



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 429 288**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/23 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/231 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2007 E 07740261 (8)**

⑰ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2011494**

④ Título: **Agente para la mejora de la disfagia, y composición farmacéutica o alimenticia que comprende el mismo**

⑩ Prioridad:

24.04.2006 JP 2006119319

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.11.2013

⑬ Titular/es:

AJINOMOTO CO., INC. (100.0%)
15-1, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku
Tokyo 104-8315, JP

⑭ Inventor/es:

EBIHARA, TAKAE;
EBIHARA, SATORU y
SHIMAGAMI, YOKO

⑮ Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 429 288 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

Agente para la mejora de la disfagia, y composición farmacéutica o alimenticia que comprende el mismo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un capsinoide para mejorar la disfagia, y una composición farmacéutica o alimenticia que lo contiene.

10 **Técnica anterior**

Como la población envejece, los ancianos que padecen disfagia, aumentan. Muchas personas mayores pueden tener dificultades para tragar los alimentos y desarrollar síntomas de disfagia. En muchos casos, la disfagia puede provocar aspiración (entrada de una sustancia que se encuentra en la cavidad oral en las vías aéreas) y la entrada de esta sustancia en los pulmones puede causar infección bacteriana, que da lugar a pulmonía. Por tanto, se espera que la mejora de la disfagia para evitar la aspiración sea efectiva para reducir la pulmonía senil.

20 Por otra parte, muchos pacientes que sufren los efectos posteriores del ictus cerebral, pueden desarrollar frecuentemente pulmonía. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que, entre los pacientes que padecen ictus cerebral, aquellos que muestran alteraciones cerebrovasculares en los ganglios basales, presentan una incidencia más alta de pulmonía. Un receptor de dopamina que se produce en el núcleo nigoestriado se encuentra presente originariamente en los ganglios basales, y, por lo tanto, el daño en éstos puede afectar diversas funciones controladas por la dopamina cerebral. Ésta ajusta la cantidad de sustancia P secretada desde una ramificación sensitiva en el nervio vago a la faringe o a las vías aéreas. La sustancia P juega un papel importante en la percepción en la faringe o en las vías aéreas, y una disminución en la cantidad de sustancia P secretada, puede alterar el reflejo de tragado en la faringe y el reflejo de la tos en la vía aérea.

25 30 El Documento 1 de patente da a conocer un agente para la mejora de la disfagia, que contiene un polifenol como principio activo. Por otra parte, el Documento 1 no de patente da a conocer una pastilla de capsaicina para la disfagia en ancianos. Sin embargo, existe un problema que es que si la capsaicina se utiliza en una cantidad suficiente para mejorar la disfagia, puede provocarse un sabor picante.

35 40 Se sabe que el capsinoide, que se conoce como un componente de capsición tal como la capsaicina, muestra una acción activadora sobre el metabolismo energético, (Documento 2 de patente JP 11-246478 A), un efecto de pérdida de peso (Documento 3 de patente; JP 2001-026538 A), acción aceleradora sobre el consumo de oxígeno (Documento 2 no de patente: Biosci. Biotech. Biochem. 65 (12) 2735-40 (2001)), etc. Entre tanto, un experimento en el que una persona ingiera "CH-19 azucarado", que contiene un capsinoide, ha confirmado que el capsinoide posee una acción hipertérmica y de aceleración en el consumo de oxígeno en el hombre (Documento 3 no de patente: Biosci. Biotech. Biochem. 65 (9) 2033-2036 (2001)). Sin embargo, no se ha mostrado que el capsinoide posea una acción de mejora sobre la disfagia.

Documento 1 de patente: JP 2004-107285 A

Documento 2 de patente: JP-11-246478 A

45 Documento 3 de patente: JP 2001-026538 A

Documento 1 no de patente: JAGS, 53, p. 824-828. 2005.

50 Documento 2 no de patente: Biosci. Biotech. Biochem: 65(12) 2735-40 (2001)

Documento 3 no de patente: Biosci. Biotech. Biochem: 65 (9) 2033-2036 (2001)

55 Exposición de la invención

55 Problemas que debe resolver la Invención.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un capsinoide para mejorar la disfagia, que sea efectivo para mejorar ésta, se ingiere fácilmente por los ancianos, y es útil como medicamento y alimento.

60 65 Medios para resolver los problemas

Se han llevado a cabo estudios exhaustivos en el contexto de la presente invención para resolver los problemas anteriormente mencionados, con el resultado de que descubrieron que la administración de una pequeña cantidad de capsinoide es efectiva para mejorar la disfagia, lo que conduce al cumplimiento de la presente invención.

