

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 960**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 11/04** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/401** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012 PCT/JP2012/083062**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO2013094682**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12859657 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 2801373**

54 Título: **Medicamento de tipo administración local para mejorar la disfagia**

30 Prioridad:  
**21.12.2011 JP 2011280365**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.06.2017**

73 Titular/es:  
**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)  
4-16, Kyobashi 2-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:  
**KITAMURA, KOICHI;  
KONDO, MAHO;  
SHIMOYAMA, KIYOSHI y  
KUROSAWA, TORU**

74 Agente/Representante:  
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 616 960 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**

Medicamento de tipo administración local para mejorar la disfgia

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la mejora de la disfgia.

**Antecedentes de la técnica**

10 En el caso de la disfgia, la deglución de comida y bebida es difícil y un paciente a menudo se ve obligado a dejar de comer y beber a través de la boca, ingesta de nutrición, lo que plantea un gran problema desde el punto de vista de la calidad de vida. Al mismo tiempo, el estrés mental y físico de un cuidador que se ocupa de dar de comer y beber es muy grande. Además, el porcentaje de neumonía en las causas de muerte entre los ancianos aumenta  
15 bruscamente y una gran parte del mismo se cree que es causada por la neumonía por aspiración causada por la disfgia.

La aparición de la disfgia está frecuentemente causada por el trastorno de los ganglios basales derivado de un trastorno cerebral vascular, enfermedad de Parkinson, el envejecimiento, la administración excesiva de un fármaco antipsicótico o similares. Por reducción de la actividad de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales en el sitio, la síntesis de la sustancia P, que está regulada al alza por las neuronas dopaminérgicas, disminuye. Cuando la sustancia P sintetizada se libera desde un terminal nervioso del nervio vago y la rama sensorial del nervio glossofaríngeo, se provoca un reflejo de deglución. Por lo tanto, la disminución de la cantidad de sustancia P disminuye un reflejo de deglución para activar la aspiración, y especialmente cuando las bacterias intraorales entran  
20 en el pulmón mediante aspiración inaparente, lo que puede causar neumonía por aspiración. En consecuencia, la mejora de un reflejo de deglución para la ingesta de comida y bebida es muy importante para una persona afectada de disfgia para mejorar su calidad de vida y para el cuidador para reducir la carga, así como para prevenir la neumonía por aspiración.

30 Convencionalmente, como método de tratamiento para la disfgia, se ha practicado la rehabilitación. Sin embargo, la rehabilitación requiere esfuerzo a veces irrazonable para la persona en cuestión y no es aplicable a todos los síntomas. Como tratamiento mediante un fármaco o similar, en los siguientes apartados de Bibliografía no de patente y Bibliografía de patente se indica como ejemplo convencional que la capsaicina, un componente fuerte, promueve la liberación de la sustancia P de un terminal nervioso y mejora la deglución refleja (Bibliografía de Patente 1), y además también se indica que la utilización continuada de capsaicina induce el agotamiento de la sustancia P. Además, se sugiere que una preparación utilizada para un tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tales como levodopa y amantadina, mejora la disfgia al actuar sobre las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales (Bibliografía no de patente 1), pero debido a los efectos secundarios, la administración se debe hacer con cuidado. Por otro lado, un enzima convertidora de angiotensina participa en la degradación de la angiotensina I, además de la sustancia P como sustratos y por lo tanto se deduce que mediante la administración de un inhibidor de una enzima convertidora de angiotensina se inhibe la degradación de la sustancia P y se puede mejorar la disfgia y además se describe que se puede suprimir la aparición de neumonía (Bibliografía no de patente 1). También se ha descrito que los inhibidores de la ECA se pueden administrar por vía oral en pacientes con accidente cerebrovascular con el fin de mejorar la disfgia (Bibliografía no de patente 2). Sin embargo, con el fin de inhibir la acción de una enzima convertidora de angiotensina mediante la administración oral, se utiliza un inhibidor de una enzima convertidora de angiotensina en la misma dosis que la utilizada como un agente antihipertensivo y, por lo tanto, el inhibidor debe usarse con precaución, debido a que el inhibidor disminuye la tensión arterial de una persona con una tensión arterial normal o incluso con una tensión arterial baja. Especialmente en el caso de una persona de edad avanzada, la reducción excesiva de la tensión arterial puede tener efectos negativos, tales como mareo, vértigo, insomnio y cansancio, así como la disminución en la cantidad de flujo sanguíneo intracerebral. Para evitar tales efectos secundarios no deseados se ha propuesto combinar la administración oral de un inhibidor de la ECA con la administración concomitante de una sustancia que promueve la secreción de la sustancia P (Bibliografía de patente 2).

