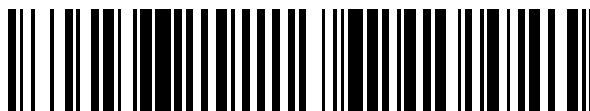


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 753**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2009 E 09708982 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2249802**

54 Título: **Composición y método para ayudar a la deglución**

30 Prioridad:

06.02.2008 US 26577

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

08.05.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF EAST ANGLIA (100.0%)
Norwich, Norfolk NR4 7JT, GB**

72 Inventor/es:

**CRAIG, DUNCAN Q.M.;
WRIGHT, DAVID J.;
MENCARELLI, GIOVANNA y
ROGERSON, MADELEINE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 402 753 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición y método para ayudar a la deglución

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al tratamiento de un individuo que tiene dificultad para deglutir. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que son fáciles de tragar y pueden utilizarse para administrar un sólido que de otra manera sería difícil de tragar, que es una forma de dosificación tal como una tableta o una cápsula, como se define por medio de las reivindicaciones.

La presente divulgación también se refiere a una forma para prevenir que formulaciones de dosis farmacéuticas orales sólidas se alojen en el esófago de un paciente o se adhieran a las paredes del esófago de un paciente.

10 Antecedentes

Una dificultad en la deglución impide el paso fácil de sólidos o líquidos desde la boca hasta el estómago. La disfagia es un término general que incluye una dificultad en la deglución derivada de una discapacidad física. La disfagia puede acompañar a muchas enfermedades, incluyendo, pero sin limitarse a, lesión por garganta embotada, discapacidad causada por cirugía, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, síndrome de Asperger, cáncer de 15 esófago, cáncer de laringe, enfermedad de Chagas, celíaco, fibrosis quística, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick, condiciones neurológicas tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, obesidad, síndrome de Riley-Day, colesterol alto, alergias al maíz y sensibilidades al maíz, escleroderma, y diabetes. Una dificultad en la deglución se observa más comúnmente en los ancianos, y no necesariamente es causada por o asociada con cualquier otro trastorno. La disfagia con una causa física puede ser 20 clasificada en dos tipos principales: disfagia orofaríngea (que generalmente surge de anomalías de la parte superior del esófago, la faringe y la cavidad oral) y disfagia esofágica (que generalmente surge del cuerpo del esófago, del esfínter esofágico inferior, o el cardias o el estómago).

La dificultad para la deglución puede no tener una causa física identificable; tal disfagia en algunas veces se denomina disfagia funcional en el estado de la técnica. Adicionalmente, la dificultad para deglutir puede tener una 25 causa psicológica o psicógena; tal dificultad para deglutir a veces se denomina fagofobia.

La ansiedad respecto a la sustancia que se va a ingerir, por ejemplo un alimento o un medicamento, también puede causar dificultad en la deglución, por ejemplo en los niños.

El término "disfagia" como se lo utiliza aquí se refiere generalmente a la dificultad para deglutir, por cualquier causa. Incluye, pero no se limita a, dificultad para la deglución de sólidos y/o de líquidos, tales como agua.

30 Está bien documentado que las personas con disfagia experimentan dificultad para la deglución de tabletas y cápsulas convencionales, lo que conduce antes de su administración lo que puede conducir a cambios potenciales en su perfil biológico. Intentos previos se han enfocado en materiales en forma líquida o simplemente el uso de alimentos tales como el yogur o gelatina comercial.

Además, los productos alimenticios pueden interactuar con las medicinas y pueden afectar potencialmente su 35 eficacia en la administración. También pueden ser difíciles de administrar (los productos alimenticios coadministrados típicamente serían de textura líquida) y no están normalizados, tanto en términos de composición, de la cantidad coadministrada, y del medio a través del cual se incorpora la medicina antes de su administración, por lo tanto, puede existir una considerable variabilidad en la forma en la cual se administran o se toman las medicinas en cada ocasión.

40 Incluso en los pacientes que no sufren de disfagia, ciertas formulaciones farmacéuticas orales sólidas pueden alojarse en el esófago del paciente o adherirse a las paredes del esófago del paciente, causando inflamación o úlceras (Chisaka, H. et al., Dysphagia, 21 (4), páginas 275 - 279 (2006); Kikendall, J. W. et al., Digestive Diseases and Sciences, 28 (2), páginas - (1983)).

45 El documento EP 0 722 721 A divulga fármacos como alimentos que comprenden cápsulas sin uniones y al menos un gel, tipo pudín o jalea (gelatina). Los líquidos/gelatinas altamente viscosos cubren las cápsulas sin uniones y aumentan la suavidad de su superficie para facilitar la deglución de la medicina tipo alimento para personas tales como niños y los enfermos.

La presente invención se basa en nuestro hallazgos de que ciertas composiciones se pueden utilizar para proporcionar una superficie lubricante a artículos comestibles sólidos, por ejemplo, formulaciones farmacéuticas

orales, que sirven para ayudar a la deglución de la formulación en el estómago, tanto para pacientes con y sin disfagia. Otras ventajas de las composiciones de la presente invención se describen a continuación.

Resumen de la invención

5 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se provee un método para permitir que un individuo, que tiene dificultad para la deglución, trague un objeto, comprendiendo el método proporcionar al objeto al menos una superficie parcial de revestimiento que comprende un gel comestible lubricante. El individuo puede ser seleccionado entre humanos y animales. El objeto puede ser un objeto comestible. El objeto puede ser un objeto que de otro modo no puede ser deglutido, que incluye, pero sin limitarse a, un objeto que el individuo no puede tragar en ausencia del gel lubricante comestible.

10 En una realización, la presente invención provee un método que le permitir a una persona, que tiene dificultad para la deglución, tragar un objeto que de otra manera no podría ser deglutido, comprendiendo el método proporcionar el objeto al menos una superficie parcial de recubrimiento que comprende un gel lubricante comestible.

15 En una realización, el método del primero y el segundo aspectos de la invención consiste esencialmente en, por ejemplo, consiste de, proporcionar en el objeto o formulación farmacéutica sólida oral al menos una superficie parcial de revestimiento que comprende un gel lubricante comestible.

Los métodos de la presente divulgación pueden ser métodos terapéuticos o métodos no terapéuticos.

La superficie de revestimiento consiste esencialmente de, por ejemplo consiste de, el gel lubricante comestible. El gel puede constituir todo o parte de la superficie, y/o sobre todo o parte de la superficie total, y/o puede estar presente a través de todo o parte del espesor del revestimiento.

20 En cualquier aspecto de la presente divulgación, el individuo puede ser seleccionado entre seres humanos y animales. El individuo humano puede ser una persona de cualquier edad y puede ser macho o hembra. En un ejemplo, el individuo humano puede ser un niño o un bebé. En un ejemplo, el individuo humano puede ser un anciano. El individuo humano puede tener una edad entre 0 y 16 años, opcionalmente de 0 a 10 años, opcionalmente de 0 a 4 años. El individuo humano puede tener una edad de 50 años o más, opcionalmente 60 años o más, opcionalmente 70 años o más, opcionalmente 80 años o más.

25 En un ejemplo, el individuo puede ser un animal. El animal puede, por ejemplo, ser una mascota doméstica, incluyendo, pero sin limitarse a, un perro, un gato o un mamífero pequeño, tal como un jerbo o un hámster.

El objeto es habitualmente un medicamento sólido ("forma de dosificación"). Los medicamentos sólidos incluyen tabletas y cápsulas.

30 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para prevenir que se aloje un medicamento sólido oral en el esófago de un paciente o para prevenir que un medicamento sólido oral se adhiera a las paredes del esófago de un paciente, comprendiendo el método proporcionar la formulación farmacéutica sólida oral con una superficie lubricante comestible en forma de gel.

35 De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un medicamento sólido que incluye una superficie que contiene un gel lubricante comestible en donde el área superficial sobre la cual está presente el gel es suficiente para permitirle a un individuo (por ejemplo, una persona o un animal), que tiene dificultad para la deglución, tragar el material.

40 En una realización de este aspecto, la superficie consiste esencialmente de, por ejemplo consiste de, el gel lubricante comestible. El gel puede constituir todo o parte de la superficie, y/o estar sobre todo o parte de la superficie total, y/o puede estar presente a través de todo o parte del material.

45 La expresión "lubricante" como se utiliza aquí incluye, pero no se limitan a, geles comestibles que, durante el humedecimiento por contacto con fluidos de la boca o la garganta, proporcionan una superficie lubricante para permitir que el gel y el objeto que se proporcionan sea tragados. Las composiciones de la presente invención se pueden administrar con un líquido, por ejemplo agua, o sin líquido. La saliva puede o no puede estar presente en la boca del individuo. Lo más preferido es que el gel para uso en la presente invención sea atraído, y opcionalmente, al menos parcialmente, sea disuelto o se suspendido en los fluidos de la boca o de la garganta en un lapso de unos pocos segundos (por ejemplo, hasta aproximadamente 5) a la temperatura corporal (aproximadamente 37°C), para proporcionar - al ingreso del gel en la boca del individuo (por ejemplo, de una persona o de un animal) - un recubrimiento superficial de fluido lubricante.

De ello se deduce que no es esencial que el gel lubricante comestible se deslice, en estado seco, aunque puede ser.

5 Los geles para uso en la presente divulgación incluyen, por ejemplo, hidrocoloides tales como polisacáridos gelificantes naturales (por ejemplo, agar, alginato, gomas tales como goma gellan, glucomanano, goma de algarrobo, goma xantana), gomas sintéticas, proteínas gelificantes (por ejemplo, gelatina, por ejemplo gelatina A, pectina), y mezclas de los mismos.

Se prefiere que un agente lubricante, tal como un derivado de celulosa sintética esté presente en el gel para mejorar el efecto lubricante del gel en la boca y en la garganta en uso, como se describe con más detalle a continuación.

Los geles pueden, si se desea, ser de sabor agradable para ayudar al proceso de deglución.

10 Un gel que recubre a un objeto sólido que se ingiere puede proporcionarse sobre el objeto colocando el pregel líquido calentado *in situ* sobre el objeto, preferiblemente en un molde con forma adecuada. En otra realización, el gel puede ser preformado y el gel con la forma dada (solidificada) puesto en contacto físico con el objeto para proporcionar al menos un recubrimiento parcial. La forma puede ser la de una lámina adaptada para ser envuelta alrededor del objeto, o puede ser un receptáculo tal como la forma de un bolsillo o de un cuenco, siempre y cuando el objeto pueda ser asegurado junto con la cubierta para el proceso de deglución, por ejemplo, por medio de
15 acoplamiento por ajuste. La forma se selecciona y se dimensiona preferiblemente de acuerdo con el uso previsto, es decir, el individuo (por ejemplo la persona o clase de personas; o animal o clase de animales) y el objeto o clase de objetos que van a ser tragados.

La forma dada al gel convenientemente seleccionada y dimensionada es nueva y constituye un aspecto adicional de la presente divulgación.

20 Por lo tanto, en un cuarto aspecto, la invención proporciona una composición comestible en gel para administración oral a un individuo con dificultad para la deglución, en donde la composición está conformada y dimensionada (por ejemplo, que tiene un rebaje) para la aceptación de una forma de dosificación.

Las realizaciones descritas anteriormente en relación con los aspectos primero a tercero de la invención se aplican igualmente al cuarto aspecto.

25 Un elemento de material sólido que puede ser ingerido para ser tragado, incluyendo una superficie que comprende un gel lubricante comestible, puede dársele una forma convencional para tales artículos utilizando el material de gel como un revestimiento o como un relleno para todo o para una porción del volumen total del elemento, siempre y cuando la superficie del elemento presente el gel de acuerdo con la presente invención.

30 La presente divulgación es útil para las personas que sufren de dificultad en la deglución provocada por cualquier causa.

El gel comestible tiene preferiblemente una rigidez suficiente a temperatura ambiente para permitir que el objeto sólido preformado sea tragado, por ejemplo una tableta o una cápsula, para ser acoplada, por ejemplo, acoplada por ajuste, en asociación física con un receptáculo preformado de la misma, comprendiendo el receptáculo al gel comestible.

35 Ciertas composiciones para uso en la presente invención son nuevas, y estas constituyen aspectos adicionales de la presente invención.

En un quinto aspecto de la presente divulgación, se proporciona una forma de medicamento sólido, por ejemplo una tableta o cápsula, donde al menos parte de la superficie de la cual contiene un gel lubricante comestible que comprende un hidrocoloide.

40 Las realizaciones descritas anteriormente en relación con el primero, el segundo, el tercero y el cuarto aspectos de la invención aplican igualmente con el quinto aspecto.

En un sexto aspecto, la presente divulgación proporciona una composición comestible en gel, en donde la composición comprende:

un agente gelificante,

45 agua, y

un agente lubricante;

y la composición comprende opcionalmente un rebaje en el mismo para la aceptación de una forma de dosificación.

5 En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una composición comestible en gel para administración oral a un individuo que tenga dificultad en la deglución, comprendiendo el método proporcionar una composición de pregel líquido para formar un gel comestible; y luego, o bien:

(i) solidificar la composición de pregel en un molde de tal manera que un rebaje para la aceptación de una forma de dosificación se forme en la composición solidificada de gel comestible, o

(ii) solidificar la composición de pregel en un molde y formar un rebaje en el gel solidificado, por ejemplo, cortando un rebaje en el gel.

10 En un octavo aspecto, la presente divulgación proporciona un método para preparar una composición comestible en gel para administración oral a un individuo con dificultad en la deglución, comprendiendo el método proporcionar una composición líquida de pregel que incluye

un agente de gelificación,

agua, y

15 un agente lubricante;

y solidificación de la composición de pregel en un molde.

En un noveno aspecto, la presente invención proporciona un método para administrar una forma de dosificación a un individuo que tiene dificultad en la deglución, que comprende

20 proporcionar una composición de acuerdo con cualquiera de los aspectos cuarto y sexto de la presente invención que tiene una forma de dosificación asociada con ella; y

administrar la composición por vía oral al individuo.

25 En un décimo aspecto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento para un individuo que tiene dificultad en la deglución y opcionalmente que tiene otro trastorno, comprendiendo el método administrar en forma oralmente una composición de la presente invención que tiene una forma de dosificación asociada con la composición, siendo la forma de dosificación para el tratamiento de la dificultad en la deglución y/o el otro trastorno. El otro trastorno puede ser cualquier trastorno que el individuo tenga simultáneamente con la dificultad en la deglución. Puede ser un trastorno clínicamente asociado con la dificultad para la deglución.

30 En un undécimo aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un individuo que tenga dificultad en la deglución y/o otro trastorno.

En un duodécimo aspecto, la presente invención proporciona un empaque que contiene una composición comestible de la presente invención, opcionalmente junto con instrucciones para el uso de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona del primero al undécimo aspectos como se describió anteriormente.

35 "Dificultad en la deglución" incluye, pero no se limita a, disfagia, tal como disfagia orofaríngea y disfagia esofágica, dificultad en la deglución sin una causa física identificable y dificultad en la deglución que tiene una causa psicógena, tales como fagofobia.

40 Un "gel" incluye, pero no se limita a, una sustancia flexible que proporciona soporte, formada a partir de un líquido, por ejemplo agua, y un agente gelificante. Los geles se conocen en fisicoquímica, y puede incluir dispersiones coloidales de un sólido o un gas en un líquido. Se puede considerar que los geles son sustancias tipo jalea. El gel preferiblemente puede ser conformado en o alrededor de una forma de dosificación, tal como una tableta o una cápsula. El gel preferiblemente puede fundirse, o disolverse o suspenderse en agua, a una temperatura elevada (por ejemplo aproximadamente desde 25°C hasta aproximadamente 90°C) y fraguarse cuando se enfría para

proporcionar dicho material flexible que sirve de soporte a temperatura ambiente. El gel puede ser ingerido por el usuario sin efectos adversos.

El individuo o usuario de la invención puede ser un ser humano o animal.

5 La composición de la presente invención tiene ventajas sorprendentes sobre los métodos del estado de la técnica para la administración de formas de dosificación a un individuo con dificultad para la deglución. En particular, el gel es preferiblemente una sustancia flexible que sirve de soporte. De preferencia, puede ser recogido y manejado. El gel es preferiblemente miscible en agua y la naturaleza miscible en agua del gel preferiblemente permite algo de lubricación cuando se inserta en la cavidad oral, facilitando así la ingestión de la composición en gel por parte de un individuo con dificultad para la deglución. Un agente lubricante está presente en el gel. Un agente lubricante incluye, pero no se limita a, un agente que aumenta la facilidad con la que la composición pasará a través de un dispositivo de pruebas simuladas para deglución (como se describe en los ejemplos), y por lo tanto la facilidad con la que la composición puede ser tragada por un individuo con dificultad para la deglución, en comparación con una composición análoga (es decir, formada con el(los) mismo(s) agente(s) gelificante(s) en ausencia del agente lubricante y que comprende la misma concentración total de agente(s) gelificante(s)) que no contiene el agente lubricante. Los presentes inventores también han encontrado en estudios *in vitro* que, por lo menos para algunas realizaciones de la presente invención, si una tableta está contenida dentro de un rebaje en el gel, la presencia del gel circundante no afecta no disminuye significativamente la desintegración y/o disolución de la tableta en un ácido que es de una fuerza comparable al ácido gástrico. Esto indica que los geles no pueden impedir de manera significativa (si acaso) la absorción del fármaco.