Es decir, esta invención es como se expone a continuación:

- (1) Un capsinoide para utilizarse en la mejora de la disfagia, en la que el capsinoide se administra o se ingiere en una cantidad entre 0,001 nmol y 1 mmol/dosis.
- 5 (2) Composición farmacéutica que incluye el capsinoide para su utilización en la mejora de la disfagia, en la que el capsinoide se administra o ingiere en una cantidad de 0,001 nmol a 1 mmol/dosis.
- 10 (3) Composición alimenticia que incluye el capsinoide para su utilización en la mejora de la disfagia, en la que el capsinoide se administra o ingiere en una cantidad de 0,001 nmol a 1 mmol/dosis.
- (4) Composición alimenticia según el apartado (3) anterior, en la que la composición alimentaria es una pastilla.
- 15 (5) La utilización de un capsinoide en la producción de una composición farmacéutica para mejorar la disfagia, en la que el capsinoide se administra o ingiere en una cantidad de 0,001 nmol a 1 mmol/dosis.
- (6) La utilización de un capsinoide en la producción de una composición alimenticia para mejorar la disfagia, en la que el capsinoide se administra o ingiere en una cantidad de 0,001 nmol a 1 mmol/dosis.

20 Breve descripción de las figuras

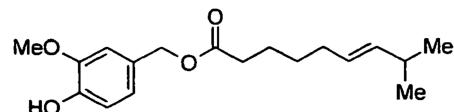
La figura 1 muestra una relación entre una concentración del capsinoide y un tiempo de latencia entre su administración y la iniciación del reflejo de tragado. El eje de ordenadas representa un tiempo medio de latencia de tres individuos, en el que el valor del control se define como 100%, mientras que el eje de abscisas representa la concentración del capsinoide.

Mejor modo de poner en práctica la invención

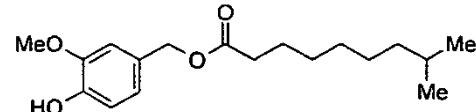
A continuación, la presente invención se describe con mayor detalle.

30 El capsinoide en la presente invención se refiere a un éster de ácido graso de un alcohol vanilílico. Los ejemplos de su componente representativo comprenden de manera no limitativa: capsato, dihidrocapsato, y nordihidro capsato que se han confirmado como los componentes contenidos en los frutos, que incluyen además un éster de ácidos gramos de varios ácidos grasos lineales o ramificados y alcoholes vanilílicos, la longitud de cuya cadena de ácidos gramos es parecida a la del capsato o nordihidrocapsato tal como el decanoato de vanilílico, nonanoato de vanilílico, u el octanoato de vanilílico. El capsato (4-hidroxi-3-metoxibencil (E)-8-metil-6-nonanoato, que se abrevia a veces, en adelante, como "CST"), el dihidrocapsato (4-hidroxi-3-metoxibencil 8-metilnonanoato, que se abrevia a veces, en adelante, como "DCT", y el nordihidro capsato (4-hidroxi-3-metoxibencil 7-metil-octanoato que se abrevia a veces, en adelante, como "NDCT"), tienen las fórmulas químicas respectivas siguientes:

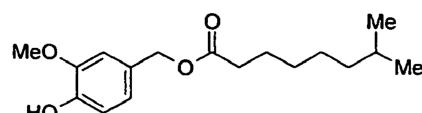
40 [Fórmula 1]



45 [Fórmula 2]



50 [Fórmula 3]



55 Un cuerpo vegetal que pertenece al género Capsicum contiene una gran cantidad de capsinoides, y por tanto, éste puede prepararse a partir de un cuerpo vegetal que pertenece al género Capsicum (al que en adelante se hace referencia como "capsicum" y/o como a un fruto vegetal mediante purificación/aislamiento. Un capsicum que se utiliza en la purificación puede derivarse de una variedad convencional de capsicum que es picante, tal como "Nikko"

