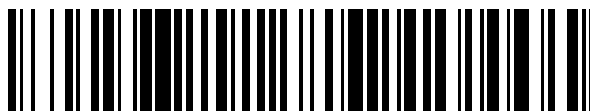


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 043**

51 Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/231 (2006.01)
A61K 31/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2008 E 08852202 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2222289**

54 Título: **Tratamiento de la disfagia faríngea oral**

30 Prioridad:

19.11.2007 US 988930 P
23.01.2008 US 22899

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2013

73 Titular/es:

NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

MILLER, KEVIN, BURKE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 430 043 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

Tratamiento de la disfagia faríngea oral.

5 SECTOR DE LA INVENCIÓN

La presente invención, se refiere, de una forma general, a un producto para su uso en el tratamiento de la disfagia faríngea y, de una forma más particular, a agonistas del receptor vanilloide del tipo 1 (VR-1), para su uso en la estimulación de la deglución o tragado, en un individuo que sufre de disfagia faríngea oral.

10 ANTECEDENTES Y TRASFONDO DE LA INVENCIÓN

La disfagia, es una condición que se tipifica por una capacidad disminuida para tragar o deglutir. La deglución o tragado normal, involucra tres distintas fases, las cuales son interdependientes y se encuentran bien coordinadas, las cuales incluyen: la fase oral, la fase faríngea y la fase esofágica. En la fase oral, la cual se encuentra bajo un control voluntario, los alimentos que se han masticado y que se han mezclado con la saliva, se conforman, convirtiéndose en un bolo o pelota, para su suministro, mediante los movimientos voluntarios de la lengua, a la parte posterior de la boca, y al interior de la faringe. La fase faríngea, es involuntaria y ésta se desencadena mediante el paso de bolos de alimentos / líquidos, que pasan a través de los pilares faciales, hacia el interior de la faringe. La contracción de los tres constrictores de la faringe, empujan el bolo hacia la parte superior del esfínter esofágico. De una forma simultánea, el paladar bando, cierra la nasofaringe. La faringe, se mueve hacia arriba, con objeto de evitar que los alimentos o líquido, pasen al interior de las vías de aire respiratorias, los cual se ayuda mediante la inclinación hacia atrás de la epiglotis y el cierre de los pliegues vocales. La fase esofágica, es también involuntaria y se inicia mediante la relajación del esfínter superior, seguido de peristalsis, la cual empuja al bolo, hacia abajo, hacia el estómago.

La disfagia esofágica, afecta a un gran número de individuos de todas las edades, pero, ésta es generalmente susceptible de poderse tratar, mediante medicaciones, y se considera como una forma menos seria de disfagia. La disfagia oral, por otro lado, es una condición muy seria y, generalmente, ésta no es susceptible de poderse tratar mediante medicación. La disfagia faríngea oral, afecta también a individuos de todas las edades, pero ésta es más frecuente, en individuos mayores. En el mundo entero, la disfagia faríngea oral, afecta a aproximadamente 22 millones de personas, por encima de una edad de 50 años.

Las consecuencias de disfagia faríngea oral, no tratada o pobremente controlada, pueden ser graves, incluyendo la deshidratación, la malnutrición, la obstrucción de las vías aéreas respiratorias mediante alimentos sólidos (asfixia), la aspiración de alimentos líquidos y semi-sólidos por parte de las vías aéreas respiratorias, el fomento de neumonía por aspiración y / o neumonitis. La disfagia faríngea oral grave, puede requerir el que, la nutrición, se suministre mediante alimentación por tubo. La disfagia faríngea oral, desde los casos de disfagia oral leve, hasta los casos de disfagia faríngea oral severa, requieren el que, la textura de los alimentos, se modifique, con objeto de minimizar la posibilidad de asfixia o aspiración. Esto puede incluir el espesamiento de los líquidos y / o la conversión en puré de los alimentos sólidos, habiendo mostrado, ambos, el ser los medios más efectivos ora evitar la asfixia y la aspiración, durante el proceso de ingesta (de comer). Los líquidos espesados, están diseñados para tener tres propiedades: (1) un bolo más cohesivo, el cual puede mantenerse, durante la totalidad de la acción del tragado o deglución, (2) un suministro más lento a la garganta compensándose, con ello, el período de tiempo incrementado, durante el cual, los reflejos del tragado o deglución, se preparan para el líquido espesado, y (3) proporcionar una densidad mayor, para incrementar el conocimiento o conciencia de la presencia de bolos de alimentos o de líquidos, en la boca.