**55 Lista de citas**

Bibliografía de patente

Bibliografía de patente 1: JP Patent Publication (Kokai) N.º 2004-300103A

60 Bibliografía de patente 2: WO 2004/058301

Bibliografía no de patente

65 Bibliografía no de patente 1: Ohruí Takashi, Status Quo of Aspiration Pneumonia in Elderly and Countermeasures, Proceedings of the 52nd academic meeting of Japanese Geriatrics Society, Japanese Journal

of Geriatrics, (2010) 47: 558-560

Bibliografía no de patente 2: Takao Shimizu et al., ACE inhibitor and swallowing difficulties in stroke, J. Neurol. (2008) 255: 288-289

5 **Sumario de la invención**

**Problema técnico**

10 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones o tratamientos anteriores para la prevención de la neumonía por aspiración y la mejora de la disfagia tienen inevitablemente efectos secundarios. Por lo tanto, el primer objeto de los presentes inventores es desarrollar un producto farmacéutico para la prevención de la neumonía por aspiración y la mejora de la disfagia con pocos efectos secundarios. El segundo objeto es desarrollar un producto farmacéutico que contiene un agente que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina, como principio activo, para ser aplicado por un método de administración específico para la prevención de la neumonía por aspiración y la mejora de la disfagia sin causar un efecto secundario tal como la reducción de la tensión arterial. 15 Además, el tercer objeto es el desarrollo de un producto farmacéutico que contiene un agente que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina, como principio activo, con el que mediante un método de administración específico se puede ver un efecto de mejora en la disfagia poco después de la administración, aunque mediante la administración oral, aunque mediante la administración oral no se puede esperar el efecto de mejora en la disfagia poco después de la administración. 20

**Solución al problema**

25 En tales circunstancias, los presentes inventores llevaron a cabo diversas investigaciones y encontraron que mediante la administración de una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina directamente en la zona faríngea, se puede obtener un potente efecto de mejora en la disfagia sin presentar un efecto de reducción de la tensión arterial.

30 Un medicamento para mejorar la disfagia de acuerdo con la presente invención obtenido basándose en el conocimiento anterior contiene un componente que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina que se administra por vía local en un sitio de la faringe como un principio activo como se describe en las reivindicaciones.

35 Un medicamento para la mejora de la disfagia incluye un fármaco terapéutico para la disfagia y un agente preventivo para la disfagia.

Esta solicitud reivindica la prioridad basándose en la Solicitud de patente japonesa N.º 2011-280365.

**Efectos ventajosos de la invención**

40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica, mediante la cual se puede esperar la mejora de la disfagia mediante el uso de una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina con un método de administración y una dosis, que no influyen en la tensión arterial. Además, la invención de la presente solicitud puede mejorar la disfagia en un punto temporal cuando la administración oral no puede desarrollar un efecto, a saber instantáneamente. 45

**Breve descripción de los dibujos**

50 [Figura 1] La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio de un efecto de disminución del reflejo de deglución mediante múltiples administraciones de haloperidol en el Ejemplo Experimental 1.

[Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio de un efecto de mejora del reflejo de deglución mediante la administración local a un sitio de la faringe de una solución acuosa de captopril en un modelo de disfagia de cobaya tras recibir múltiples administraciones de haloperidol en el Ejemplo 1.

55 [Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio de un efecto de mejora del reflejo de deglución mediante la administración local a un sitio de la faringe de una solución acuosa de lisinopril en un modelo de disfagia de cobaya tras recibir múltiples administraciones de haloperidol en el 2.

[Figura 4] La figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio de la disminución en un reflejo de deglución en una cobaya normal, mediante la administración local a un sitio de la faringe de un antagonista del receptor de la sustancia P y un efecto de mejora mediante una administración local previa al sitio de la faringe de una solución acuosa de captopril en el Ejemplo 3. 60

[Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio de un efecto de la administración local a un sitio de la faringe de un antagonista del receptor de la sustancia P sobre el efecto de mejora del reflejo de deglución mediante la administración local a un sitio de la faringe de una solución acuosa de lisinopril en un modelo de disfagia de cobayas tras administraciones múltiples de haloperidol en el Ejemplo 4.