20 Además, si se proporciona un rebaje en la composición, se puede deformar fácilmente la composición del gel e insertar una forma de dosificación, tal como una tableta o una cápsula. El rebaje es preferiblemente una hendidura o un hueco y es tal que, cuando se inserta la dosis en el rebaje, se mantiene en su lugar, para permitir colocar la composición en la boca de un individuo. La composición de gel puede encapsular totalmente la forma de dosificación o puede retener la forma de dosificación, por ejemplo en el rebaje, sin encapsulación completa. Opcionalmente, se puede proporcionar un divisor de hendidura o de inserto de tal manera que, en el almacenamiento antes de su uso, la hendidura se mantiene y puede ser abierta, una vez que el inserto/divisor es removido, para la inserción de un objeto comestible, tal como una forma de dosificación. El divisor de hendidura puede incluir un material adecuado, tal como un plástico o un metal. El divisor de hendidura puede formar parte de un empaque en el cual se almacena la composición. El divisor de hendidura puede formar parte de una tapa del empaque.

30 El agente gelificante y el agente lubricante son materiales diferentes. En una realización preferida, el agente gelificante y el agente lubricante son materiales diferentes, y a continuación se dan ejemplos de tales composiciones.

35 El agente gelificante es preferiblemente, un agente gelificante hidrocoloidal. El agente gelificante puede incluir un agente gelificante de polisacárido. El agente gelificante puede ser un agente gelificante que contiene proteína, tal como gelatina o pectina. Preferiblemente, el agente gelificante se selecciona a partir de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos, quitosano, agar, carragenina, pectina, goma gellan, glucomanano, goma de algarrobo, goma xantana, y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el agente gelificante contiene gelatina. Se ha encontrado que la gelatina es particularmente adecuada, debido a la gran resistencia y rigidez de los geles de gelatina en concentraciones comparativamente bajas. La gelatina se puede seleccionar a partir de cualquier tipo de gelatina, incluyendo, pero sin limitarse a, gelatina de tipo A, gelatina tipo B, y mezclas de los mismos. El agente gelificante puede contener gelatina tipo A, preferiblemente que puede derivarse de piel de porcino; tal gelatina se encuentra disponible a partir de fuentes comerciales (por ejemplo, Sigma Aldrich®). La gelatina tipo B puede obtenerse de vaca y se encuentra disponible comercialmente con VWR (BHS). Las mezclas de gelatina tipo A y B de se encuentran disponibles comercialmente de Sigma Aldrich. Preferiblemente, la gelatina tiene clasificación de la Farmacopea Europea y/o certificados BSE/TSE. El agente gelificante es preferiblemente, un agente gelificante soluble en agua. El agente gelificante es preferiblemente soluble en agua (es decir, puede formar una solución acuosa) a temperatura de 35°C o superior, preferiblemente 50°C o superior, más preferiblemente 70°C con una concentración de 1 a 3% en peso. Preferiblemente, la solución acuosa del agente gelificante forma un gel flexible que sirve de soporte, cuando se enfría a una temperatura de 35°C o menos, preferiblemente 30°C o menos, más preferiblemente 25°C o menos. Preferiblemente, una solución acuosa que contiene de 1 a 3% en peso del agente gelificante forma un gel flexible que sirve de soporte, cuando se enfría a una temperatura de 35°C o menos, preferiblemente 30°C o menos, más preferiblemente 25°C o menos.

55 La gelatina del agente gelificante, pueden estar presentes en la composición en una cantidad de 6% en peso o menos, preferiblemente de 5% en peso o menos, más preferiblemente 3% en peso o menos. El agente gelificante está presente preferiblemente en la composición en una cantidad de aproximadamente de 1,5% en peso hasta 2,5% en peso, más preferiblemente aproximadamente de 1,8 a 2,2% en peso, más preferiblemente en una cantidad aproximadamente de 2% en peso.

La composición puede comprender una mezcla de un primer agente gelificante y un segundo agente gelificante, diferente del primer agente gelificante. El primer agente gelificante puede ser como se describió anteriormente. El segundo agente gelificante, que puede ser el mismo agente lubricante puede ser hidroxipropilmetilcelulosa.

5 Como se mencionó anteriormente, el gel es una mezcla que incluye un agente lubricante para mejorar el efecto lubricante del gel en la boca y la garganta en uso. El agente lubricante preferiblemente es capaz por sí mismo de formar un gel con agua. El agente lubricante HPMC, puede estar presente en la composición en una cantidad de 3% en peso o menos, más preferiblemente 2% en peso o menos, lo más preferible 1% en peso o menos. Preferiblemente, el agente lubricante, HPMC, está presente en una composición en una cantidad de 0,1% en peso o más, preferiblemente 0,2% en peso o más. Preferiblemente, el agente lubricante HPMC, está presente en la
10 composición en una cantidad aproximadamente desde 0,2% hasta 0,6% en peso más preferiblemente aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 0,5% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,35% en peso hasta aproximadamente 0,45% en peso, lo más preferible aproximadamente 4% en peso.

15 Preferiblemente, el agente lubricante comprende (por ejemplo, consiste esencialmente de, por ejemplo, consiste de) un derivado sintético de celulosa que tiene la capacidad de influir en las propiedades lubricantes del gel en contacto con la boca o la garganta fluidos en uso. Tales derivados de celulosa incluyen, por ejemplo, derivados de celulosa hidrofílica con acción retenedora de agua tal como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y combinaciones de los mismos. La HPMC es conocida en la industria alimentaria como agente gelificante. Se ha encontrado que es sorprendentemente efectiva actuando como agente lubricante en geles formados a partir de otros agentes gelificantes. El agente gelificante está presente preferiblemente en la composición en una cantidad
20 de 0,1 a 5% en peso, preferiblemente de 0,2 a 1,5% en peso, lo más preferiblemente aproximadamente 0,3 a 0,7% en peso.

25 Preferiblemente, la composición comprende (más preferiblemente consiste esencialmente de, por ejemplo, consiste de) gelatina y HPMC. Se ha encontrado que la combinación es particularmente efectiva, ya que tales composiciones tienen suficiente integridad estructural para una manipulación adecuada, pueden ayudar efectivamente en la deglución de un objeto comestible que de otra manera sería difícil de tragar. Pueden encontrarse otras mejoras alterando las proporciones relativas de la gelatina y la HPMC. Se ha encontrado que ciertas composiciones que contienen ambos componentes son sorprendentemente más rígidas de lo que se esperaría a partir de los componentes solos. Se cree que es una sinergia reológico entre los dos componentes. Además, así como proporcionar más rigidez en algunas circunstancias, la HPMC actúa como un lubricante sorprendentemente efectivo.

30 Preferiblemente, la composición comestible de gel incluye gelatina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en una proporción p/p de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 10:1. Más preferiblemente, la composición comestible de gel incluye gelatina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en un proporción p/p de aproximadamente 6:1 hasta aproximadamente 3:1, opcionalmente aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 3:1, opcionalmente
35 aproximadamente 5,5:1 hasta aproximadamente 3,5:1. En una realización, la composición comestible de gel contiene preferiblemente gelatina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en una proporción p/p de aproximadamente 4:1. En una realización, la composición comestible de gel contiene preferiblemente gelatina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en una proporción p/p desde aproximadamente 6:1 hasta aproximadamente 4:1, opcionalmente desde aproximadamente 5,5: 1 hasta 4,5:1, más preferiblemente de aproximadamente 5:1.

40 La composición comestible de gel puede consistir esencialmente de o consistir de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y agua. Una composición que "consiste esencialmente de" estos tres componentes incluye, pero no se limita a, una composición que contiene 5% p/p o menos de otros componentes, preferiblemente 2% p/p o menos de otros componentes, lo más preferible 1% p/p o menos de otros componentes. Ningún otro componente es detectable en una composición que consiste de gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y agua.

45 En una realización preferida, mientras están en contacto, el gel no reacciona con los medicamentos o sus recubrimientos y/o reduce la adherencia cuando entrar a la boca para facilitar la deglución. El gel preferiblemente no contiene azúcar, haciéndolo adecuado para aquellos pacientes con una dieta controlada. El gel preferiblemente no contiene una sal inorgánica, por ejemplo cloruro de sodio.

50 La composición comestible de gel puede incluir además uno o más aditivos, por ejemplo uno o más saborizantes y/o conservantes. Tales saborizantes y conservantes pueden ser seleccionados entre aquellos adecuados para administración oral a un individuo, tal como un humano o animal. Uno o más de los conservantes preferiblemente mitigan o previenen el crecimiento microbiano, por ejemplo el crecimiento de bacterias y/o de hongos.

55 Preferiblemente, la composición o el bolo tendrán suficiente integridad estructural para no desintegrarse o desprender partículas dentro del esófago en la ingestión. De esta manera, el peligro de aspiración de partículas dentro de los pulmones se minimiza y el gel también servirá para contener cualquier partícula que pueda desprenderse de la forma de dosificación contenida en el mismo.

El evitar la aspiración de partículas dentro de los pulmones a través de la tráquea y de la laringe es una ventaja importante de la presente invención. Diferentes estudios sobre la disfagia han relacionado los efectos de la consistencia del bolo con la fisiología del proceso de deglución. Se ha observado que los bolos líquidos fueron fácilmente impulsados a través de la cavidad oral, incluso en presencia de una función deteriorada de la función de la deglución, pero resulta en un mayor riesgo de aspiración en la laringe y la tráquea debido a un derrame prematuro en la faringe. La aspiración de medicamentos no estériles o de productos alimenticios en los pulmones aumenta el cambio de infecciones del tracto respiratorio tanto superior como inferior, por ejemplo neumonía.

Adicionalmente los pacientes o sus cuidadores pueden recurrir a triturar las tabletas o abrir las cápsulas para facilitar la administración del medicamento. Esta acción puede resultar peligrosa ya que la liberación de todos los contenidos de un fármaco de liberación lenta en un solo momento resulta en niveles del fármaco superiores al óptimos. Además, algunas tabletas recubiertas contienen fármacos que se inactivan por el pH del estómago o que son irritantes en el estómago, nuevamente provocando potencialmente efectos adversos. A pesar de la evidencia, en el caso de las dificultades para la deglución, el triturado de las tabletas por parte de las enfermeras y de los cuidadores durante la administración de los medicamentos es aún una práctica común (Mistry et al., 1995, Belknap et al., 1997, Tissot et al., 1999, Wright , 2002, Kirkeveld y Engedal, 2005).

El uso del gel de acuerdo con la presente invención permite la administración de formas de dosificación sólidas sin ser trituradas, sin dañar o destruir los recubrimientos entéricos o de liberación lenta de las formas sólidas y sin tener que recurrir a formulaciones líquidas que son típicamente más costosas y carecen de los recubrimientos entéricos o de liberación lenta de las formas sólidas. El riesgo de aspiración de partículas se reduce también significativamente por medio de la presente invención, tanto por la contención de partículas desprendidas por el gel como evitar tener que triturar la forma de dosificación.

El aumento de viscosidad del bolo provoca varias modificaciones del desempeño de la deglución y facilita la activación del tragado ya que se da más tiempo para el reflejo (Logemann, 1983). Los estudios que utilizan manometría o videofluoroscopia, mostraron que se incrementa la actividad del músculo orofaríngeo con incrementos de viscosidad del bolo (Cooke et al., 1989, Lazarus et al., 1993). En presencia de un aumento de la viscosidad del bolo, se incrementa la contracción de la pared de la faringe en la base de la lengua, se prolonga la duración de las ondas peristálticas, se hace más lenta la velocidad de las ondas peristálticas del esofágicas y se prolonga la apertura del segmento esofágico superior (Kuhlemeier et al., 2001). Los bolos líquidos deben ser fácilmente propulsados a través de la cavidad oral, incluso en presencia de un reflejo de deglución deteriorado; sin embargo, puede presentarse un mayor riesgo de aspiración en la laringe y la tráquea, debido a un derrame faríngeo prematuro debido a la pérdida del control del bolo. Si se incrementa la consistencia del bolo, se hace más fácil el control por parte de la lengua (Miller y Watkin, 1996).

Por lo tanto, es clara la importancia de aumentar la viscosidad para degluciones seguras para los pacientes con disfagia y la necesidad de evitar bolos delgadas que se derramen en los pulmones (Deward y Joyce, 2006). Adicionalmente, los bolos muy viscosos requieren mayor energía para ser tragados y deben ser evitados también (Miller y Watkin, 1996).

El gel para el uso en la presente invención se selecciona preferiblemente para que tenga una viscosidad relativamente alta de tal manera que el tiempo de tránsito en la garganta sea menor con relación a una forma de dosificación convencional, dándole más tiempo a las vías respiratorias para cerrarse y dar protección contra una aspiración no deseada de partículas. Simultáneamente, el hinchamiento del gel en contacto con los fluidos de la boca y de la garganta aumenta la lubricidad y disminuye la adherencia del gel de tal manera que la adherencia sobre las superficies internas de la garganta se reduce suficientemente para que el bolo sea tragado incluso por un paciente con una función de deglución moderada o severamente deteriorada.

Preferiblemente, el rebaje es una hendidura o una abertura, que se puede formar cuando se forma la composición del gel, por ejemplo a partir de una pre-mezcla líquida de gel, por medio del uso de un molde que tiene una saliente apropiada, de tal manera que cuando se remueve el gel del molde, se presenta un rebaje en la superficie de la composición. Alternativamente, el rebaje puede formarse por la solidificación del pregel en un molde y posteriormente, cortando un rebaje, por ejemplo una hendidura o abertura, en la composición. El experto en la materia podría utilizar cualquier instrumento adecuado para cortar el rebaje, tal como una cuchilla afilada. El rebaje puede hacerse a mano o por medios mecánicos, por ejemplo en un dispositivo automatizado.

La forma de dosificación puede contener cualquier forma de dosificación farmacéutica sólida o semisólida, que puede incluir un excipiente farmacéuticamente aceptable y un componente activo. La forma de dosificación puede ser en cualquier forma conocida para el experto, tal como un polvo, una tableta, una píldora o una cápsula. La forma de dosificación puede ser una forma de dosificación unitaria. Una "forma de dosificación unitaria" incluye, pero no se limita a, unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para individuos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, una tableta, una cápsula,

5 una ampolleta). En una realización, la forma de dosificación puede incluir, consistir esencialmente de o consistir de un componente farmacéuticamente activo. Si la forma de dosificación consiste esencialmente de un componente farmacéuticamente activo, este incluye una forma de dosificación que contiene un componente farmacéuticamente activo y preferiblemente menos del 5% en peso de otros componentes, más preferiblemente menos de 2% en peso de otros componentes. La forma de dosificación puede estar asociada con la composición comestible inmediatamente antes de la administración, por ejemplo 30 minutos o menos, preferiblemente 15 minutos o menos, más preferiblemente 5 minutos o menos, antes de que la composición comestible sea consumida.

10 En una realización, la presente divulgación proporciona una forma de dosificación que comprende, que consiste esencialmente de, o que consiste de una composición de la presente invención y un componente farmacéuticamente activo. El componente farmacéuticamente activo puede estar recubierto por la composición de la presente invención. El componente farmacéuticamente activo puede ser dispersado a través de la composición de la presente invención. En una realización, el componente farmacéuticamente activo, opcionalmente en su forma pura, puede ser insertado en la composición inmediatamente antes de la administración de la composición en forma oral a un individuo.

15 La composición comestible se prepara preferentemente utilizando uno o más métodos que se describen a continuación.

20 La composición en gel puede ser de cualquier forma y tamaño adecuado que permita que pueda ser tragada. La composición en gel puede denominarse una unidad de administración. Preferiblemente, la unidad de administración tiene un diámetro mínimo de aproximadamente 0,5 cm. Preferiblemente, la unidad de administración tiene un diámetro máximo de aproximadamente 1,5 cm. El rebaje puede ser un corte o abertura con una longitud de aproximadamente 0,3 a 1 cm, medida a través de la superficie de la composición. El rebaje o abertura puede tener una profundidad de aproximadamente 0,2 a 0,7 cm. Puede tener un ancho de 0 cm (es decir, un corte en la que las paredes se unen y requieren apartarse para insertar una unidad de dosificación) o más, hasta aproximadamente 0,3 cm. La unidad de administración puede ser de forma aproximadamente semiesférica, es decir, con una forma con una base plana y una sección redondeada. El rebaje se forma preferiblemente en la base plana. La unidad de administración puede tener una forma alargada. La forma puede ser una forma cilíndrica, y un rebaje puede estar presente opcionalmente sobre el extremo plano del cilindro o sobre el lado curvo del cilindro. La unidad de administración puede tener una parte cilíndrica y uno o ambos extremos de la unidad puede ser cónica hacia el interior, por ejemplo en la forma de una bala. El diámetro del cilindro puede ser mayor o menor que la longitud del cilindro (medido a lo largo de su eje). La dimensión mayor de la unidad de administración puede ser de 1,5 cm o menor. Si es en la forma de un cilindro, el diámetro del cilindro puede ser de 0,5 a 1 cm, preferiblemente aproximadamente 0,75 cm. El rebaje puede ser una abertura con una forma que se adapta a la forma de una tableta o una cápsula redondeada. La longitud del cilindro puede ser de 1,5 cm o menos, la longitud es preferiblemente de 0,5 cm o más.

