, étant donné que le produit est immédiatement dispersé dans la salive artificielle. Au contraire, en plaçant la plaque en mode incliné à 45°, la Préparation Bioadhésive montre des propriétés d'adhésion supérieures à 48 heures.

La composition selon l'invention a été étudiée expérimentalement afin de vérifier la synergie s'opérant entre la substance lubrifiante et la substance bioadhésive sur ses propriétés de bioadhésion. L'étude réalisée est la mesure du temps d'étalement défini précédemment, en utilisant différentes concentrations d'un mélange de glycerol et d'eau à 3% (S2) comme substance lubrifiante pour une concentration donnée de carraghénanes (S1) comme substance bioadhésive.

Ce test a été réalisé sur une plaque inox de 20 cm² recouverte d'une membrane de cellulose elle-même imprégnée par une solution à 5% de mucine.

Pour cette étude, un dépôt de 0,5 ml a été réalisé à 0,5 cm du bord supérieur de la plaque, le dépôt étant fait en position horizontale. À 5 cm du bord supérieur de la plaque est matérialisée la ligne de déclenchement du chronomètre lorsque le liquide la franchit après avoir incliné la plaque à 45°C. De même, à 5 cm du bord inférieur de la plaque est matérialisée la ligne d'arrêt du chronomètre lorsque le liquide franchit cette dernière. Les résultats sont les suivants :

	Temps d'écoulement (en min)	Rapport temps d'écoulement / concentration en S2
Solution de carraghénanes à 2% (S1)	0.83	/
S1 + S2 (mélange de glycerol et d'eau à 3%) à 7.5%	14	1.9
S1 + S2 à 10%	18.6	1.9
S1 + S2 à 16%	70	4.4

Le rapport entre le temps d'écoulement et la concentration en S2 montre une constance (1.9) pour des concentrations de S2 jusqu'à 10%, puis une augmentation sensible pour des concentrations de l'ordre de 16%. Ceci montre clairement que pour une solution donnée contenant 2% de carraghénanes, l'addition de glycerol augmente de manière exponentielle le temps d'écoulement, qui est une mesure de la bioadhésivité du mélange final.

Ce tableau montre clairement l'effet potentialisateur du glycerol sur la bioadhésivité des carraghénanes.

L'invention est décrite dans ce qui précède à titre d'exemple. Il est entendu que l'homme du métier est à même de réaliser différentes variantes de l'invention
5 sans pour autant sortir du cadre du brevet.

REVENDICATIONS

1. Composition pour lutter contre le ronflement, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins
5 une substance lubrifiante et au moins une substance bioadhésive apte à faire adhérer ladite substance lubrifiante aux cellules mucocilliaires situées au niveau du pharynx.

10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance bioadhésive est choisie dans le groupe comprenant : des polysaccharides, des dérivés de la cellulose, des dérivés acryliques ou des dérivés de protéines.

15 3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que la substance bioadhésive est un polysaccharide appartenant à la famille des carraghénanes.

20 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,5 à 20% environ de substance bioadhésive, et en particulier de carraghénanes.

25 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle contient de 1 à 5% environ, et de préférence de 1,5 à 3% environ, de substance bioadhésive, et en particulier de carraghénanes.

30 6. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle contient de 5 à 20% environ, et de 10 à 15% environ, de substance bioadhésive, et en particulier de carraghénanes.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la substance lubrifiante est un agent tensioactif présentant une partie polaire et une partie hydrophobe.

5

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la partie polaire de l'agent tensioactif est choisie dans le groupe comprenant : du glucose, du sucrose, du lactose, du glycérol, du xylose, des peptides, des acides aminés, des nucléotides.

10

9. Composition selon la revendications 7, caractérisée en ce que la partie hydrophobe est choisie dans le groupe comprenant : des acides gras, un alcool gras, une amine grasse, des esters, des glycérides, des phospholipides.

15

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que la partie hydrophobe est constituée de phospholipides, par exemple de phosphatidylcholine.

20

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,5 à 20% environ de substance lubrifiante, et en particulier de phosphatidylcholine.

25

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle contient de préférence de 2 à 10% environ de substance lubrifiante, et en particulier de phosphatidylcholine.

30

13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs agent(s) anti-

inflammatoire(s) et/ou tonique(s) des muqueuses et des
tissus du pharynx.

5 14. Composition selon la revendication 13,
caractérisée en ce que l'agent anti-inflammatoire est un
extrait de *Filipendula ulmaria*.

10 15. Composition selon la revendication 14,
caractérisée en ce que ledit extrait est un extrait de
sommités fleuries de *Filipendula ulmaria*.

15 16. Composition selon l'une quelconque des
revendications 13 à 15, caractérisée en ce qu'elle
contient de 0,5 à 8% environ d'agent anti-inflammatoire,
et en particulier d'extrait de sommités fleuries de
Filipendula ulmaria.

20 17. Composition selon la revendication 13,
caractérisée en ce que l'agent tonique des muqueuses et
des tissus du pharynx est du cynorrhodon.

25 18. Composition selon la revendication 13 ou la
revendication 14, caractérisée en ce qu'elle contient
entre 0,5 et 8% d'agent tonique, et en particulier de
cynorrhodon.

30 19. Composition selon l'une quelconque des
revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se
présente sous la forme d'une mousse.

20. Composition selon l'une quelconque des
revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle
contient :

35 - de 1 à 5% environ, et de préférence de 3%
environ, de carraghénanes ;

- de 1 à 10% environ, et de préférence de 5% environ, de phosphatidylcholine ;
- de 1 à 5% environ, et de préférence de 3% environ, de *Filipendula ulmaria* ;
- 5 - de 1 à 5% environ, et de préférence de 2% environ, de cynorrhodon.