La disfagia faríngea oral, es a menudo una consecuencia de un evento agudo, tal como una apoplejía, una lesión cerebral, o una cirugía para un cáncer oral o de garganta. Adicionalmente, además, la radioterapia y la quimioterapia, pueden debilitar los músculos y degradar los nervios asociados con la fisiología y la innervación nerviosa del reflejo del tragado o deglución. Es también usual, para los individuos con enfermedades neuromusculares progresivas, tales como la enfermedad de Parkinson, el hecho de experimentar una dificultad incrementada, en el inicio del tragado o deglución. Las causas representativas de la disfagia orofaríngea, incluyen a aquéllas asociadas con enfermedades neurológicas (tumores del tronco encefálico, trauma en la cabeza, apoplejía, parálisis cerebral, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, poliomielitis, síndrome post-poliomielitis, disquinesia tardía, encefalopatías metabólicas, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, demencia), enfermedades infecciosas (difteria, botulismo, enfermedad de Lyme, sífilis, mucositis (herpética, por citomegalovirus, por cándida, etc.), enfermedades autoinmunes (lupus, escleroderma, enfermedad de Sjogren), enfermedades metabólicas (amiloidosis, síndrome de Cushing, tirotoxicosis, enfermedad de Wilson), enfermedades miopáticas (enfermedad del tejido conectivo, dermatomiosis, miastenia gravis, distrofia miotónica, distrofia orofaríngea, polimiositis, sarcoidosis, síndromes paraneoplásicos, miopatía inflamatoria), enfermedades iatrogénicas (efectos secundarios a medicaciones[como, por ejemplo, quimioterapia, neurolépticos, etc.], terapia de radiación muscular quirúrgica ó neurogénica), enfermedades corrosivas (lesiones producidas por píldoras o intencionadas), y enfermedades estructurales (barra giclofaríngea, divertículo de Zenker, membranas cervicales, tumores cefaríngeos, anomalías osteofíticas y esqueléticas, congénitas [grietas en el paladar, divertículos, bolsas, etc.]).

El mejorar la capacidad y la eficacia de un individuo para tragar o deglutir, mejora la seguridad del individuo, mediante un riesgo reducido de la aspiración pulmonar. Un tragado o deglución eficiente, pueden permitir una mayor independencia de la asistencia de la alimentación y / o un transcurso de tiempo empleado en la asistencia de la alimentación, durante el consumo de una comida. Un tragado o deglución eficiente, reduce, también, la viscosidad de los líquidos que se requiere para una seguridad (como por ejemplo, productos con espesores correspondientes a los flanes, miel, y néctar), y puede también limitar el uso de alimentos con textura modificada. Todos estos factores previamente descritos, están enfocados para mejorar la calidad de vida de un individuo. Ebihara et al., describen un procedimiento para mejorar los reflejos respiratorios, incluyendo la tos y el tragar, después de la administración oral de un comprimido de capsaicina, con cada comida. Capsaicin Troche for Swallowing Dysfunction in Older People, - Cápsula de capsaicina para la disfunción del tragar, en personas mayores -, J. Am. Geriatrics Society, 53(5):824-(2005). La patente internacional WO 2004 / 058 301, se refiere a una composición para mejorar el fallo del reflejo de tragar, la cual comprende un inhibidor de angiotensina convertasa, o un inhibidor de la descomposición de la sustancia P y / o un promotor de secreción de dopamina.