35 La presente invención proporciona un método para preparar una composición comestible de gel para administración oral a un individuo con dificultad para la deglución, comprendiendo el método

proporcionar una composición líquida de pregel para formar un gel;

y a continuación, o bien:

(i) solidificar la composición de pregel en un molde de tal manera que un rebaje para la aceptación de una forma de dosificación se forme en la composición solidificada de gel comestible, o

40 (ii) solidificar la composición de pregel en un molde y formar un rebaje en el gel solidificado, por ejemplo, cortando un rebaje en el gel.

La presente invención proporciona un método para preparar una composición comestible de gel para administración oral a un individuo con dificultad para la deglución, comprendiendo el método

proporcionar una composición líquida de pregel que comprende;

45 un agente gelificante,

agua, y

un agente lubricante; y

la solidificación de la composición de pregel en un molde. Opcionalmente, se puede formar un rebaje en la composición de gel ya sea mediante:

(i) solidificar la composición de pregel en un molde de tal manera que un rebaje para la aceptación de una forma de dosificación se forme en la composición solidificada de gel comestible, o

(ii) solidificar la composición de pregel en un molde y formar un rebaje en el gel solidificado, por ejemplo, cortando un rebaje en el gel.

5 El agente gelificante puede ser como se describe en la presente invención. El agente lubricante puede ser como se describe en este documento. El método puede comprender la formación de una mezcla líquida acuosa de pregel del agente gelificante y la combinación de esta con el agente lubricante. Si el agente lubricante forma un gel con agua, se puede formar una mezcla acuosa del pregel que incluye tanto al agente gelificante como al agente lubricante, y luego se deja que se solidifique. El método puede involucrar la formación de una mezcla líquida acuosa de pregel del agente gelificante y una mezcla líquida acuosa de pregel del agente lubricante, y la combinación de las dos mezclas del pre gel, y luego permitir que solidifiquen.

La presente invención proporciona además un método para administrar una forma de dosificación a un individuo con dificultad para la deglución, que comprende

15 proporcionar una composición de la presente invención que tiene una forma de dosificación asociada con la composición;

administrar la composición en forma oral al individuo.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento de un individuo con dificultad para la deglución y opcionalmente, un trastorno asociado, comprendiendo el método administrar oralmente una composición de la presente invención que tiene una forma de dosificación asociada con la composición, siendo la forma de dosificación para el tratamiento de la dificultad en la deglución y/o el trastorno asociado.

25 La forma de dosificación puede estar asociada con la composición. "Asociada con" incluye, pero no se limita a, en contacto con, de tal manera que la facilidad con la cual se ingiere la forma de dosificación se mejora en comparación con la facilidad con la cual se ingiere la forma de dosificación sin la presencia de la composición. La forma de la dosificación puede estar parcial o totalmente recubierta con la composición de la presente divulgación. La forma de dosificación puede estar presente en el rebaje de la composición de la presente divulgación. La forma de dosificación puede estar total o parcialmente encapsulada por la composición de la presente divulgación, en el rebaje. Preferiblemente, la composición de la presente invención se superpone a al menos una parte de la forma de dosificación. Preferiblemente, el espesor de la composición en gel que se superpone a la forma de dosificación está en el rango de aproximadamente 0,2 mm hasta 5 mm, preferiblemente 1 mm hasta 3 mm.

30 La presente invención puede ser para uso en el tratamiento de un individuo con dificultad para la deglución y/o otro trastorno, que puede ser un trastorno asociado con la dificultad para la deglución. La presente invención proporciona además el uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un individuo con dificultad para la deglución y/o otro trastorno, que puede ser un trastorno asociado con la dificultad para la deglución. Preferiblemente, una forma de dosificación está asociada con la composición, y la forma de dosificación es para el tratamiento de una dificultad en la deglución y/o otro trastorno. Puede ser un trastorno asociado, es decir, un trastorno asociado con y que puede ser causado por la dificultad en la deglución.

40 El trastorno asociado puede ser el seleccionado entre una lesión por garganta embotada, discapacidad causada por cirugía, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, síndrome de Asperger, cáncer de esófago, cáncer de laringe, enfermedad de Chagas, celíaco, fibrosis quística, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick, condiciones neurológicas tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, obesidad, síndrome de Riley-Day, colesterol alto, alergias al maíz y sensibilidades al maíz, escleroderma, y diabetes.

45 La presente invención proporciona además un empaque que contiene una composición comestible de la presente invención. Preferiblemente, al menos parte de la composición comestible está expuesta, y está presente un rebaje sobre la parte expuesta de la composición comestible. El empaque puede incluir una base que contiene una composición en gel de la presente invención y una cubierta removible. El rebaje en el gel puede ser expuesto en la eliminación de la cubierta.

El empaque puede incluir:

(i) una base que tiene una o más hendiduras que contienen una composición en gel de la presente invención, teniendo la composición un rebaje allí para la inserción de una forma de dosificación; y

50 (ii) una cubierta removible, de tal manera que cuando se remueve la cubierta, se expone el rebaje para permitir la

inserción de una forma de dosificación en el rebaje.

5 La base del empaque es preferiblemente deformable para permitir la expulsión de la composición de gel de la base, opcionalmente después de que una forma de dosificación ha sido insertada en el rebaje. La base comprende preferiblemente un plástico. Los plásticos adecuados son conocidos por los expertos en la técnica. La cubierta removible comprende preferiblemente una lámina de metal. Las láminas metálicas adecuadas son conocidas por los expertos en la técnica. El empaque puede estar en la forma de un "blíster" conocido por los expertos en la técnica. La composición de la presente invención puede ser formada en el empaque del pregel; el paquete puede actuar como un molde en el proceso de formación.

10 La presente divulgación proporciona además un aparato para probar la facilidad con la que puede ser tragada una composición que comprende:

un analizador para la medición de la resistencia de una composición al corte, comprendiendo el analizador una sonda que se puede mover hacia abajo a una velocidad constante por una distancia determinada, y

15 un tubo hueco sustancialmente vertical con una entrada en la parte superior, con la sonda y el tubo dispuestos de tal manera que la composición puede colocarse en la entrada superior del tubo y moverse verticalmente hacia abajo dentro del tubo de tal manera que empuja la composición a través del tubo a una velocidad constante por la distancia determinada, y el analizador mide la resistencia al corte sobre esa distancia. La sonda tiene preferiblemente de la misma forma de sección transversal que el tubo, por ejemplo, cilíndrica, con un diámetro ligeramente menor (por ejemplo, 0,1 a 2 mm menor) que el diámetro interno del tubo.

20 El tubo puede ser un tubo cilíndrico, que tiene preferiblemente un diámetro de 10 a 30 mm, preferiblemente de aproximadamente 15 a 25 mm. La distancia recorrida por la sonda es preferiblemente de 10 a 30 mm, preferiblemente de aproximadamente 20 mm. La velocidad es preferiblemente de 10 a 30 mm/s, preferiblemente de 15 a 25 mm/s preferiblemente de aproximadamente 20 mm/s. El tubo tiene preferiblemente una sección superior que se estrecha hacia fuera, preferiblemente en forma de cono. El tubo es preferentemente de plástico, preferentemente de poli(metacrilato de metilo), también llamado Perspex o acrílico. Se puede utilizar cualquier plástico adecuado. El analizador puede tener una cualquiera o más de las características del analizador de textura que se describe en los Ejemplos. El tubo es preferentemente de 30 a 60 mm de longitud, preferiblemente de 40 a 60 mm de longitud. La longitud del tubo es mayor que la distancia predeterminada. El tubo incluye preferiblemente una o más aberturas que permiten que el aire fluya fuera del tubo, mientras que la composición pasa hacia abajo por el tubo. Las aberturas están preferentemente dentro de la base del tubo o en la pared lateral del tubo, preferentemente a una distancia de 25 30 2 cm de la base.

La presente divulgación proporciona además un método para probar la facilidad con la que puede ser tragada una composición, comprendiendo el método

proporcionar un aparato de la presente invención,

35 colocar la composición en la entrada superior al tubo, moviendo la composición hacia abajo por el tubo con la sonda a una velocidad constante y por una distancia determinada, y medir la resistencia al corte cortante sobre esa distancia.

40 La composición es preferiblemente de una forma y un diámetro tal que puede descansar sobre la entrada superior del tubo en ausencia de cualquier presión de la sonda, pero se puede mover a través del tubo cuando se aplica la fuerza por parte de la sonda en dirección hacia abajo. La composición es preferiblemente de forma cilíndrica. La composición, preferiblemente de forma cilíndrica, tiene preferiblemente un diámetro máximo mayor que, preferiblemente 0,2 a 20 mm mayor que el diámetro interno del tubo, preferiblemente 0,5 a 15 mm mayor que el diámetro interno del tubo, preferiblemente aproximadamente 10 mm mayor que el diámetro interno del tubo. La composición, preferiblemente en forma cilíndrica tiene preferentemente una altura de 5 a 15 mm, preferiblemente aproximadamente 10 a 14 mm, más preferiblemente aproximadamente 12 mm.

45 En una modificación, la "forma de dosificación" en cualquiera de los aspectos de la invención puede ser leída en vez de como se mencionó para cualquier sólido, como un objeto que puede ser ingerido. Tal sólido, objetos ingeribles incluyen, pero no se limitan a, un medicamento sólido, un producto alimenticio sólido, un tentempié sólido o un dulce, una forma sólida de un suplemento alimenticio, o similar. Los medicamentos sólidos pueden, por ejemplo, incluir tabletas y cápsulas.

50 Breve descripción de los dibujos

La presente divulgación será ilustrada a continuación con referencia a los Ejemplos no limitantes y las figuras

acompañantes, en las cuales:

La Figura 1 muestra el dispositivo de Perspex utilizado en la prueba simulada de deglución, sobre la plataforma del instrumento, con la sonda cilíndrica de 20 mm de diámetro por encima;

5 La Figura 2 muestra el Analizador de Textura usado en la prueba simulada de deglución, el instrumento acoplado con el dispositivo de Modelo de deglución de la Figura 1: celda de carga de 5 Kg (lado izquierdo) y un ordenador personal conectado (PC) (lado derecho);

10 Figura 3 muestra la fuerza requerida para mover (empujar) una composición de la presente invención y una composición de comparación a través del tubo utilizado en la prueba simulada *in vitro* de deglución, tanto bajo condiciones húmedas y como secas ($n = 7$); encima de "mojado" y "seco", la barra del lado izquierda representa la mezcla de gelatina al 2% p/p + HPMC al 0,5% p/p y la barra del lado derecho representa de un gel de gelatina pura al 2,5% p/p;

15 La Figura 4 muestra el porcentaje de incremento en peso de una composición de la presente invención y una composición comparativa cuando se pone en contacto con agua durante un período de 60 minutos; se muestra el efecto, sobre el peso de la mezcla de gelatina al 2% p/p + HPMC al 0,5% p/p (■) y gel de gelatina pura al 2,5% p/p (●), de tiempo progresivo de inmersión en el agua a 21°C;

20 La figura 5 muestra una sección transversal vertical esquemática de una garganta humana durante la deglución de una composición o bolo de la presente invención (círculos blancos), que contiene una forma de dosificación (manchas centrales negras) y que entra desde la boca a la parte superior de la garganta; la gran viscosidad del gel hace más lento el tránsito de la tableta dándole más tiempo a las vías respiratorias de cerrarse y protegerse, y las propiedades de hinchamiento de la composición disminuyen la adherencia sobre las superficies internas de la garganta;

25 La figura 6 muestra una sección vertical esquemática de la garganta humana durante el paso de la composición mostrada en la Figura 5; el riesgo de la aspiración de pequeñas tabletas o de otras formas de dosificación, o de partículas que puedan desprenderse de la forma de dosificación, disminuye por medio del uso del gel de acuerdo con la invención.

La Figura 7 muestra las respuestas a la afirmación "el hinchamiento fue confortable" para las condiciones con o sin agua bajo los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 4;

La Figura 8 muestra las respuestas a la afirmación "el hinchamiento fue confortable" para los diferentes tamaños de bolos bajo los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 4;

30 La Figura 9 muestra las respuestas a la afirmación "el hinchamiento fue confortable" para los geles duros y blandos bajo los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 4;

La Figura 10 muestra las respuestas a la afirmación "el hinchamiento fue fácil" para las condiciones con o sin agua bajo los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 4;

35 La Figura 11 muestra las respuestas a la afirmación "el hinchamiento fue fácil" para los diferentes tamaños de bolos bajo los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 4;

La Figura 12 muestra las respuestas a la afirmación "el hinchamiento fue fácil" para los geles duros y blandos bajo los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 4;

La Figura 13 muestra las respuestas a la afirmación "el gel se sintió pegajoso" para las condiciones con o sin agua bajo los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 4;

40 La Figura 14 muestra las respuestas a la afirmación "el gel se sintió pegajoso" para los diferentes tamaños de bolos bajo los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 4;

La Figura 15 muestra las respuestas a la afirmación "el gel se sintió pegajoso" para los geles duros y blandos bajo los ensayos clínicos descritos en el Ejemplo 4, y

45 La Figura 16 muestra los resultados de los estudios en la compresión de la gelatina y la HPMC, midiendo la fuerza requerida en gramos para comprimir el gel hasta una profundidad de 5 mm (experimentos llevados a cabo a temperatura ambiente sobre geles que habían sido dejadas en equilibrio durante una hora).

Ejemplos y descripción detallada de los dibujos

Materiales

Tabla 1: Materiales utilizados

Materiales	Código del proveedor	Proveedor	Observaciones
Gelatina tipo A	G2500	Sigma, St. Louis, MO	Derivada de piel de porcino. La HPMC cumple con los requerimientos de la Farmacopea Europea; Kosher certificado
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 2208	Methocel K4M Premium EP	Colorcon	

5 **Ejemplo 1** - Material del gel

Método de preparación del gel: la cantidad total de agua necesaria para preparar una cierta concentración se repartió en dos volúmenes iguales: una parte se usó para preparar HPMC pura y otra para gelatina pura. HPMC (usada como se recibió) se dispersó primero en 2/3 del agua (a 80 - 85°C), se agitó durante 30 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de verterla al volumen requerido de agua. El gel de gelatina se preparó agitando la solución durante 10 minutos a 70°C. Las dos soluciones obtenidas se mezclaron luego antes de la gelificación y se permitió que se formara el gel a temperatura ambiente y después se almacenó durante 24 horas a 10°C.

Ejemplo: para preparar 100 ml de un gel elaborado a partir de gelatina al 2% p/p y HPMC al 0,5% p/p. Se utilizaron:

2 g de gelatina

15 0,5 g de HPMC

97,5 ml de agua destilada a temperatura ambiente.

Se siguió el método de preparación descrito. Se moldearon las muestras del Ejemplo 1 en moldes cilíndricos para formar muestras que tienen un diámetro de 30 - 31 mm y una altura de 11 - 12 mm.

Ejemplo 2 - Material alternativo del gel

20 Se preparó un gel de acuerdo con el Ejemplo 1, excepto porque no se añadió HPMC a la mezcla de pregel. El gel contenía 2,5% p/p de gelatina. Este se formó a partir de 2,5 g de gelatina en 97,5 ml de agua usando la misma temperatura y condiciones que en el Ejemplo 1.

Las muestras del Ejemplo 2 se moldearon en moldes cilíndricos para formar muestras que tienen un diámetro de 30 - 31 mm y una altura de 11 - 12 mm.

25 **Ejemplo 3** - Ensayo simulado de deglución

30 Detalles del cilindro (el modelo). El modelo consiste de un dispositivo plástico (véase la Figura 1) y se ensambla con el instrumento Analizador de Textura (modelo TA-XTplus). El modelo mismo se compone de dos partes: la parte superior con una forma cónica y la parte inferior es un cilindro de 20 mm de diámetro interior y 50 mm de altura, con 4 agujeros alrededor de la parte inferior (aproximadamente 1 mm de diámetro cada uno). El modelo completo es en plástico y está vacío. Está diseñado para ser capaz de mantener la muestra, y para contener la sonda cilíndrica de 20 mm de diámetro (sonda Perspex estándar suministrada por el fabricante de instrumentos Stable Micro Systems). Durante la prueba, se colocó el modelo sobre un soporte fijo, sobre la plataforma del instrumento Analizador de Textura y la sonda, justo sobre él, es mantenido por la célula de carga de 5 Kg del instrumento y es capaz de empujar la muestra dentro del modelo.