- o "Goshiki", pero cualquier especie de capsicum puede utilizarse siempre que capsicum contenga capsinoides. Particularmente, una variedad convencional no picante de capsicum, tal como "CH-19 azucarado", "Manganji", "Fushimiamanaga", shishitou, o pimienta verde, contienen una gran cantidad de capsinoides, por lo tanto, los capsicum anteriores pueden utilizarse apropiadamente. Además, una variedad no picante de "CH-19 azucarado", se 5 utiliza de modo particularmente preferente a causa de que su contenido en capsinoides es alto. En la presente memoria, el término "CH-19 azucarado" incluye éste y las variedades relacionadas con la progenie derivadas de "CH-19 azucarado", etc., y en la presente memoria el término "CH-19 azucarado" se utiliza en el sentido de que el término incluye a todos ellos.
- 10 Se ha informado de que una variedad fija no picante de capsicum, "CH-19 azucarado", que se seleccionó y fijó por Yazawa *et al.*, como un capsicum que era menos picante, contiene pocos compuestos capsaicinoides con una actividad picante e inducida como los frutos generales (capsicina, dihidrocapsicina), etc. (a los cuales se hace referencia simplemente a menudo, en adelante como "capsaicinoides"). Así, el CH-19 azucarado" se prefiere particularmente como un material para un agente que mejora la disfagia para la ingestión oral. Además, el CH-19 15 azucarado" contiene grandes cantidades de CST, DCT y NDCT (JP 11-246478 A) y es preferible. Además se ha confirmado que el capsinoide existe también en otras plantas que pertenecen al género Capsicum (Journal of the Japanese Society for Horticultural Science 58, 601-607).
- 20 La purificación/aislamiento del capsinoide a partir de la planta que pertenece al género Capsicum, puede llevarse a cabo utilizando tecnologías tales como la extracción de disolventes, la cromatografía incluyendo la de gel silíceo, y la líquida de alta resolución para la preparación, que es bien conocida por los expertos en la materia, de forma única o en una combinación apropiada. Es decir, el capsinoide puede aislarse y purificarse de la siguiente manera: la 25 extracción etanólica de Capsicum se lleva a cabo en condiciones ácidas, y el producto extraído se adsorbe en un adsorbente y se eluye con etanol que contiene una sustancia ácida, seguido por una concentración al vacío, aislando y purificando de este modo el capsinoide (documento JP 2004-18428 A). Específicamente, por ejemplo, puede obtenerse una fracción que contiene capsinoide mediante: secando un fruto de Capsicum "CH-19 azucarado" o similar; llevando a cabo la extracción con diversos disolventes orgánicos tal como el acetato de etilo y el hexano, y 30 realizando la destilación molecular para el aceite extraído resultante.
- 35 Además el capsinoide puede sintetizarse, por ejemplo, mediante una reacción de transesterificación, utilizando un éster de ácido graso correspondiente y alcohol vanílico como materiales iniciales, tal como se describe en el documento JP 11-246478 A. Alternativamente, el capsinoide puede sintetizarse basándose en su fórmula estructural, mediante otra técnica reactiva que es conocida por un experto en la materia. Además, el capsinoide puede 40 prepararse fácilmente mediante un procedimiento de síntesis que utiliza una enzima. Es decir, por ejemplo, según un procedimiento descrito en el documento JP 2000-312598 A, o el procedimiento de Kobata *et al.* (Biosci. Biotechnol. Biochem. 66(2), 319-327, 2002, puede obtenerse un compuesto capsinoide deseado utilizando una reacción lipásica inversa empleando un éster de ácido graso que corresponde al compuesto deseado y/o a un compuesto que incluye dicho ácido graso, tal como triglicérido y alcohol vanílico como sustratos. Mientras, el análisis cuantitativo del capsinoide puede realizarse apropiadamente mediante cromatografía líquida de alta 45 resolución (HPLC). Las condiciones de HPLC pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia, pero el análisis puede realizarse mediante un procedimiento que se describe en, por ejemplo, el documento JP 2004-18428 A.
- 50 El agente para mejorar la disfagia que se utiliza en la presente invención contiene capsinoide como principio activo. Cuando el capsinoide se pone en contacto con la cavidad oral, faringe, o vías aéreas, tal como se muestra en los ejemplos, es posible inducir o mejorar el reflejo de la tos y el de tragado sin provocar picor. El agente para mejorar la disfagia que se utiliza en la presente invención puede contener una cantidad muy pequeña de capsaicinoides además del capsinoide, siempre que el efecto de la presente invención no se vea alterado. Sin embargo, la proporción de capsinoide y capsaicinoides en el agente para mejorar la disfagia es preferentemente de 4000:1 a 1:0, más preferentemente de 2000:1 a 1:0. Es particularmente preferible, que el agente no contenga sustancialmente capsaicinoides.
- 55 En la presente invención, el capsinoide puede consistir en un solo compuesto o ser una mezcla de dos o más compuestos arbitrarios. Además el capsinoide que va a utilizarse puede contener un ácido graso libre, alcohol vanílico y similares, que son productos obtenidos mediante degradación del capsinoide. Además, el capsinoide puede consistir en un producto purificado o en uno sintetizado, o puede ser una composición que contiene capsinoide tal como un producto seco de Capsicum, aceite de Capsicum, o el producto extraído anteriormente mencionado que contiene capsinoide.
- 60 El agente para mejorar la disfagia que se utiliza en la presente invención, puede ingerirse en forma de una composición farmacéutica o de una composición alimenticia. La composición alimenticia o farmacéutica puede obtenerse mediante el mismo procedimiento que el de un medicamento o alimento, utilizando un material que vaya a emplearse para un medicamento nasal u oral general, o para un alimento, siempre que éste o la composición farmacéutica contenga el capsinoide que constituye un principio activo del agente para mejorar la disfagia, que se 65 utiliza en la presente invención.