La capsaicina (8-metil-N-vanillil-6-nonenamida) es un alcaloide cristalino, el cual se encuentra de una forma natural en pimientos chile (guindillas) y el cual también puede sintetizarse. La capsaicina, es un vanilloide, capaz de unirse y de agonizar a un receptor vanilloide del tipo 1 (VR-1). El receptor VR-1, es un transductor de señales nociceptivas, incluyendo el calor y la capsaicina. Tal y como se ha anotado anteriormente, arriba, la administración oral de capsaicina, ha mostrado fomentar un reflejo de la deglución o tragado. No obstante, la capsaicina, es un compuesto particularmente picante y tóxico. Los efectos fisiológicos asociados con la administración oral de la capsaicina, incluyen una sensación de de quemado, de calor, desde la parte media de la lengua, hasta a la garganta, una cortedad de la respiración, desmayo, náuseas, y vómitos espontáneos. Como resultado de ello, solamente pueden administrarse unas pequeñas cantidades de capsaicina, sin provocar una incomodidad al individuo. Adicionalmente, además, los procedimientos tales como el de Ebihara et al., requieren la administración de un comprimido o pastilla, previamente al consumo de cualquier alimento, por parte del individuo, y como resultado de una escasa habilidad motriz oral (capacidad para controlar la lengua), este procedimiento, puede introducir riesgos individuales de asfixia en la garganta en sí misma.

En este contexto, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de un procedimiento para tratar la disfagia faríngea oral, el cual no sufra de los defectos de los procedimientos conocidos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención, se refiere a un producto para su uso en el tratamiento de la disfagia faríngea oral, en un individuo, y también, de un individuo en riesgo de desarrollar las secuelas de la disfagia.

El producto, se selecciona de entre un líquido nutritivo o producto médico, y un producto líquido de hidratación, para su uso en el tratamiento de la disfagia faríngea oral, en un individuo, mediante la administración oral, en donde, el citado producto, comprende:

por lo menos un agonista del receptor vanilloide del tipo 1 (VR-1), capaz de fomentar un reflejo de la deglución o tragado, en un individuo, en donde, el por lo menos un agonista VR-1, se selecciona de entre el grupo consistente en el capsato, la dihidrocapsaicina, el dihidrocapsiato, la nordihidrocapsaicina, el nordihidrocapsiato, la homocapsaicina, la homodihidrocapsaicina, le vanililamida del ácido n-nonanóico (VNA), la anandamida, la resiniferatoxina y el olvanil.

La invención, proporciona, también, el uso de un producto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfagia faríngea, en un individuo, mediante administración oral.

Los aspectos ilustrativos de la presente invención, se designan para disolver los problemas aquí, descritos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tal y como se ha indicado anteriormente, arriba, la invención, proporciona un producto para su uso en el tratamiento de la disfagia faríngea oral, en un individuo, el cual comprende por lo menos un agonista del receptor vanilloide del tipo 1 (VR-1), consistente en el capsato, la dihidrocapsaicina, el dihidrocapsiato, la nordihidrocapsaicina, el nordihidrocapsiato, la homocapsaicina, la homodihidrocapsaicina, le vanililamida del ácido n-nonanóico (VNA), la anandamida, la resiniferatoxina y el olvanil.

El extracto de pimientos, se ha descrito como siendo picante, lo cual significa una sensación fuerte y mordiente, cuando se describe un alimento. La capsaicina y sus análogos, se clasifican como vanilloides, debido a la porción ortodifenólica monometilada relacionada con la vanillina, en el terminal amida de estas moléculas. Muchas moléculas con efectos fisiológicos análogos, comparten estas características con capsaicina. Los capsinoides encontrados en el extracto de pimienta del tipo chile (guindillas), incluyen: capsaicina (69%), dihidrocapsaicina (22%), así como tres compuesto equitativamente menores, nordihidrocapsaicina (7%), homocapsaicina (1%), y

homodihidrocapsaicina (1%). Existen otros análogos de capsaicina que se han extraído de los pimientos chile (guindillas), incluyendo al capsiato y a otros componentes menores (tales como, por ejemplo, el dihidrocapsiato, etc.).