35 Método de ensayo. Se coloca la muestra sobre la parte superior de la estructura principal del dispositivo Perspex y se la somete a corte por el movimiento de la sonda, controlada por el instrumento y empujada dentro de la parte cilíndrica del modelo. La cabeza de la sonda es de cierre estrecho en la parte cilíndrica del modelo y la cantidad de corte aplicado a la sustancia, en tal disposición, puede ser registrada en forma precisa por el software del

5 instrumento. La sonda se programa para viajar a una velocidad definida y constante, hasta una profundidad escogida (los parámetros del ensayo se reportan más adelante), y se somete la muestra al corte, como resultado de la acción de fuerzas controladas, ejercidas por el instrumento Analizador de Textura. La sonda cilíndrica, conectada con la célula de carga del Analizador de Textura, es colocada luego cerca de la superficie de la muestra, pero no en contacto. Cuando se inicia el ensayo, la sonda comienza a moverse a una velocidad seleccionada y baja hasta una distancia definida. La muestra entra en contacto con la sonda y luego es sometida a un corte controlado.

10 Mediciones: los valores para la resistencia del gel al corte se determinan por deformaciones definidas. La cantidad de corte, aplicada a la muestra, en tal disposición, es controlada en forma precisa por el Analizador de Textura y se registra. El valor de la resistencia, de la muestra al corte, se presenta como la fuerza Máxima (expresada en gramos), que es necesaria para obtener una cierta defoliación, a una velocidad definida de la sonda.

Tabla 2 - Detalles del método del ensayo

Modo	fuerza de medición en compresión
Opción	retornar al inicio
Velocidad previa del ensayo	3 mm/s
Velocidad del ensayo	20 mm/s
Velocidad posterior del ensayo	20 mm/s
Distancia (profundidad)	20 mm
Tipo de activación	Automático - 10 g
Modo de tara	Automático
Velocidad de adquisición de datos	200 pps
Accesorio	Sonda cilíndrica Perspex de 20 mm de diámetro utilizando una celda de carga de 5 Kg

15 Detalles de la máquina del ensayo. El instrumento Analizador de Textura (modelo: TA-XTPlus - véase la Fig. 2) y el software Texture Expert Exponent Software son ambos diseñados por Stable Micro Systems, Ltd in Godalming, Surrey, Reino Unido.

Tabla 3 - Especificaciones del instrumento Analizador de Textura (modelo TA-XTplus)

	Celda de carga de 5 Kilos
Fuerza máxima	+/- 5 Kg
Sensibilidad a la fuerza	0,1 g
Celdas de carga	Directamente intercambiables por el usuario. Todas las celdas de carga almacenan su calibración única información de identificación en una memoria no volátil "sobre el circuito"
Rango de velocidad	0,01 - 40 mm-segundo (20mm/segundo en un rango máximo de 50 kg)
Precisión de la velocidad	Superior al 0,1%
Ajuste del rango de posición	0,001 - 295 mm (o 545 mm con TA-XTPlus de rango extendido)

(continuación)

	Celda de carga de 5 Kilos
Rango de resolución	0,001 mm
Modos de operación	Medición de la fuerza y de la distancia en tensión o en compresión.
Estadísticas	Promedio y desviación estándar (en el instrumento) y virtualmente cualquier cálculo a través de los programas de software Texture Expert o Texture Expert Exceed.
Velocidad de adquisición de datos	Hasta 500 puntos por segundo (pps) para cada canal de datos.
Interfaz del PC	Interfaz para PC a través de un puerto serial RS232 estándar a 115200 BAUD.
Condiciones atmosféricas	Condiciones de laboratorio. Resistente al polvo y a las salpicaduras.
Temperatura de operación	0 - 40°C (32 - 104°F)
Dimensiones totales	665 mm (26,2") de alto x 440 mm (17,3") de fondo x 280 mm (11") de ancho
Peso	16,2 kg
Suministro de energía	Voltaje universal de entrada (85 - 264 voltios AC a 47 - 63 Hz)

5 (Las especificaciones del instrumento mostradas anteriormente se encontraba disponibles al público en el sitio web <http://www.texturetechnologies.com/> el 10 de octubre de 2007)

10 Resultados. La fuerza promedio (SD) requerida para empujar la composición del Ejemplo 1 bajo condiciones húmedas, simulando el medio ambiente de la garganta, fue de 252,23 ± 31,5 gramos, comparado con 320,69 ± 63,8 gramos bajo condiciones secas ($p < 0,05$, prueba t de muestras independientes). La fuerza promedio (SD) requerida en la formulación sin el aditivo en condiciones húmedas y secas, respectivamente, fue de 639,9 gramos (311,8) & 468,23 gramos (101,9) ($p = 0,154$, prueba t de muestras independientes). (Véase la Fig. 3) Además, los datos de hinchamiento (véase Fig. 4; debe observarse que en la Figura 4 "el gel de gelatina pura al 2% p/p" debe ser reemplazado con "gel de gelatina pura al 2,5% p/p") revelan que el gel se hincha en contacto con el agua y se incrementa el peso linealmente con el tiempo (> 14% en 1 hora) lo cual sugiere que el medio penetra dentro del gel en la misma manera durante toda la prueba; mientras que, la velocidad de penetración se incrementa con el tiempo.

15 Conclusiones. El modelo innovador *in vitro* es simple de operar, proporcionando buena reproducibilidad y exactitud. El modelo demuestra que la composición que contiene gelatina y HPMC será tragado con mayor facilidad que una composición que contiene solamente gelatina. Además, el estudio de hinchamiento claramente mostró la capacidad de la formulación para absorber agua.

Ejemplo 4 - Investigaciones sobre los efectos de la consistencia de gel y tamaño del bolo

20 Las ventajas potenciales de administrar tabletas o cápsulas (mostradas en las Figuras 5 y 6) con nuestro gel son:

- Mayor peso de la tableta por lo cual se reduce el tiempo de tránsito es decir, el tiempo de deglución
 - Se incrementa marginalmente el tamaño del bolo haciendo por lo tanto que las tabletas pequeñas sean más manejables
 - Una viscosidad apropiada que garantiza que el paso del bolo no es tan rápido, proporcionando de ese modo el tiempo para el cierre en forma segura de las vías respiratorias
 - Mayor deslizamiento de la tableta o de la cápsula en contacto con la saliva y por lo tanto se requiere menos agua para facilitar la deglución
- 25

- Provisión de una barrera entre el fármaco y la mucosa oral evitando así la irritación local y el enmascarar del sabor de la medicina.

5 Con el fin de obtener una formulación adecuada para las personas con dificultad para la deglución, se consideraron dos propiedades para la formulación de relevancia primaria durante el desarrollo de la formulación, a saber, la consistencia del gel y el tamaño del gel. En primer lugar, se previó que la textura apropiada de la formulación final habría sido al menos un gel razonablemente blando, para estimular la facilidad del tragado pero, al mismo tiempo, habría tenido una textura de tal manera que no hubiera dejado residuos dentro de la garganta durante la deglución. En realidad, especialmente en individuos con disfagia, los riesgos de aspiración de partículas pequeñas (o de pedazos pequeños de gel) son muy altos.

10 Además, se pensó que el tamaño ideal del gel habría tenido un diámetro similar al de la sección de la garganta humana, con el propósito de evitar la tendencia natural de masticarlo cuando está en la boca. Al mismo tiempo, fue necesario escoger unas dimensiones tales que el gel fuera capaz de mantener una tableta o una cápsula dentro del mismo. Con relación al tamaño más apropiado del gel que se adopta para tal formulación, la literatura a cerca de la disfagia representó la fuente principal de información. Más frecuentemente, estos estudios reportaron datos acerca de bolos líquidos o viscosos, tales como yogurt (Miquelin et al., 2001) en vez de bolos sólidos. Sin embargo, existen otros ejemplos, tales como el estudio realizado por Bardan et al., (2004) quienes estudiaron la cinemática de los bolos por medio del uso de manometría-fluoroscopia durante la fase faríngea de la deglución con individuos jóvenes y mayores, mientras tragaban tanto bolos líquidos de 15 ml como bolos sólidos de 20 mm de diámetro. Además, en una revisión por Chen (2008) se reportó que un diámetro estándar de sección transversal faríngea mide alrededor de 0,02 m y se utilizó esto para calcular el número de Reynolds del flujo turbulento de una bocanada de agua. Se asumieron las mismas dimensiones faríngeas en un estudio utilizando un método biomagnético con el propósito de calcular el flujo del bolo faríngeo (Miquelin et al., 2001). Por lo tanto, para la caracterización adicional de una formulación se consideraron apropiados geles que tienen dimensiones cercanas a este valor se considera y por lo tanto fueron adoptadas.

25 Como un prerrequisito para la aplicación clínica de este gel, se consideró relevante establecer su desempeño *in vivo* durante la deglución en adultos sanos, con el propósito de investigar la efectividad, seguridad y preferencias relacionadas con el tamaño y la textura de los geles deglutidos. Por lo tanto, se llevó a cabo un ensayo clínico con voluntarios sanos en el Departamento de Oído, Nariz y Garganta en el Hospital de la Universidad de Norfolk y Norwich (NNUH, Norwich), utilizando la técnica de diagnóstico del Examen Endoscópico con Fibra Óptica de la Deglución (FEES® por sus siglas en inglés) (ver los detalles más adelante).

35 Los receptores en la boca responden a diferentes características del bolo y la retroalimentación táctil determina el tamaño correcto y la posición del bolo antes de activar la deglución (Fillion y Kilcast, 2001). Por lo tanto, con el propósito de aumentar la aceptabilidad de la formulación por parte de los pacientes con capacidad reducida de deglución y/o la percepción sensorial, se investigó también la retroalimentación sensorial oral de la nueva formulación durante el ensayo clínico mediante el uso de un cuestionario no validado. El cuestionario se llevó a cabo con cada participante con el propósito de evaluar la percepción sensorial de tal formulación mediante el uso de métodos discriminatorios y descriptivos. Generalmente hablando, los métodos descriptivos pretenden identificar o determinar la presencia de una característica particular del bolo; mientras que, el análisis de discriminación simplemente indica si los productos que se están siendo analizados son percibidos como diferentes (Piggott et al., 40 1998).

Objetivos

Los objetivos de este ensayo clínico fueron:

- visualizar el desempeño *in vivo* del gel.
- establecer las características óptimas para dicho gel.
- 45 • determinar cómo el cambio de la resistencia del gel y el tamaño incrementan la probabilidad de fractura del gel, la separación de la tableta del gel afecta la velocidad de la deglución.
- evaluar la percepción del paciente de la deglución.

Método

50 El protocolo del ensayo fue desarrollado por el Investigador Principal (CI), en consulta con el equipo investigador. Este protocolo fue remitido exitosamente a los comités locales de ética y gobierno.

Criterios de inclusión

La participación de los supervisores en los ensayos clínicos se discutió en el equipo de investigación antes de iniciar el ensayo con el propósito de evitar cualquier posible riesgo de sesgo en el estudio debido a su participación. En primer lugar, fue de importancia capital que antes de que se realizara el ensayo clínico, el equipo de investigación no tenía características preferidas para la formulación final. Por lo tanto, se cree que no se hubo riesgo de introducir desviaciones ya que los supervisores no tenían ideas preconcebidas en cuanto a lo que preferirían. Adicionalmente, con el propósito de garantizar máxima privacidad, se decidió disponer dos exámenes individuales de tal manera que participante no tuviera posibilidad de ser influenciado por las respuestas de los otros. Con respecto a FEES®, como lo reportó Dodds (1989), las fases faríngea y esofágica de la deglución son ambas completamente involuntarias y el programa central de deglución regula la contracción peristáltica de la faringe y el esófago a través de señales eferentes vagales. Por lo tanto, con base en esta evidencia, se estableció que durante el ensayo clínico no hubo posibilidad de coordinar subjetivamente o controlar en forma subjetiva el proceso de deglución con acciones voluntarias.

Materiales

El producto analizado durante el ensayo clínico se elaboró de dos ingredientes en agua destilada: gelatina que se obtuvo a partir de piel animal, tendón y cartílago, en particular, el tipo en el uso para esta formulación se obtuvo a partir de piel de porcino; una hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) que se deriva de celulosa, el principal componente de las plantas verdes. Tanto la gelatina como la HPMC son productos GRAS y esto significa que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), EE.UU., los denominó como "Generalmente Reconocidos como Seguros" bajo las condiciones de su uso previsto (Cheeseman y Wallwork, 2002). Ellos son ampliamente utilizados en la industria farmacéutica, así como en la de alimentos y eso garantiza un conocimiento óptimo de sus propiedades; sin embargo, su combinación es innovadora y en consecuencia sus propiedades como mezcla fueron investigadas en esta tesis. Estos dos polímeros fueron escogidos, respectivamente, por su tasa rápida de disolución y alta capacidad de hinchamiento cuando se ponen en contacto con fluidos; junto con su capacidad para formar un gel blando cuando se mezclan juntos sobre ciertas concentraciones y se disuelven rápidamente a la temperatura corporal.

Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC)

Los éteres de celulosa, tales como HPMC, son polímeros solubles en agua derivados de la celulosa, el polímero más abundante en la naturaleza. Se usan en un amplio rango de aplicaciones como espesantes, aglutinantes, formadores de película y muchas otras aplicaciones para alimentos, así como aplicaciones para fármacos (National Organic Standards Board Technical Advisory Panel Review, 2002). Como aditivos para alimentos y medicamentos no añaden ningún sabor a la dieta, pero mejoran las propiedades texturales.

Gelatina (Tipo A)

La gelatina es un ingrediente para alimentos sustancialmente de proteína pura obtenida por medio de desnaturalización térmica de colágeno (Gilsenan y Ross-Murphy, 2001). La rigidez del gel de gelatina se obtiene una vez que se han formado suficientes puntos de enlazamiento para hacer una red tridimensional y con el tiempo otras moléculas forman una estructura ordenada. Forma geles térmicamente reversibles con agua, y el gel resultante muestra una temperatura de fusión por debajo de la temperatura corporal (< 35°C), lo que les confiere a los productos de gelatina propiedades organolépticas únicas y de liberación de sabor. Las propiedades únicas que caracterizan a la gelatina: "fenómeno de fundición en la boca", termo-reversibilidad y capacidad para formar un gel por enfriamiento permiten la funcionalidad extendida anteriormente mencionada. Por último, para tal formulación de gelatina ha sido seleccionado a la gelatina principalmente por tres propiedades: es inodora, insípida y la temperatura de fusión es a la temperatura corporal (Wiley and Sons, 2000).

Calidad del producto

Además, para este ensayo clínico, que involucró la participación humana, se tomaron acciones con el propósito de garantizar la salud y seguridad de los participantes a través de materiales bio-compatibilidad y de alta calidad. Por lo tanto, se estudiaron cuidadosamente los Certificados de Análisis (COA por sus siglas en inglés) y las Hojas de Información sobre el Producto de los fabricantes de los productos y se verificó su idoneidad por medio del CI y el equipo de investigación.

Se utilizó gelatina tipo A de piel de porcino, que es tanto inodora como insípida. Se utilizó un único lote de gelatina (número CAS: 90007-70-8) de este tipo a lo largo de todo el estudio, 035K0195 que fue suministrada por Sigma (Reino Unido) y se utilizó como se recibió. El producto es un polvo de color amarillo claro con un peso molecular promedio entre 50,000 y 100,000. Se obtuvieron las siguientes especificaciones a partir de sus Certificados de Análisis (COA) y el Certificado de Origen: apariencia: amarillenta; solubilidad: amarilla ligeramente brumosa; proteína por biuret: 82%, resistencia del gel (gelómetro de Bloom): 292; se recomienda analizar nuevamente: mayo

de 2010, datos de liberación QC: Mayo de 2005.

- 5 La hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) utilizada en este estudio era Methocel tipo K4M Premium EP, que contiene: 22% de metoxilo y 7 - 12% de grupos hidroxipropilo. Se utilizó un único lote de HPMC (tipo USP 2208) de este tipo a través de todo el estudio, SC28012N12, que fue suministrado por Colorcon (marca registrada de Dow Chemical Company) y se utilizó como se recibió. La siguiente información fue obtenida de su hoja de especificaciones del producto: descripción: polvo fibroso o granuloso de color blanco a ligeramente amarillento; pH (solución al 1%) 5,5 - 8,0; identidad: reúne los requerimientos de la USP y la Farmacopea Europea; vida útil: recomendado cinco años, si se almacena en contenedores cerrados.

Referencias utilizadas para el método de preparación de las mezclas:

- 10 "The Dow Chemical Company". "Technical Handbook-METHOCEL Cellulose Ethers". Impreso en EE.UU., Publicado en septiembre de 2002. Forma No. 192-01062-0902□

Gilsenan, Paula M. y Ross-Murphy, S. B. (2001) "Shear creep of gelatin gels from mammalian and piscine collagens", International Journal of Biological Macromolecules, 29(1), 53 - 61.