65 [Figura 6] La figura 6 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio de los efectos de mejora del reflejo de deglución mediante la administración local a un sitio de la faringe y la administración sistémica oral de una

solución acuosa de captopril después de 30 min de la administración en un modelo de disfagia en cobayas tras las administraciones múltiples de haloperidol en el Ejemplo comparativo 1.

[Figura 7] La figura 7 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio de los efectos de mejora del reflejo de deglución mediante la administración local a un sitio de la faringe y la administración sistémica oral de una solución acuosa de lisinopril después de 120 min de la administración en un modelo de disfagia tras múltiples administraciones de haloperidol en el Ejemplo comparativo 2.

[Figura 8] La figura 8 es un gráfico que muestra los resultados de un estudio de la influencia de una administración previa de una solución acuosa de captopril o de una solución acuosa de lisinopril sobre el aumento de la tensión arterial mediante la administración intravenosa de angiotensina I en el Ejemplo comparativo 3.

### Descripción de las realizaciones

1. Medicamento que mejora la disfagia: sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina

Una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina es una sustancia inhibitoria de la enzima de conversión de angiotensina I en angiotensina II, y se utiliza en general para un tratamiento de la hipertensión. Una enzima convertidora de angiotensina tiene una baja selectividad de sustrato y degrada también la sustancia P como sustrato. Mediante la administración de una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina para la inhibición de la degradación de la sustancia P, se incrementa la concentración de la sustancia P en el cuerpo y se puede mejorar la disfagia.

Ejemplos típicos de una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre la enzima convertidora de angiotensina en este documento incluyen captopril, lisinopril, enalapril, benazepril, imidapril, alacepril, perindopril, quinapril, temocapril, trandolapril, cilazapril, delapril y así como metabolitos activos de los mismos.

2. Modo de administración y vía de administración

Con un fármaco que mejora la disfagia que contiene una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina como principio activo de acuerdo con la invención, el principio activo se puede administrar por vía local. Más específicamente, un fármaco que mejora la disfagia de acuerdo con la invención incluye un fármaco que mejora la disfagia, el cual administra por vía local una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina como un principio activo a al menos un sitio seleccionado de un sitio intraoral, un sitio de la faringe, un sitio de la laringe y el tracto respiratorio. Por administración local a al menos un sitio seleccionado de un sitio intraoral, un sitio de la faringe, un sitio de la laringe y las vías respiratorias como antes, la disfagia puede ser mejorada por una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina sin exhibir un efecto reductor de la tensión arterial, evitando de este modo la neumonía por aspiración.

Más favorablemente, un fármaco que mejora la disfagia de acuerdo con la invención incluye un fármaco que mejora la disfagia, el cual administra por vía local una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina como principio activo a un sitio de la faringe. La administración local se puede hacer, por ejemplo, en un modo por el que el fármaco se aplica directamente a la mucosa faríngea.

3. Forma farmacéutica

Un fármaco que mejora la disfagia de acuerdo con la invención se aplica en una forma que sea absorbido por la mucosa faringolaríngea. Más específicamente, puede ser en forma de pulverización, nebulización, un líquido para la aplicación directa, que contiene una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina como un principio activo.

(2) Como un vehículo para utilizar para un inhalante (nebulizador) o una pulverización, se puede usar un sacárido, un alcohol de azúcar, un aminoácido y/o una sal inorgánica. Ejemplos de un sacárido incluyen azúcar de leche, azúcar de uva, azúcar de caña, maltosa, trehalosa, maltodextrina y dextrano. Ejemplos de un alcohol de azúcar incluyen manitol, xilitol, eritritol, maltitol, sorbitol, arabitól y xilosa. Ejemplos de un aminoácido incluyen leucina, isoleucina, lisina, valina, treonina, metionina, cisteína, cistina, fenilalanina, triptófano, y glicina. Ejemplos de una sal inorgánica incluyen carbonato de calcio, cloruro de sodio y fosfato de calcio. El azúcar de leche se puede utilizar favorablemente.