La forma de la composición farmacéutica o composición alimenticia de la presente invención no está particularmente limitada, siempre que la composición pueda ingerirse oral o nasalmente. Sin embargo, el capsinoide que se contiene como principio activo se pone en contacto directo, preferentemente, con la faringe. Los ejemplos específicos de la forma farmacéutica incluyen una pastilla, comprimido, goma, pulverizador y propelente. La pastilla exhibe preferentemente un orificio, porque su forma puede disminuir el riesgo de obstrucción de la vía aérea cuando tiene lugar la aspiración. Entretanto, dependiendo de su forma de dosificación, la composición farmacéutica o composición alimenticia de la presente invención puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, sorbitol, o celulosa cristalina. En caso de que la composición esté en forma líquida, el agua destilada para inyección, la solución fisiológica salina o la solución acuosa etanólica, o similares, pueden utilizarse como disolventes, pudiendo contener la composición un dispersante. Adicionalmente, la composición puede contener además un surfactante, una sustancia saborizante, un ajustante del pH, un tampón, estabilizador, conservador, o similar. Como surfactante, puede utilizarse cualquiera de los surfactantes no iónicos, surfactantes catiónicos o surfactantes aniónicos, pero son preferibles los surfactantes no iónicos. En particular, son preferibles el monolaurato sorbitan polioxietileno, el monoestearato sorbitan polioxietilénico, o el monoparmitato sorbitan polioxietilénico.

La cantidad del capsinoide que va a administrarse o ingerirse está preferentemente entre 0,001 nmol y 1 mmol/dosis, más preferentemente entre 0,01 nmol y 0,01 mmol/dosis, particularmente preferible entre 0,01 nmol y 10 nmol/dosis. El número de dosis de la composición farmacéutica o alimenticia de la presente invención no está particularmente limitado, pero el número es preferentemente de una a tres dosis/día, particularmente preferible, de 3 dosis/día. El tiempo de administración o ingestión no está particularmente limitado, pero la composición farmacéutica o alimenticia de la presente invención se administra o se ingiere preferentemente antes de las comidas o similar.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe con mayor detalle mediante los ejemplos.

[Ejemplo de Producción]

Se pulverizó un fruto de "CH-19 azucarado" y se liofilizó, extrayéndose el contenido oleoso del fruto mediante tres veces el volumen de hexano en un extractor Soxhlet. Entonces, se evaporó hasta sequedad el disolvente, para preparar de este modo mediante extracción, una composición. A la composición que se extrajo, se le añadió el 25% en peso de tricaprilina (preparada por RIKEN VITAMIN CO., LTD., M-2), llevándose a cabo la destilación molecular utilizando un dispositivo de destilación molecular de capa fina, de flujo descendente, fabricado por Taika Kogyo Co., Ltd. (área de calentamiento y destilación de 0,024 m², área de capacitancia de 0,0088 m²) bajo condiciones de temperatura de calentamiento y destilación de 180°C, vacío: de 12 a 14 Pa, y una cantidad suministrada de aceite y grasa de 1,1 g/min, para obtener de este modo un aceite de extracción con un contenido de capsinoide de 9,5% aproximadamente. Se encontró que los componentes y la proporción de los capsinoideos en el aceite de extracción eran: nordihidrocapsiato: capsiato: dihidrocapsiato = 17:60:23. Además se calculó que el aceite de extracción contenía alrededor del 0,005% de capsaicinoide.