Solvente

- 15 Se usó un lote de agua potable para la preparación de cada lote utilizado en las dos fechas del ensayo clínico.

Método de preparación de la muestra

- 20 El método de preparación adoptado consistió de la elaboración de dos soluciones por separado, de acuerdo con la literatura científica* a temperatura controlada y se las mezcló en proporciones precisas antes de que se produjera la gelificación. Para este estudio, se garantizó la alta calidad de las muestras a saber por medio del método estándar simple de preparación desarrollado por el Investigador Principal (CI); condiciones óptimas de higiene y almacenamiento durante poco tiempo (máximo 24 horas) a baja temperatura.

Se encapsularon 50 mg de ácido ascórbico BP (vitamina C) por Norbrook (Norbrook Laboratories Limited, Newry, Co. Down, Irlanda del Norte; diámetro alrededor de 8 mm y 3 mm de espesor) dentro del gel justo antes de iniciar el examen FEES®.

- 25 Se prepararon los lotes 24 horas antes de cada uno de los dos exámenes FEES® y se almacenaron durante la noche a temperatura controlada. El día del ensayo clínico en la NNUH se transfirieron las muestras a la NNUH dentro de un frigorífico transportable y se almacenaron a temperatura controlada hasta que se realizó el examen FEES®. Se insertó la tableta en el gel utilizando una espátula de metal delgada para cortar el gel desde la parte superior y penetró en el centro. Se empujó la tableta al interior de esta hendidura.

- 30 Procedimiento Estándar de Operación (SOP por sus siglas en inglés)

Un procedimiento estándar de operación (SOP) fue aprobado tanto por el comité de ética como por el comité local de gobierno del NHS y fue estrictamente seguido por el CI durante la preparación de lotes con el propósito de garantizar las GLP. El Departamento de Servicios Estériles (SSD por sus siglas en inglés) en la NNUH proporcionó todos los contenedores y guantes estériles (marcados como EC) usados durante la preparación de las muestras. 35 Todas las espátulas y los agitadores magnéticos utilizados fueron esterilizados en el departamento, sellados y marcados y se utilizaron únicamente una vez. Se utilizaron guantes y batas durante el período de preparación de parte del CI y la otra persona en la habitación (AM).

- 40 Con el propósito de garantizar la más alta precisión del contenido de la preparación, los pesos y los volúmenes fueron medidos por el CI y después de eso revisados por un segundo farmacéuta (AM) quien estaba presente durante todo el procedimiento de preparación de las muestras. Se tomaron registros en forma de precisión en las hojas de los lotes.

Ordenamiento de las muestras

Al cambiar las siguientes tres características de la muestra de deglución, se utilizó un diseño factorial para crear ocho permutaciones diferentes:

- 45 • la resistencia del gel (gelatina al 2 - 3% mezclada respectivamente con HPMC al 0,5 - 0,3% p/p)

- agua presente durante la deglución o no (20 ml);
- tamaño relativamente pequeño o grande del gel (20 mm o 25 mm de diámetro x 1 mm de espesor)

5 Se esperaba que cada participante tragara un grupo de muestras de ocho muestras durante una sesión que fueron administradas en una secuencia aleatoria, y otras ocho muestras durante una segunda sesión, es decir, 16 muestras cada participante. Todas las 16 muestras de gel, de cualquier dimensión, incluían una tableta de 50 mg de vitamina C. La secuencia de las permutaciones se hizo en forma aleatoria antes de iniciar el estudio. Cada permutación ha sido experimentada dos veces por cada participante.

Asignación al azar

10 Se utilizó un diseño factorial lo que significa que con tres factores habían ocho posibles permutaciones diferentes y se repitió cada permutación una vez en cada voluntario, es decir, 16 degluciones por cada voluntario. Se diseñó con el propósito de determinar si el gel era lo suficientemente resistente para soportar la tableta y no fracturarse en la deglución; con qué tamaño de gel se sintieron cómodos los voluntarios sanos; y también si la deglución del gel con agua la hace más fácil o si la saliva por sí sola es suficiente.

Agua suministrada durante el examen FEES®

15 Con base en la evidencia reportada en otros estudios con pacientes sanos y con disfagia (Adnerhill et al., 1989; Robbins et al., 1987; Logemann, 1986), para el ensayo clínico la cantidad de agua suministrada a los participantes fue de 20 ml. Se le suministró a los participantes en un vaso y con la mitad de las muestras en una secuencia aleatoria.

Procedimiento FEES®

20 El procedimiento FEES® adoptado durante el ensayo clínico siguió uno protocolo FEES® estándar y permitió la visualización del tránsito de las muestras dentro de la garganta durante la deglución. El terapeuta más antiguo insertó en forma segura el telescopio de 3 - 4 mm de diámetro hasta las fosas nasales y sobre la parte posterior de la garganta mientras el participante estaba sentado y era capaz de sostener el vaso de agua y tragar las muestras dadas una por una en una cuchara por el CI. Las imágenes fueron registradas en una cinta de vídeo y al mismo tiempo mostradas en una pantalla y observadas por el terapeuta, el participante y el CI en tiempo real. El procedimiento completo se llevó a cabo por parte del terapeuta más antiguo del habla y el lenguaje del NNUH. Los detalles del número, tipo y tamaño de la muestra se reportan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4 - Características de la muestra dado en una secuencia aleatoria a cada participante

Muestra no.	Tamaño de la muestra	Dimensiones de la muestra	Resistencia de la muestra	Composición de la muestra	Agua suministrada o no (20ml)
1	Pequeña	20 mm de diámetro X 11 mm de altura	Blanda (menor contenido de gelatina)	Gelatina/HPMC 2,0/0,5% p/p	No
2	Pequeña	20 mm de diámetro X 11 mm de altura	Blanda	Gelatina/HPMC 2,0/0,5% p/p	Si
3	Pequeña	20 mm de diámetro X 11 mm de altura	Dura (mayor contenido de gelatina)	Gelatina/HPMC 3,0/0,3% p/p	No
4	Pequeña	20 mm de diámetro X 11 mm de altura	Dura	Gelatina/HPMC 3,0/0,3% p/p	Si
5	Grande	25 mm de diámetro X 11 mm de altura	Blanda	Gelatina/HPMC 2/0,5% p/p	No
6	Grande	25 mm de diámetro X 11 mm de altura	Blanda	Gelatina/HPMC 2/0,5% p/p	Si

(continuación)

Muestra no.	Tamaño de la muestra	Dimensiones de la muestra	Resistencia de la muestra	Composición de la muestra	Agua suministrada o no (20ml)
7	Grande	25 mm de diámetro X 11 mm de altura	Dura	Gelatina/HPMC 3,0/0,3% p/p	No
8	Grande	25 mm de diámetro X 11 mm de altura	Dura	Gelatina/HPMC 3,0/0,3% p/p	Si

Durante cada deglución se registró lo siguiente a través de FEES®:

- 5
- si el gel estaba intacto cuando entraba y salía de la garganta;
 - si la tableta estaba dentro del gel a la entrada y a la salida de la garganta;
 - tiempo en cámara, es decir, el tiempo para la deglución.

Desarrollo e implementación del cuestionario

- 10 El cuestionario utilizado durante el ensayo clínico fue diseñado por el equipo de investigador con el propósito de investigar criterios tales como la comodidad de la formulación, la adhesión y la facilidad de la deglución, que se creía se podía mejorar. Cada cuestionario incluyó cinco preguntas y fueron hechas al participantes después de cada muestra fue tragada (véase la Tabla 5). Para tres de las cinco preguntas hechas se utilizaron escalas y se le pidió al participante que expresar sus puntos de vista en una escala Likert de cinco puntos que incluía los puntos de "completamente de acuerdo, de acuerdo, inseguro, en desacuerdo, completamente en desacuerdo" (Smith, 2002) .
- 15 Este tipo de respuestas se eligieron con el propósito de permitir a los participantes que calificaran la experiencia, mientras que las dos últimas preguntas (Q4 y Q5) tenían como respuestas "Sí" o "No".

Tabla 5 - Cuestionario utilizado durante cada examen FEES®

1) Todo el gel y la tableta fueron muy fáciles de deglutir
Completamente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Inseguro <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Completamente en desacuerdo <input type="checkbox"/>
2) Estaba muy cómodo con el tamaño del gel
Completamente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Inseguro <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Completamente en desacuerdo <input type="checkbox"/>
3) El gel se sintió pegajoso en mi boca
Completamente de acuerdo <input type="checkbox"/> De acuerdo <input type="checkbox"/> Inseguro <input type="checkbox"/> En desacuerdo <input type="checkbox"/> Completamente en desacuerdo <input type="checkbox"/>
4) El gel no se rompió mientras estaba en mi boca
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5) La tableta se separó del gel en la boca
Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

Resultados

- 20 De las 32 muestras administrados en 7 casos la formulación se fracturó y en 8 casos la tableta se separó del gel durante la deglución. La Tabla 6 proporciona un resumen del efecto de las diferentes condiciones en la separación y

fractura. No se identificaron relaciones definidas, sin embargo pareció existir una tendencia de que se fracturara el gel más duro y en forma similar, entre más grande y duro el gel era más probable que se separara de la tableta durante la deglución. El análisis de regresión logística binaria no encontró ninguna variables (presencia de agua, tamaño o dureza) que fueran capaces de predecir si el gel se fracturaría o se separaría.

5

Tabla 6 - Efecto de las diferentes condiciones del gel sobre la separación y la fractura

Condición	n	Fracturado	Intacto	P*	Separado	Combinado	P*
Con agua	16	1 (6,25)	13 (93,75)	0,333	1 (6,25)	13 (93,75)	0,333
Sin agua	16	4 (25,0)	12 (75,0)		4 (25,0)	12 (75,0)	
Gel pequeño	16	2 (12,5)	14 (87,5)	1,000	1 (6,25)	13 (93,75)	0,220
Gel grande	16	3 (18,8)	13 (82,2)		4 (25,0)	12 (75,0)	
Gel blando	16	2 (12,5)	14 (87,5)	1,000	2 (12,5)	14 (87,5)	1,000
Gel duro	16	3 (18,8)	13 (81,2)		3 (18,8)	13 (81,2)	
* Exacto de Fisher							

10

Las Figuras 7 - 15 proporcionar un resumen de las opiniones sobre la facilidad de deglución, la comodidad y la adherencia bajo diferentes condiciones. Puede observarse que la presencia de agua no pareció estar relacionada con la comodidad o la facilidad, mientras que existe una preferencia por el gel más blando y más pequeño. El tamaño pareció no estar relacionado con la adherencia y nuevamente el gel más blando pareció permanecer más pegajoso.

15

El análisis de regresión con eliminación hacia atrás encontró que el tamaño y la dureza eran los únicos factores relacionados en forma significativa con la comodidad ($p < 0,001$ & $p = 0,097$, respectivamente) donde el tamaño más pequeño provocó que los encuestados se movieran dos puntos hacia arriba en la escala de Likert en promedio y el gel más duro provocó encuestados que los encuestado se movieran medio punto hacia abajo en la escala Likert, en promedio. El tamaño (Figuras 8, 11), la presencia de agua (Figuras 7, 10) y la dureza (Figuras 9, 12) se encontró que todos estaban significativamente relacionada con la facilidad de la deglución, $P = 0.006$ (para todos los tres). La reducción del tamaño del gel, la reduciendo de la dureza y la adición de agua para la deglución aumentaron todos independiente la facilidad de la deglución en un factor de 0,8 en un punto en la escala de Likert. La presencia de agua (Figura 13) y la dureza (Figura 15) se encontró que estaban significativamente relacionados con la adherencia percibida del gel, $p = 0,068$ & $0,068$ respectivamente. Al moverse de un gel más duro a uno más blando y de la ausencia a la presencia agua mejoró las respuestas en cada caso en un factor de dos tercios de un punto.

20

Discusión

25

Entre más pequeño y más blando el gel, la más fácil y cómoda la deglución. Aunque la presencia de agua no estaba relacionada con la comodidad o la facilidad de la deglución, estaba relacionada con la adherencia percibida. Esto puede proporcionar evidencia para asegurar que el gel no debe ser usado en pacientes sin xerostemia, es decir, carencia de saliva, a menos que se pueda suministrar agua al mismo tiempo.

30

Evaluación de la disfagia por FEES®

35

Para identificar la presencia de disfagia, se valora el origen de los síntomas y se determina el riesgo de una aspiración silenciosa, se pueden utilizar diferentes evaluaciones diagnósticas de laboratorio por parte de los terapeutas para tratar a los pacientes con disfagia. Los pacientes con dificultades para la deglución se someten a evaluación clínica que es realizada en forma convencional por un Terapeuta del Habla y del Lenguaje (SLT por sus siglas en inglés) que analiza las funciones motoras orales del paciente utilizando materiales líquidos, sólidos o semi-sólidos, dependiendo del grado de la discapacidad. Se utilizan primero líquidos de baja viscosidad, como agua, para definir mejor la razón de la aspiración y son más fácilmente aclarados por el paciente. Una limitación importante del

examen clínico de cabecera es que la presencia y la gravedad de la aspiración no se determina fácilmente (Ott y Pikna, 1993). La evaluación clínica es necesaria para determinar las estrategias integrales de alimentación pero frecuentemente es incapaz de predecir o incluso de observar el fenómeno de penetración o de aspiración y no puede ser utilizada para evaluar las etapas faríngea y esofágica de la deglución (DeMatteo et al., 2005).

- 5 El examen endoscópico con fibra óptica de la deglución (FEES®) es como una herramienta de diagnóstico para evaluar la aspiración de alimentos y líquidos, así como cualquier anomalía durante la alimentación oral (Langmore, 2001). Durante el examen FEES® estándar únicamente un Patólogo del Habla y el Lenguaje (SLP), que es el endoscopista y otra persona que ayuda y alimenta al paciente son necesarios. La persona bajo examen se sienta en una posición vertical o en diferentes posturas, típicas de aquellos que normalmente comen y se pasa el endoscopio a través de la nariz dentro de la orofaringe hasta un punto posterior a la epiglotis, donde se pueden visualizar fácilmente las estructuras de la laringe (Langmore, 2001). Se le pide al paciente que trague diferentes bolos y el instrumento de vídeo registra su paso.

- 15 Esta técnica es capaz de mostrar si el problema de deglución está relacionado con una propulsión inadecuada del bolo, el aclaramiento del bolo, la propulsión no efectiva de la lengua, la elevación de la laringe o la elevación de la hioides, etc. En otros casos, es posible entender si el problema está relacionado con la propulsión sincronizada del bolo y con la protección de las vías respiratorias, o la iniciación de la sincronización de los dos eventos (Langmore, 2001).

Ejemplo 5 - Ensayos comparativos con diferentes materiales de gel

Materiales y Métodos

- 20 La gelatina, hecha de piel de porcino se obtuvo de Sigma, Steinham, Alemania y la HPMC suministrada como Methocel K4M fue obtenida de Colorcon (por la Dow Chemical Company), Dartford, Kent. El agua AnalAR™ se utilizó en su totalidad para la disolución de los excipientes de la formulación. Las tabletas de vitamina BP (50 mg) se obtuvieron de una farmacia local.

Se llevó a cabo el análisis de la textura utilizando un Analizador de Textura TA-XTPlus de Stable Micro Systems.

- 25 El método de preparación consiste en la elaboración de dos soluciones separadas. La gelatina, en la concentración requerida, se añade al agua durante dos horas para formar una dispersión y luego se calienta a 70°C durante diez minutos con una mezcla suave (aproximadamente en la marca 5 en un agitador estándar con calentamiento de laboratorio) para lograr la disolución. La HPMC, a la concentración requerida, se añade al agua ya caliente a 80°C, mezclada a una velocidad media durante treinta minutos (aproximadamente en la marca 5 en un agitador estándar con calentamiento de laboratorio) y se permitió que se enfriara. Se añade luego agua fría para lograr la disolución. Cuando ambas soluciones se enfrían, se mezclan durante diez minutos. Ocurre entonces la formación del gel durante un lapso de una hora. Los geles se refrigeran antes de utilizarlos.

Parte experimental y resultados

- 35 Por favor téngase en cuenta que los geles de gelatina que contienen 2, 3 y 5% fueron preparados y evaluados (sin HPMC). Todos fueron considerados inadecuados porque sin la HPMC las texturas fueron firmes y cauchosas y no parecieron ser adecuadas para nuestros propósitos. Los ensayos de compresión sobre gelatina al 2% produjeron unas lecturas promedio de aproximadamente de 150 g/5 mm en forma opuesta a los 51 g/5 mm con HPMC (0,4%). Para la gelatina al 3%, el resultado fue 210 g/5 mm en forma opuesta a los 110 g/5 mm con HPMC (0,3%) y para gelatina al 5% 480 g/5 mm en forma opuesta a los 221 g/5 mm con HPMC (0,5%). El uso de gelatina sola no fue considerada como resultado de estos hallazgos.