- 5 Tal y como se utiliza aquí, en este documento, los términos “no picante”, se refieren a agonistas del receptor vanilloide, los cuales causan una sensación mínima, o no: de entre una sensación fuerte o mordiente o una sensación de calor. El capsiato, se ha extraído de un cultivo de pimiento rojo, no picante, CH-19 dulce, y ha mostrado ser un análogo de la capsaicina denominado capsinoide, el cual tiene un eslabón éster, en lugar de un eslabón amida, entre la porción de vanillilo y la cadena de ácidos grasos.
- 10 Los efectos biológicos de los compuestos de la familia capsicum, dependen de la interacción, con varios receptores neuronales. La sensación de calor que se produce al comer pimientos del tipo chile (guindillas), viene provocada por la interacción de la capsaicina con el receptor vanilloide del tipo 1 (nociceptores que rodean a los sensores de sabor de la boca). Los receptores, se definen como siendo sensibles a los estímulos, mediante una sustancia nociva. La capsaicina y los compuestos relacionados, son agonistas del receptor vanilloide, el cual activa de una forma selectiva los nociceptores. Algunos de los nociceptores, son sensores térmicos, con lo cual, existe una sensación de calor. El aspecto no picante del capsiato, no se ha explicado completamente, pero parece que, las diferencias estructurales entre el capsiato y la capsaicina, son apropiadas para evitar la sensación de calor, a pesar de activar los receptores vanilloides (TRPV1).
- 15 Tal y como se utilizan aquí, en este documento, los términos “tratamiento”, “tratar”, y “trato”, se refiere a ambos, un tratamiento profiláctico o preventivo, y un tratamiento curativo o que modifica la enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes en riesgo de contraer una enfermedad o que se sospecha que han contraído una enfermedad, así como pacientes que se encuentran enfermos o que se han diagnosticado como sufriendo de una enfermedad o condición médica. Los términos “tratamiento” o “tratar”, se refieren, también, al mantenimiento o fomento de la salud, en un individuo que no está sufriendo de una enfermedad, pero el cual puede ser susceptible de desarrollar una condición insana, tal como una disfagia faríngea. Como consecuencia de ello, una “cantidad efectiva”, es una cantidad que trata una enfermedad o condición médica, en un individuo o, de una forma más general, que proporciona un beneficio nutritivo, un beneficio fisiológico, o un beneficio médico, al individuo.
- 20 Los agonistas de VR-1 distintos a la capsaicina, fomentan un reflejo de la deglución o tragado, similar a la capsaicina. Adicionalmente a la capsaicina, los agonistas de VR-1, incluyen al capsiato, la dihidrocapsaicina, el dihidrocapsiato, la nordihidrocapsaicina, el nordihidrocapsiato, la homocapsaicina, la homodihidrocapsaicina, la vanillamida del ácido n-nonanoico (VNA), la anandamida, la resiniferatoxina y el olvanil. No obstante, al mismo tiempo que fomentan un reflejo de la deglución o tragado, similar a la capsaicina, estos agonistas VR-1, son menos picantes y menos tóxicos y que la capsaicina. Correspondientemente en concordancia, dichos compuestos, pueden administrarse a altas concentraciones, sin inducir los efectos desagradables asociados con la capsaicina. Tal y como se reconocerá por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, los derivados farmacéuticamente aceptables de la capsaicina, y los otros agonistas de VR-1, citados anteriormente, arriba, pueden emplearse, de una forma similar, en concordancia con la presente invención.
- 25 La disfagia faríngea oral, puede ser una consecuencia de por lo menos una, de entre una cirugía para el cáncer oral, una cirugía para el cáncer de garganta, una apoplejía, una lesión cerebral, y una enfermedad neuromuscular progresiva, tal como la consistente en la enfermedad de Parkinson.
- 30 En una forma preferida de presentación de la presente invención, uno o más agonistas de VR-1, deben administrarse en un suplemento nutritivo, tal como una bebida rica en nutrientes. En otra forma preferida de presentación de la presente invención, deben administrarse uno o más agonistas de VR-1, en un suplemento de hidratación. Dichos suplemento, pueden ser en forma de un líquido espeso.
- 35 La mayoría de los agonistas de VR-1, incluyendo a la capsaicina, son únicamente ligeramente solubles en agua, pero totalmente solubles en alcoholes, grasos, y aceites. Correspondientemente en concordancia, los productos nutritivos o hidratantes, oralmente administrables, en concordancia con la presente invención, incluyen, de una forma preferible, un alcohol, grasa, o aceite, en el cual puede administrarse el agonista de VR-1. Los productos nutritivos oralmente administrables de la presente invención, pueden contener, de una forma adicional, cualquier número de ingredientes que proporcionen un beneficio nutritivo, fisiológico, ó médico, a un individuo. Dichos ingredientes, incluyen, por ejemplo, a las proteínas, las fibras solubles y / o insolubles, los ácidos grasos, las vitaminas, los minerales, los azúcares y / o otros hidratos de carbono, agentes saborizantes (condimentos), agentes espesantes (como por ejemplo, almidones, gomas y / o celulosa), y medicamentos u otros agentes terapéuticos.
- 40 La descripción anteriormente facilitada, arriba, de los diversos aspectos de la presente invención, se ha presentado para los propósitos de ilustración e ilustración. Ésta no pretende ser exhaustiva y, obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones.
- 45
- 50
- 55
- 60