En los ejemplos siguientes se añadió 1 ml de un emulsificador (Tween 80) y 1 ml de etanol al 99,7%, a 70 µl del aceite de extracción resultante, inmediatamente antes de su utilización, diluyéndose la mezcla con solución salina fisiológica (Otsuka) en el ejemplo 1, o con agua destilada en el ejemplo 2, para preparar, de este modo, soluciones que contenían distintas concentraciones de capsinoide. De la misma forma que anteriormente, 1 ml de un emulsificante (Tween 80) y 1 ml de etanol al 99,7%, se añadieron a 30,5 mg de capsaicina (fabricada por Sigma-Aldrich), inmediatamente antes de su utilización, diluyéndose la mezcla con solución salina fisiológica (Otsuka) en el ejemplo 1, o con agua destilada en el ejemplo 2, para preparar, de este modo, soluciones que contenían distintas concentraciones de capsaicina.

[Ejemplo 1]. Ensayo de sensibilización del receptor de la tos.

Diecisiete adultos sanos (de edad media 36 ± 2,6), inhalaron la solución de capsaicina preparada en el ejemplo de producción (0,49 a 1000 µM) mediante un nebulizador durante 15 segundos a intervalos de un minuto, determinándose las concentraciones que provocaban cinco o más toses por una aspiración (C5).

En una fecha posterior, se llevó a cabo el mismo ensayo para los mismos individuos, utilizando las soluciones de capsinoide (0,49 a 1000 µM) para determinar C5, seguido de la comparación entre C5 de la solución de capsaicina y C5 de la solución del capsinoide.

Como resultado, se encontró que el C5 de la solución de capsaicina y el C5 de la solución de capsinoide eran, respectivamente, de 2,02 µM y de 86,4 µM, existiendo una diferencia de 43 veces entre las concentraciones. Por otra parte, se descubrió que los grados de picor del capsinoide, determinados mediante el procedimiento de Scoville, eran de 1/1000 compensados con los de la capsaicina. Es decir, se mostró que el capsinoide pudiera inducir el reflejo de la tos, sin provocar picor.

[Ejemplo 2] Mejora de la disfagia

Se insertó un catéter en tres hombres y mujeres ancianos que presentaban patologías subyacentes, a través de la nariz hasta la altura de la úvula, administrándose gota a gota 1 ml del control (agua) y distintas concentraciones de soluciones de capsinoide (0,1, 0,01, 0,001 μ M) para medir un tiempo de latencia entre la administración de la solución y la presentación del reflejo de tragado (segundos, un tiempo entre la elevación y descenso del hueso hioideo). Los resultados se muestran en la Tabla 1. Además, el tiempo medio de latencia de los tres individuos se muestra en la figura 1, donde el valor del control se define como el 100%. En el caso del grupo al que se administró el capsinoide, comparado con el control, mejoró significativamente el reflejo de tragado, observándose, tal como se muestra en la figura 1, el acortamiento, dependiente de la concentración, del tiempo del reflejo de tragado

- 5
- 10

Tabla 1

Paciente (sexo, edad)	Patología subyacente	Control (agua)	0,1 μ M	0,01 μ M	0,001 μ M
A (hombre, 85 años de edad)	Paciente después de gastrostomía	10,25	4,05	8	7,13
B (mujer, 82 años de edad)	Paciente después de cirugía por cáncer esofágico	>60	23,3	31	-
C (hombre, 69 años de edad)	Paciente padeciendo de neumonía recurrente de aspiración, después de infarto cerebral	43	27	27	-

15 Aplicabilidad industrial

El agente para mejorar la disfagia que se utiliza en la presente invención, puede mejorar la disfagia y la calidad de vida QOL de un paciente que padezca disfagia.

REIVINDICACIONES

1. Capsinoide para su utilización en la mejora de la disfagia, en la que el capsinoide se administra o ingiere en una cantidad de 0,001 nmol a 1 mmol/dosis.
5
2. Composición farmacéutica que comprende capsinoide para su utilización en la mejora de la disfagia, en la que el capsinoide se administra o se ingiere en una cantidad de 0,001 nmol a 1 mmol/dosis.
10
3. Composición alimenticia que comprende capsinoide para su utilización en la mejora de la disfagia, en la que el capsinoide se administra o se ingiere en una cantidad de 0,001 nmol a 1 mmol/dosis.
15
4. Composición alimenticia según la reivindicación 3, en la que la composición alimenticia es una pastilla.
5. Utilización de un capsinoide en la producción de una composición farmacéutica para mejorar la disfagia, en la que el capsinoide se administra o ingiere en una cantidad de 0,001 nmol a 1 mmol/dosis.
6. Utilización de un capsinoide en la producción de una composición alimenticia para mejorar la disfagia, en la que el capsinoide se administra o ingiere en una cantidad de 0,001 nmol a 1 mmol/dosis.

Fig. 1