- 45 Se utilizaron una variedad de técnicas en muchas combinaciones diferentes de concentración de gelatina y HPMC para determinar el gel ideal en términos de comodidad para los pacientes y de facilidad de inserción de la tableta requerida (se utilizó ácido ascórbico o vitamina C), las dimensiones del gel son 15 mm de diámetro y 7 mm de profundidad y las dimensiones de la tableta son 8 mm de diámetro y 3 mm de profundidad. Estas incluyen análisis de textura de los geles en modo de compresión para controlar la "suavidad" y fragilidad. La Figura 16 muestra un ejemplo de diferentes concentraciones de gelatina añadidas a diferentes concentraciones de HPMC. Experimentalmente, las concentraciones de HPMC de 0,1% a 1% fueron intentadas pero una concentración de 0,4% produjo los mejores resultados. Adicionalmente la concentración de gelatina utilizadas afectaron la suavidad y la fragilidad del gel. Se ensayaron también concentraciones de gelatina en el rango de 1% a 10% y una mayor concentración de gelatina mejoró la tendencia de los geles a dividirse pero redujo su suavidad. Se requirieron fuerzas de compresión mayores para los geles que contenían las mayores concentraciones de gelatina como puede verse en la Figura 16. Se encontró que una fuerza de compresión entre 50 - 120 g/5 mm produjo los mejores resultados en términos de la suavidad y de la facilidad de inserción de la tableta, por debajo de este valor el gel era demasiado blando y únicamente semisólidos y hacia arriba, el gel no era flexible y se anticipó a partir de la

evaluación táctil que sería la deglución sería difícil,

Se usó análisis por observación para controlar la facilidad de manejo y la sensación de los geles, la facilidad de inserción de la tableta y la presencia de sinéresis (un problema encontrado con algunas combinaciones de geles). La Tabla 7 muestran los resultados de estas observaciones. En esta etapa, se descartaron las concentraciones mayores de gelatina por ser muy duras y también los resultados mostraron que están en concentraciones de gelatina de 1% a 5%. Las concentraciones de HPMC estaban en el rango de 0,1% a 2,5%. La inserción de la tableta y la retención en los geles más duros fue mucho más fácil, pero estos geles eran muy duros para la comodidad de la deglución. El gel que contenía gelatina al 2% añadida a HPMC al 0,4% era bastante elástica al tacto con relativa facilidad de inserción y retención de la tableta.

- 5
- 10 Tabla 7: Análisis por observación de los geles de gelatina/HPMC de diferentes combinaciones. Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente sobre geles que habían sido dejadas en equilibrio durante una hora.

Gelatina /HPMC % (p/v)	Facilidad de manejo	Sinéresis	Sensación	Inserción de la tableta y comentarios	Fuerza promedio/gramo para comprimir el gel 5 mm
1/0,1 (10:1)	No se pueden recoger	No	Semisólida	Sin inserción de tableta	-
1/0,2 (5:1)	No se pueden recoger	No	Semisólida	Sin inserción de tableta	-
1/0,5 (2:1)	No se pueden recoger	No	Semisólida	Sin inserción de tableta	-
2/0,2 (10:1)	Se pueden recoger	No	No semisólida sino muy blanda	Tableta insertada pero difícil de manejar	40,3
2/0,4 (5:1)	Se pueden recoger	No	Fácil de manejar	Tableta insertada sin problemas	51,2
2:1 (2:1)	No se pueden recoger	No	Semisólida	Sin inserción de tableta	-
3/0,3 (10:1)	Fácil de recoger	No	Más fácil de manejar	Fácil de insertar la tableta	110
3/0,6 (5:1)	Fácil de recoger	Sí +	Más fácil de manejar	Fractura al insertar la tableta	131
3/0,9 (2:1)	Fácil de recoger	Sí++	Gel más duro +	Fácil de insertar la tableta, sin fractura	152
4/0,4 (10:1)	Más fácil de recoger	No	Gel más duro +	Muy fácil de insertar la tableta, sin fractura	143
4/0,8 (5:1)	Más fácil de recoger	Sí +	Gel más duro +	Muy fácil de insertar la tableta, sin fractura	132
4/2 (2:1)	Más fácil de recoger	Sí ++	Gel más duro ++	Muy fácil de insertar la tableta, sin fractura	174
5/0,5 (10:)	Más fácil de recoger	Sí+	Gel más duro ++	Muy fácil de insertar la tableta, sin fractura	221

(continuación)

Gelatina /HPMC % (p/v)	Facilidad de manejo	Sinéresis	Sensación	Inserción de la tableta y comentarios	Fuerza promedio/gramo para comprimir el gel 5 mm
5/1 (5:1)	Más fácil de recoger	Sí ++	Gel más duro ++	Muy fácil de insertar la tableta, sin fractura	247
5/2,5 (2:1)	Más fácil de recoger	Sí ++	Gel más duro ++	Muy fácil de insertar la tableta, sin fractura	278

Conclusiones

- 5 Los resultados mostraron que, en términos de suavidad, fragilidad y facilidad de inserción de la tableta, que una combinación de gelatina al 2% añadida a HPMC al 0,4% era lo ideal. Concentraciones menores o mayores de gelatina o de HPMC dieron como resultado geles que eran muy blandos en términos de mayor fragilidad y dificultad o imposibilidad de inserción de la tableta o muy duros en términos de facilidad de deglución.

A menos que se indique lo contrario más arriba, por peso se entiende % p/p.

- 10 Lo anterior describe en términos generales la presente invención, sin limitación.

Referencias

Belknap D., Seifert C. and Peterman M. (1997) "Administration of medications through enteral feeding catheters" American Journal of Critical Care 6, 382 - 392.

15 Cheeseman M. and Wallwork J. (2002) "FDA's office of food additive safety" Food Safety Magazine: with permission of the publisher December 2002/January 2003 by the Target group. Chisaka H., Matsushima Y., Wada F. and Saeki S. (2006) "Dynamics of capsule swallowing by healthy young men and capsule transit time from the mouth to the stomach Dysphagia, 21 (4), 275 - 279.

20 Cooke I., Doods W., Dantas R., Kern M., Massey B., Shaker R. and Hogan S. (1989) "Timing of videofluoroscopic, manometric events and bolus transit time during oral and pharyngeal phases of swallowing " Dysphagia, 4, 8 - 15. Deward R. and Joyce M. (2006) "Time-Dependent Rheology of Starch Thickeners and the Clinical Implications for Dysphagia Therapy", Dysphagia, 21 (4),

Finestone M., Greene-Finestone S., Wilson E. and Teasell R. (1995) "Malnutrition in stroke patients on the rehabilitation service and at follow-up: Prevalence and predictors" Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 76 (4), 310 - 316.

25 Kikendall J. W., Friedman A. C., Oyewole M. A., Fleischer D., and Johnson L. F. (1983) "Pill-Induced oesophageal injury - case reports and review of the medical literature" Digestive disease and sciences, 28(2),

Kirkevold O. and Engedal K., (2005) Concealment (of drugs in food and beverages in nursing homes: cross sections study" British Medical Journal, 330, 20 - 22.Lazarus L.,

30 Logemann J., Rademaker A., Kahrilas P., Pajak T., Lazar R. and Halper A., (1993) "Effects of bolus volume, viscosity and repeated swallows in nonstroke subjects and stroke patients" Archives of physical medicine and rehabilitation, 74(10), 1066 - 1070.

Leslie P., Carding P. N. and Wilson J.A. (2003) "Investigation and management of chronic dysphagia" British Medical Journal 326, 433 - 436.

Logemann J. (1983) "Manual for the videofluoroscopic study of swallowing" (2nd Ed.), Pro-Ed Inc..

35 McGavock H. (2005) "How drugs work. Basic pharmacology for healthcare professionals" Oxford, Radcliff publishing. Miller J. L. and Watkin L. (1996) "The influence of bolus volume and viscosity on anterior lingual force during the oral stage of swallowing" Dysphagia 11, 117 - 124.

Mistry B., Samuel S., Bowden S., McCartney R. and Roberts D. (1995) "Simplifying oral drugs for patients with swallowing difficulties" *Pharmaceutical Journal* 254, 808 - 809.

Ramsey D., Smithard D. and Kalra L. (2003) "Early assessment of dysphagia and aspiration risk in acute stroke patients" *Stroke* 34, 1252 - 1257.

5 Shils M. E., Olson J. A., Shike M. and Ross A. C. (1995) "Modern nutrition in health and disease" IX ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, USA.

Smithard D., O'Neil P., England R. and Park C. (1997) "The natural history of dysphagia following a stroke" *Dysphagia* 12, 188 - 193.

10 Tissot E., Cornette C., Demoly P., Jacquet M., Barale F. and Capellier G. (1999) "Medication errors at the administration stage in an intensive care unit" *Intensive Care Medicine* 25, 353 - 359.

Wright D. J. (2002) "Medication administration in nursing homes" *Nursing Standard* 16, 33 - 38.

Referencias

Adnerhill I., Ekberg O., Groher M. (1989) 'Determining Normal Bolus size for thin liquids' *Dysphagia* 4: 1 - 3

15 Bardan E., Kern M., Ardnorfer R., Hofmann C. and Shaker R. (2004) 'Effect of aging on bolus kinematics during the pharyngeal phase of swallowing' *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol* 290: G458 - G465

Chen J. (2008) 'Food oral processing-A review' *Food Hydrocolloids* doi: 10. 1016/j.foodhyd.2007.11.013

Cheeseman M. and Wallwork J., (2002) 'FDA's Office of Food Additive Safety' *Food Safety Magazine* by the Target Group, Dec. 2002 - Jan 2003

20 Chisaka H., Matsushima Y., Wada F., Saeki S. (2006) 'Dynamics of capsule swallowing by healthy young men and capsule transit time from the mouth to the stomach' *Dysphagia* 21 (4): 275 - 279

Cook I., Doods W., Dantas R., Kern M., Massey B., Shaker R., Hogan (1989) 'Timing of videofluoroscopic manometric events and bolus transit during oral and pharyngeal phases of swallowing' *Dysphasia* 4: 8 - 15

DeMatteo C., Matovich D. and Hjarterson A. (2005) 'Comparison of clinical and videofluoroscopic evaluation of children with swallowing difficulties' *Developmental Medicine and Child Neurology* 47: 149 - 157

25 Deward R. and Joyce M. (2006) 'Time-Dependent Rheology of Starch Thickeners and the Clinical Implications for Dysphagia Therapy' *Dysphagia* 21 (4): 264 - 269

Dodds Wylie (1989) 'The physiology of swallowing' *Dysphagia* 3: 171 - 178

Dodds W., Stewart E., Logemann J. (1989) 'Physiology and radiology of the normal oral and pharyngeal phases of swallowing' *AJR* 154: 953 - 963

30 Fillion L. and Kilcast D. (2001) 'Food texture and eating difficulties in the elderly' *Food Industry Journal* 4 (1): 27 - 33

Fisher R., Malmud L., Applegate G., Rock E., Lorber S. (1982) 'Effects of bolus composition on oesophageal transit: concise communication' *J. Nucl. Med.* 23 (10): 878 - 882

Gilsenan Paula M. and Ross-Murphy Simon B. (2001) 'Shear creep of gelatin gels from mammalian and piscine collagens' *International Journal of Biological Macromolecules* 29: 53 - 61

35 Hey H., Jorgensen F., Sorensen K., Hasselbach H., Wamberg T. (1982) 'Oesophageal of six commonly used tablets and capsules' *BMJ* 285: 1717 - 1719

Kikendall J. W., Friedman A. C., Oyewole M. A., Fleischer D., Johnson L. F. (1983) 'Pill-Induced oesophageal injury-Case reports and review of the medical literature' *Digestive disease and sciences* 28 (2): 174-182

40 Kuhlemeier J., Palmer J., Rosemberg D. (2001) 'Effect of Liquid Bolus Consistency and Delivery Method on Aspiration and Pharyngeal Retention in Dysphagia Patients' *Dysphagia* 16 (2): 119 - 122

- Langmore S. (2001) 'Endoscopic evaluation and treatment of swallowing disorders' Ed. Thieme, New York, Stuttgart
- Langmore S. E. (2003) 'Evaluation of oropharyngeal dysphagia: which diagnostic tool is superior?' Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery 11: 485 - 9
- 5 Lazarus L., Logemann J., Rademaker A., Kahrilas P., Pajak T., Lazar R., Halper A., (1993) 'Effects of bolus volume, viscosity, and repeated swallows in nonstroke subjects and stroke patients' Archives of physical medicine and rehabilitation 74 (10) 1066 - 70
- Martin-Harris B., Logemann J. A., McMahon S., Schleicher M. and Sandidge J. (2000) 'Clinical utility of the Modified Barium Swallow' Dysphagia 15: 136 - 141
- 10 Miller J. L. and Watkin L. (1996) 'The influence of bolus volume and viscosity on anterior lingual force during the oral stage of swallowing' Dysphagia 11: 117 - 24
- Miquelin C., Braga F., Dantas R., Oliveira R. and Baffa O. (2001) Pharyngeal clearance and pharyngeal transit time determined by a biomagnetic method in normal humans' Dysphagia 16: 308 - 312
- National Organic Standards Board Technical Advisory Panel Review (August 26, 2002) 'Hydroxypropyl Methylcellulose' Compiled by Organic Materials Review Institute for the USDA National Organic Program
- 15 Ott D. J. and Pikna L. A. (1993) 'Clinical and Videofluoroscopic evaluation of swallowing disorders' AJR 161: 507-513
- Piggott J., Simpson S., Williams S. (1998) 'Sensory analysis' Int J. Food Sc. and Techn. 33: 7 - 18
- Robbins A., Suffit R., Rosenbek J., Levine R., Hyland J. (1987) "'A modification of a modified barium swallow' Dysphagia 2: 83 - 86
- Singh and Hamdy (2006) 'Dysphagia in stroke patients' PMJ 82: 383 - 391 □
- 20 Smith F. (2002) 'Research methods in Pharmacy Practise' Pharmaceutical Press, London Chicago
- Wiley John and Sons (2000) Cole, CGB. Gelatin. Frederick J. Francis, Editor. Encyclopedia of Food Science and Technology, 2nd edition. 4 Vols. New York: 1183 - 1188.

REIVINDICACIONES

1. Una composición comestible de gel para administración oral a un individuo con dificultad para la deglución, en donde la composición se le da forma y dimensiones para la aceptación de una forma de dosificación,
- 5 en donde el gel es una sustancia flexible que sirve de soporte, miscible en agua, formada a partir de un líquido, que es agua y un agente gelificante y, que puede ser recogida y manejada, y
- la composición tiene un rebaje suministrado sobre la misma para inserción de una forma de dosificación, que es una tableta o una cápsula, y en donde el rebaje es un corte o una abertura con una longitud de 0,3 a 1 cm de acuerdo a lo medido a través de la superficie de la composición, y en donde la composición incluye al agente gelificante, que es gelatina, agua y un agente lubricante, que es hidroxipropil metilcelulosa.
- 10 2. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición de gel contiene gelatina e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) en una proporción p/p de 10:1 a 3:1.
3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición de gel contiene gelatina e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) en una proporción p/p de 6:1 a 3:1.
- 15 4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición de gel contiene gelatina e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) en una proporción p/p de aproximadamente 4:1.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición de gel consiste esencialmente de gelatina, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y agua.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el rebaje es un corte.
- 20 7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición de gel está asociada con una forma de dosificación que es una tableta o una cápsula.
8. Un método para preparar una composición comestible en gel para administración oral a un individuo con dificultad para la deglución, comprendiendo el método
- proporcionar una composición líquida de pregel para formar un gel, y luego o bien:
- 25 (i) solidificar la composición de pregel en un molde de tal manera que un rebaje para la aceptación de una forma de dosificación se forme en la composición solidificada de gel comestible, o
- (ii) solidificar la composición de pregel en un molde y formar un rebaje en el gel solidificado, por ejemplo, cortando un rebaje en el gel,
- en donde la composición comestible de gel contiene al agente gelificante, que es gelatina, agua y un agente lubricante, que es hidroxipropil metilcelulosa,
- 30 y el rebaje en la composición comestible de gel es para la inserción de una forma de dosificación, en donde la forma de dosificación es una tableta o una cápsula y en donde el rebaje es un corte o abertura con una longitud de aproximadamente 0,3 a 1 cm de acuerdo a lo medido a través de la superficie de la composición.
9. Una forma de dosificación para uso en un método para tratamiento de un individuo con dificultad para la deglución y opcionalmente otro trastorno, comprendiendo el método administrar una forma de dosificación al individuo con
- 35 dificultad para la deglución, que comprende:
- proporcionar una composición como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que tiene una forma de dosificación asociada con la composición, en donde la forma de dosificación está presente en el rebaje de la composición, la forma de dosificación es una tableta o una cápsula, y la forma de dosificación es para el tratamiento de una dificultad en la deglución y/o el otro trastorno, administrando la composición en forma oral al individuo.
- 40 10. La forma de dosificación de la reivindicación 9, en donde el otro trastorno es un trastorno asociado con la dificultad en la deglución seleccionado de entre lesión por garganta embotada, discapacidad causada por cirugía, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, síndrome de Asperger, cáncer de esófago, cáncer de laringe, enfermedad de Chagas, celíaco, fibrosis quística, enfermedad de Huntington, enfermedad de Niemann-Pick,

condiciones neurológicas tales como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, obesidad, síndrome de Riley-Day, colesterol alto, alergias al maíz y sensibilidades al maíz, escleroderma, y diabetes.