REIVINDICACIONES

- 1.- Un producto seleccionado entre un líquido nutritivo o un producto médico, y un producto líquido de hidratación, para su uso en el tratamiento de la disfagia faríngea oral, en un individuo, mediante la administración oral, en donde, el citado producto, comprende:
5
por lo menos un agonista del receptor vanilloide del tipo 1 (VR-1), capaz de fomentar un reflejo de la deglución o tragado, en un individuo, en donde, el por lo menos un agonista VR-1, se selecciona de entre el grupo consistente en el capsiato, la dihidrocapsaicina, el dihidrocapsiato, la nordihidrocapsaicina, el nordihidrocapsiato, la homocapsaicina, la homodihidrocapsaicina, le vanililamida del ácido n-nonanóico (VNA), la anandamida, la resiniferatoxina y el olvanil.
10
- 2.- El producto para uso, de la reivindicación 1, el cual comprende adicionalmente, por lo menos uno de los siguientes: una proteína, una fibra soluble, una fibra insoluble, un ácido graso, una vitamina, un mineral, un azúcar, un hidrato de carbono, un agente saborizante (condimento), un medicamento, y un agente terapéutico.
15
- 3.- El uso de un producto, según se define en una de las reivindicaciones 1 ó 2, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfagia oral, en un individuo, mediante la administración oral.
- 20 4.- El producto para uso, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, ó uso de la reivindicación 3, en donde, el individuo, está sufriendo de una disfagia faríngea oral, como consecuencia de por lo menos una de las siguiente: quimioterapia para cáncer, radioterapia para cáncer, cirugía para el cáncer oral, cirugía para el cáncer de garganta, una apoplejía, una lesión cerebral, y una enfermedad neuromuscular progresiva.
- 25 5.- El producto para uso, de la reivindicación 4, en donde, la enfermedad neuromuscular progresiva, es la enfermedad de Parkinson.
- 6.- El producto para uso, de una de las reivindicaciones 1 ó 2, o uso de la reivindicación 3, en donde, el por lo menos un agonista de VR-1, debe administrarse en una bebida no hidratante.
30
- 7.- El producto para uso, de la reivindicación 6, en donde, la citada bebida no hidratante, es una bebida cafeinada.
- 8.- El producto para uso, de una de las reivindicaciones 1 ó 2, o uso de la reivindicación 3, en donde el producto, se selecciona de entre una bebida espesa, un bebida de café o carbonatada, una bebida alcohólica, o una bebida no alcohólica simulada, una sopa, una bebida de yogurt, una bebida a base de crema helada, una bebida medicinal, un suplemento nutritivo, un suplemento de hidratación, una preparación herbácea, o un suplemento de vitaminas, de minerales o de vitaminas y minerales.
35
- 9.- El producto para uso, de la reivindicación 8, en donde, la bebida medicinal, es un producto farmacéutico o nutraceutico.
40
- 10.- El producto para uso, de la reivindicación 8, en donde, el suplemento nutritivo, es una bebida rica en nutrientes.
- 45 11.- El producto para uso, de la reivindicación 8, en donde, el producto, se selecciona entre un suplemento nutritivo o un suplemento de hidratación, en forma de un líquido espeso.