5 11. Un empaque que contiene una composición como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde al menos parte de la composición comestible está expuesta, y el rebaje está presente sobre la parte expuesta de la composición comestible.

12. Un empaque de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el empaque comprende:

(i) una base que tiene una o más hendiduras que contienen una composición en gel como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, teniendo la composición un rebaje allí para la inserción de una forma de dosificación; y

10 (ii) una cubierta removible, de tal manera que cuando se remueve la cubierta, se expone el rebaje para permitir la inserción de una forma de dosificación en el rebaje.

Figura 1



Figura 2

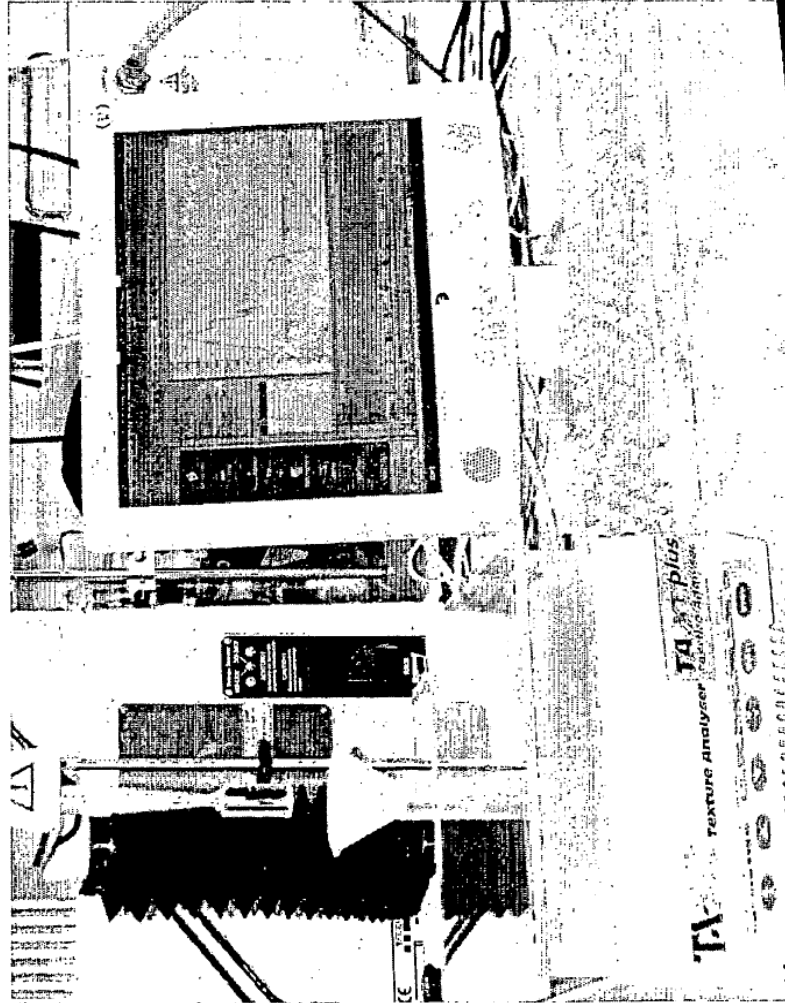


Figura 3

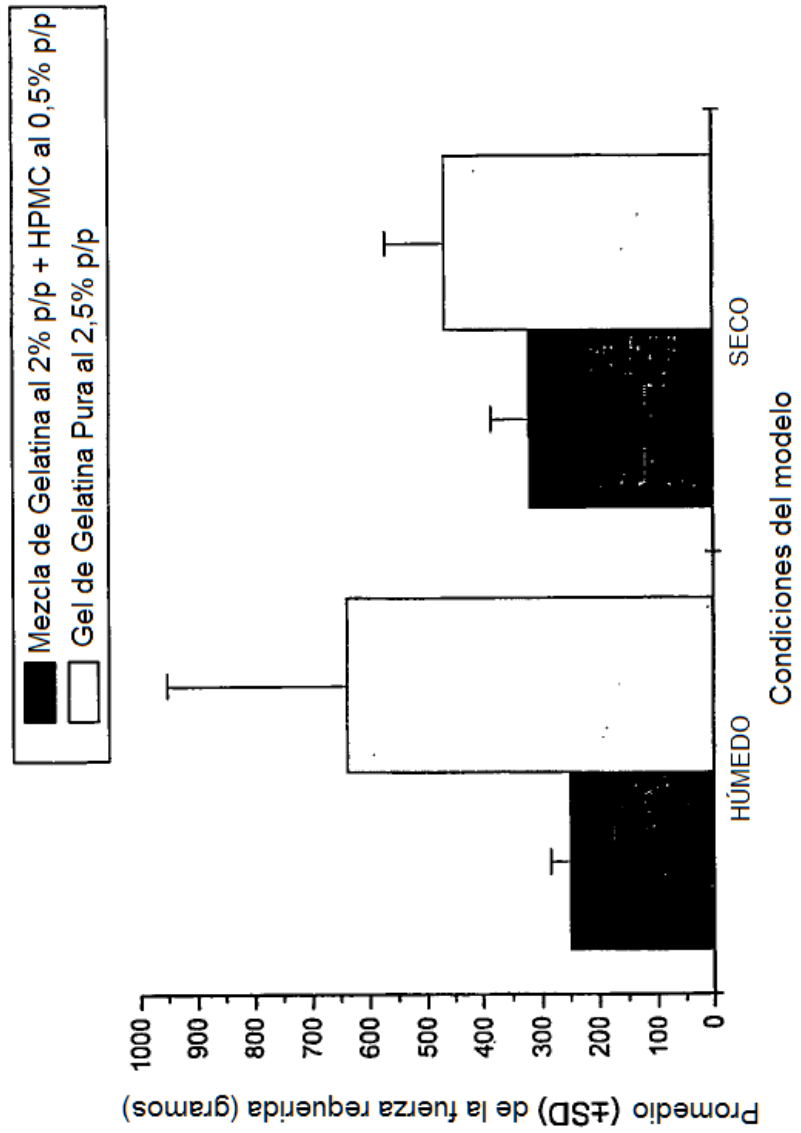


Figura 4

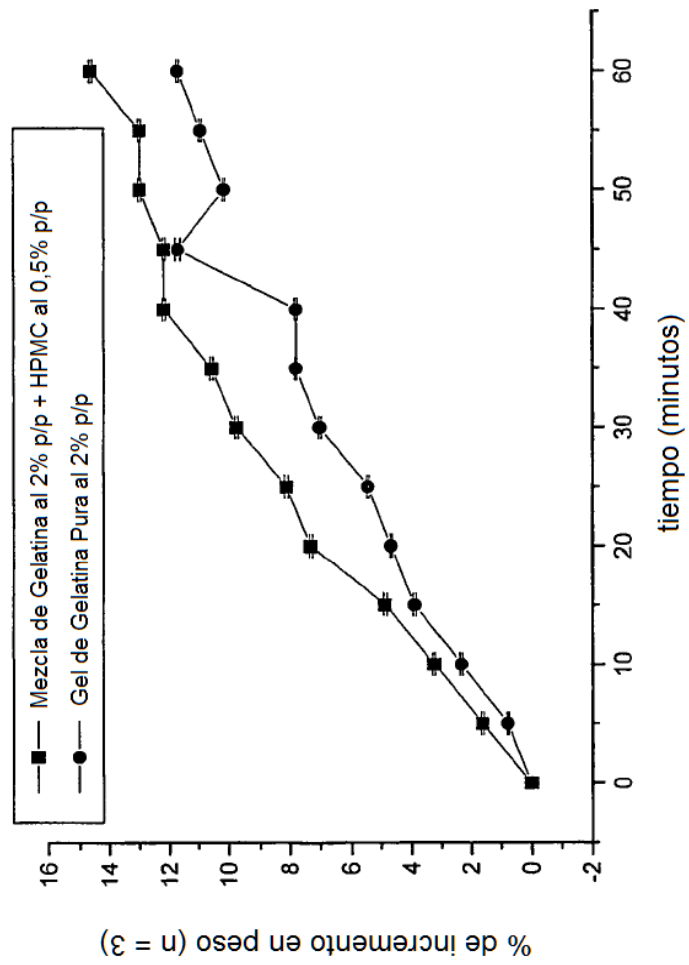


Figura 6

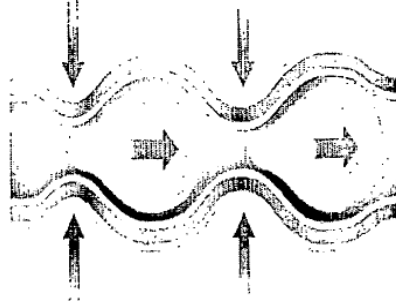


Figura 5

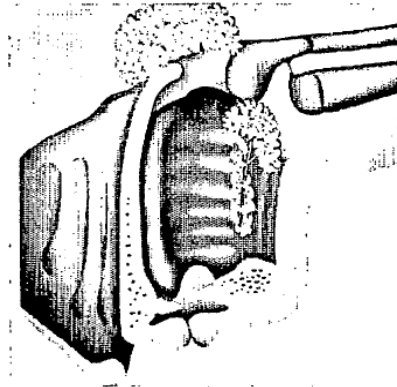


Figura 7

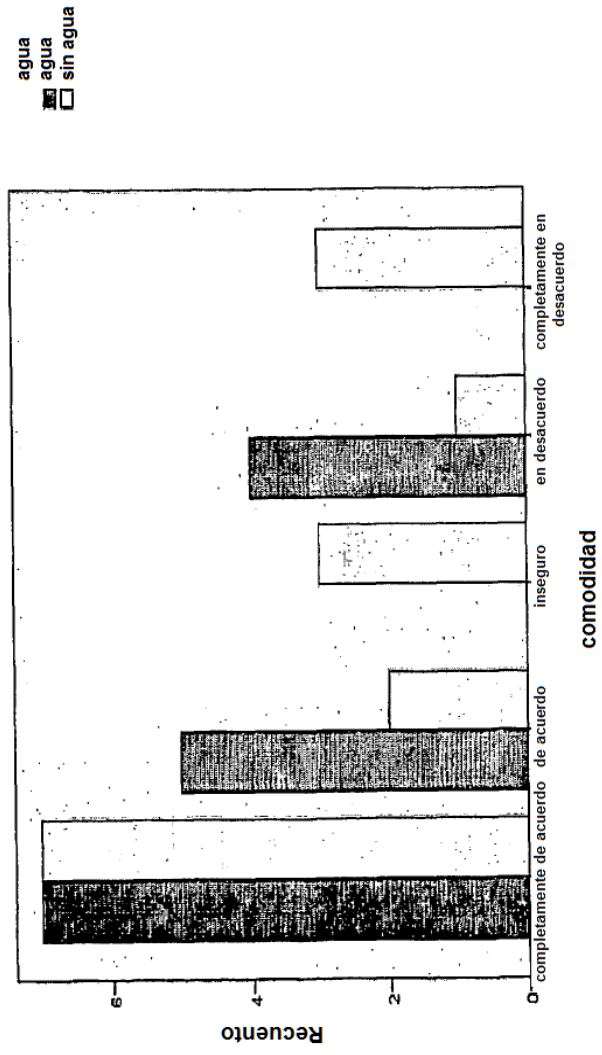


Figura 8

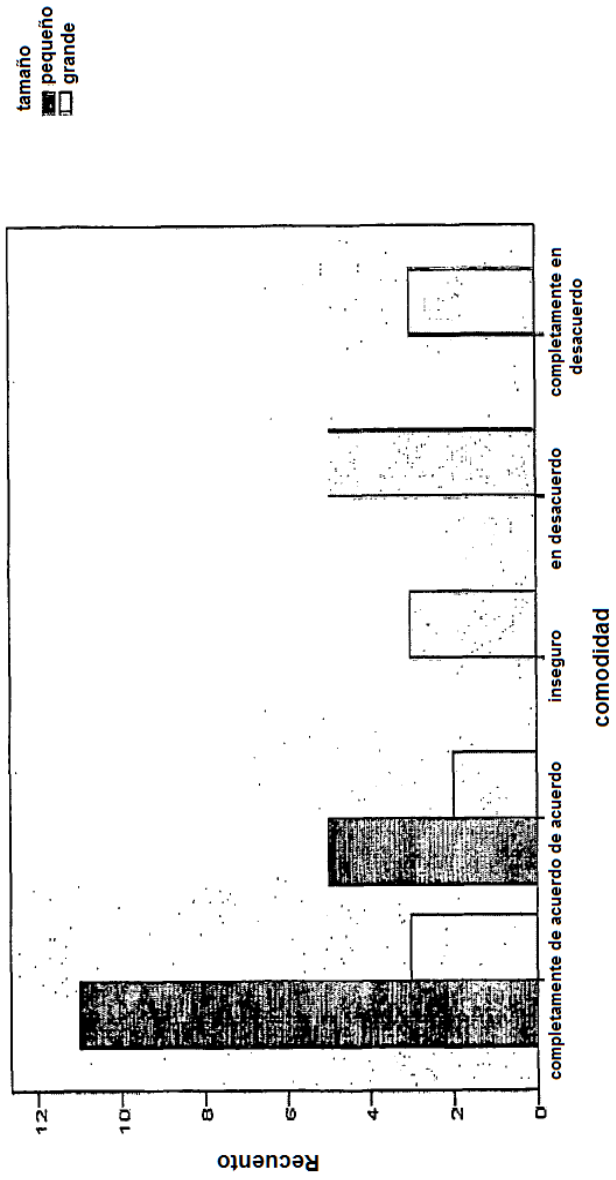


Figura 9

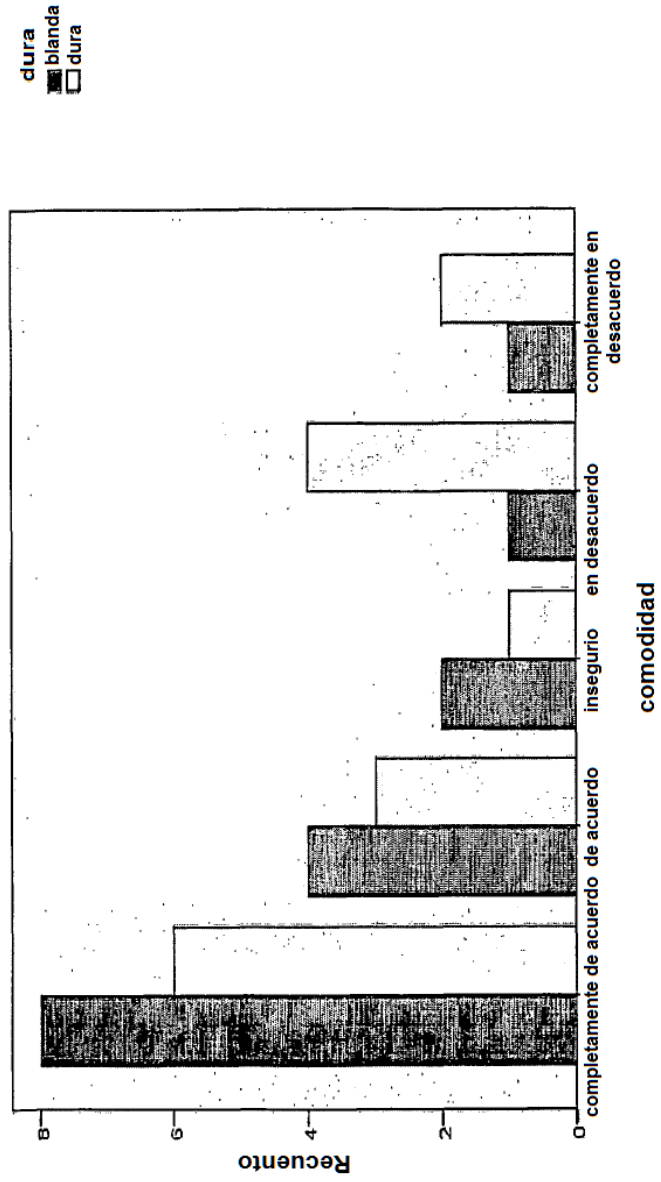


Figura 10

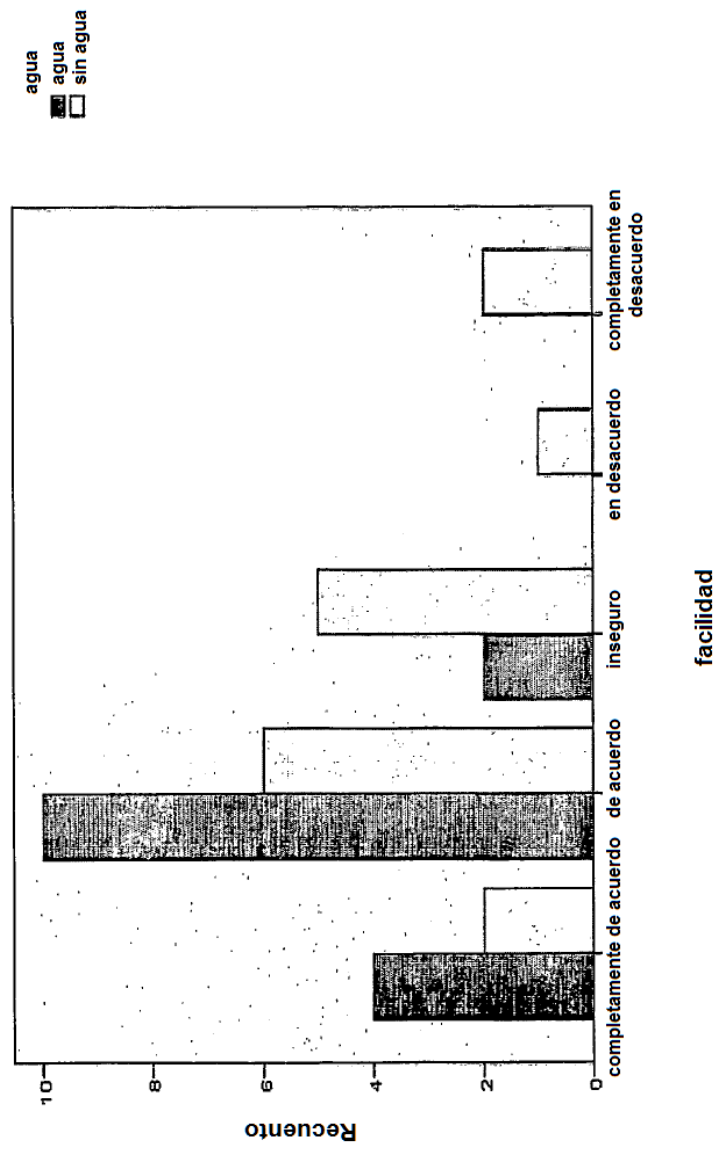


Figura 11

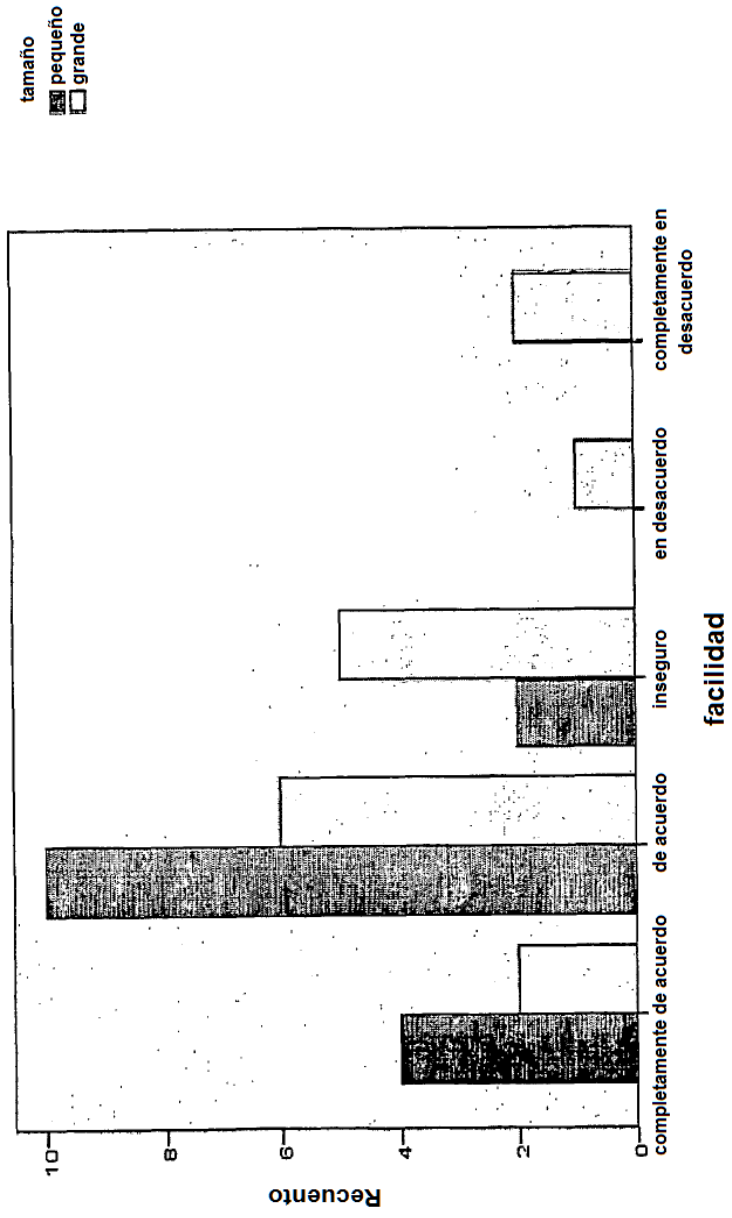


Figura 12

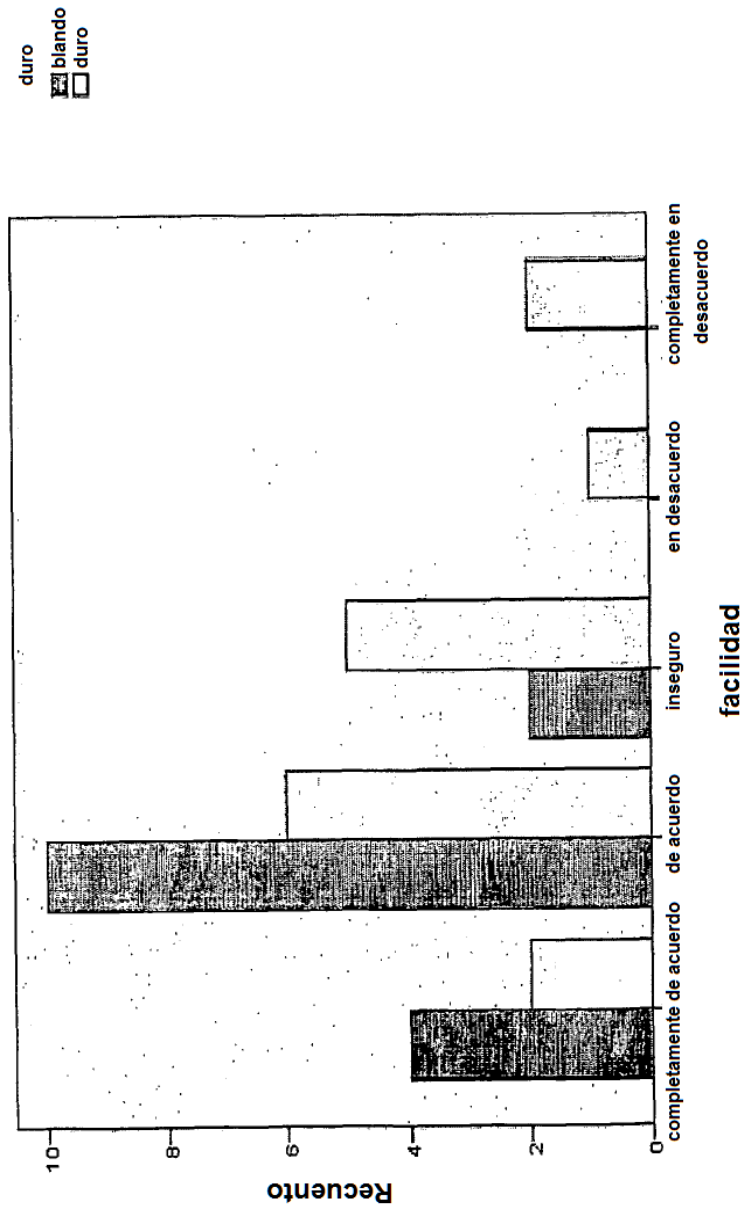


Figura 13

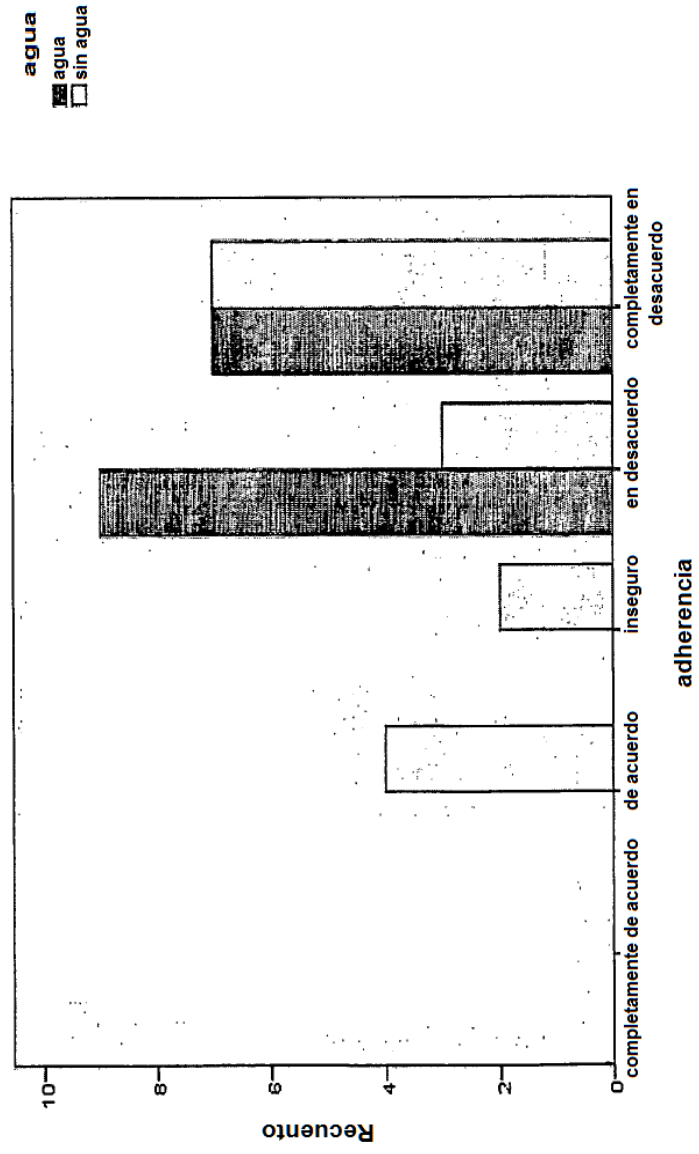


Figura 14

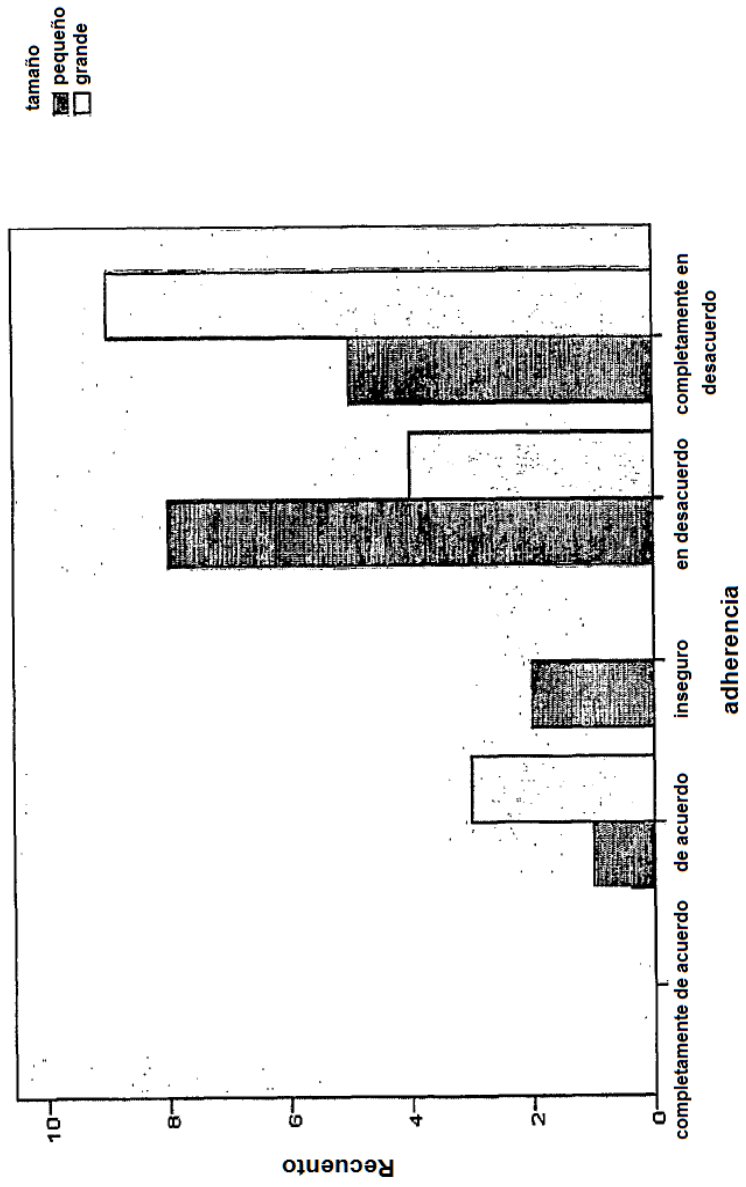


Figura 15

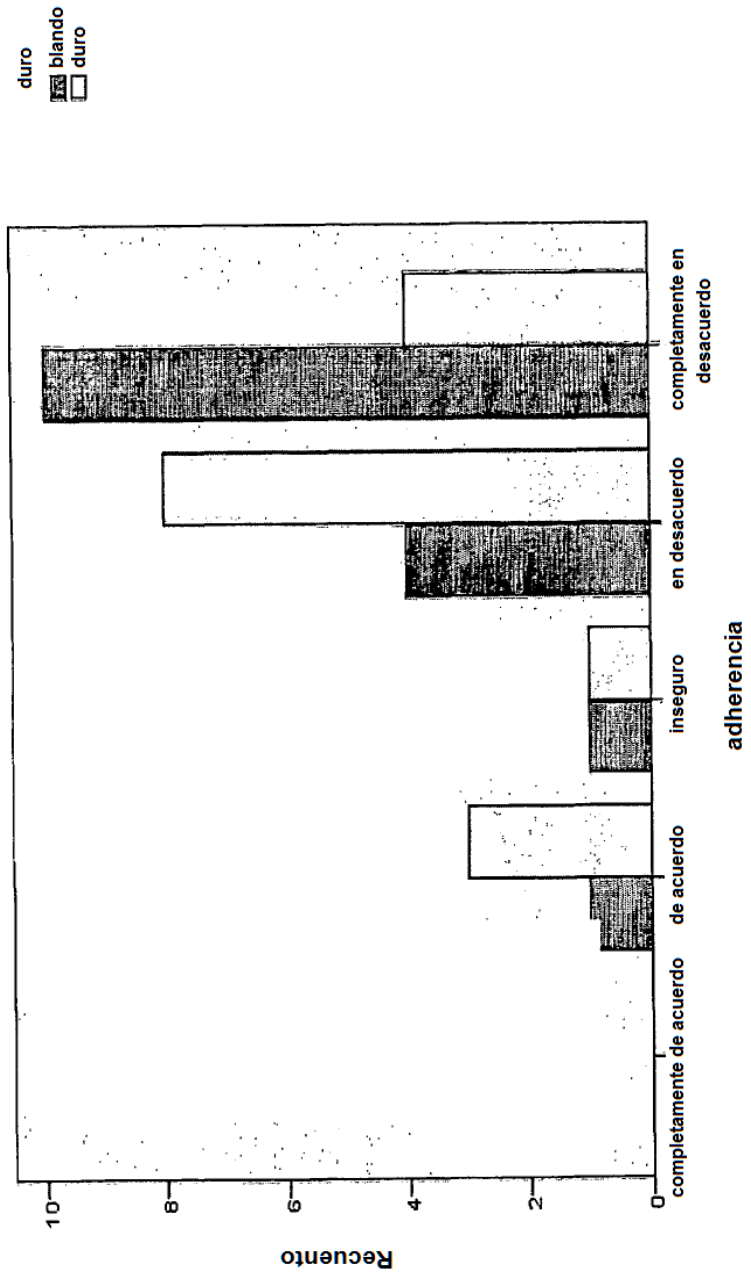


Figura 16

- ▼ [Gelatina]_{final} = 2%
- [Gelatina]_{final} = 3%
- ▲ [Gelatina]_{final} = 4%
- [Gelatina]_{final} = 5%
- ★ [Gelatina]_{final} = 10%