(3) Para un líquido para la aplicación directa, se puede añadir según sea necesario un emulsionante, un agente de suspensión, o un conservante. Ejemplos de un emulsionante incluyen polisorbato 80, lauromacrogol, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio y lecitina. Ejemplos de un agente de suspensión incluyen poli(alcohol vinílico), povidona, carmelosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, alginato de sodio y goma arábica.

#### 4. Destino de la administración

Un fármaco que mejora la disfagia de acuerdo con la invención se puede administrar a un paciente con disfagia, a una persona de edad avanzada, a un paciente con un trastorno cerebral vascular, a un paciente con enfermedad de Parkinson y a una persona que toma un fármaco antipsicótico, que son susceptibles a la disfagia.

Dado que la pulverización, la nebulización o la aplicación directa es un método de administración que no exige un trabajo de deglución de la saliva, se puede aplicar con independencia del grado de trastorno de la función de deglución. Por lo tanto, la administración por pulverización, nebulización o la aplicación directa es preferible en el caso de disfagia severa.

#### 5. Momento y frecuencia de las administraciones

Un fármaco que mejora la disfagia de acuerdo con la invención se puede administrar por vía local de una a varias veces al día a un sitio de la faringe o a un sitio de laringe. En este sentido, de acuerdo con la invención, la disfagia puede ser mejorada durante un período, en el cual una administración oral no desarrolla un efecto. En otras palabras, la administración funciona rápidamente y, por lo tanto, un componente inhibidor de una enzima convertidora de angiotensina se puede aplicar favorablemente directamente a la mucosa faríngea, por ejemplo, antes de cada comida y/o antes de acostarse.

La invención se describirá ahora en más detalle por medio de Ejemplos.

Se sabe, como se ha descrito anteriormente, que la disfagia derivada del trastorno de los ganglios basales puede aparecer debido a la administración de un fármaco antipsicótico, tal como haloperidol, el cual suprime la acción de las neuronas dopaminérgicas. Por tanto, los inventores construyeron un modelo animal de trastorno de la función de deglución inducido por sobredosis repetida de haloperidol y evaluaron la eficacia del fármaco.

#### **[Ejemplo experimental 1]**

A cobayas Hartley hembra (330-390 g) de 6 semanas de edad habitadas durante 1 semana después de la recepción, se inyectó una solución salina fisiológica o una solución de haloperidol por vía subcutánea en una dosis de 1 mg/kg aproximadamente cada 12 horas dos veces al día durante 7 días. A partir de ese momento, a una cobaya fijada en las extremidades se inyectó 500 µl de agua destilada durante 5 seg a través de un dispositivo o a una parte justo antes de la faringe y la frecuencia total de deglución hasta 10 seg y 30 seg de la inyección se midió basándose en un movimiento muscular en un sitio de la faringe. A partir de ese momento se inyectó de nuevo una solución salina fisiológica o una solución de haloperidol (1 mg/kg).

#### **[Resultado]**

Las mediciones se repitieron 4 veces en total a intervalos de 1 min. Los resultados se muestran en la Figura 1. Como es obvio a partir de la Figura 1, la frecuencia de consumo de agua en el grupo que recibió administraciones repetidas de haloperidol disminuyó significativamente en comparación con el grupo de cobayas que recibió administraciones repetidas de una solución salina fisiológica. Basándose en el resultado, se usó la cobaya como un modelo de disfagia inducida por administraciones repetidas de haloperidol en los siguientes experimentos para la evaluación de la eficacia del fármaco.

#### **[Ejemplo 1] Efecto de la administración local de captopril**

De la misma manera que en el Ejemplo experimental 1, se administró 1 mg/kg de una solución de haloperidol repetidamente a cobayas Hartley hembra (330-390 g) de 6 semanas de edad y se midió el reflejo de beber agua el día 8 como antes, el cual se definió como un valor inicial. En el día 2 de la medición del valor inicial, se pulverizaron 100 µl de agua destilada o una solución acuosa con 50 mM, 50 µM o 50 nM de captopril (pH 7,0) con un dispositivo de pulverización directamente a la mucosa faríngea de una cobaya. El reflejo de beber agua se midió 30 minutos después de la pulverización de la misma manera que en la medición del valor inicial (valor medido).

Los resultados se muestran en la Figura 2. Como es evidente a partir de la Figura 2, no hubo ningún cambio significativo en la frecuencia de bebida de agua en el grupo pulverizado con agua destilada, pero no se observó aumento significativo de la frecuencia de consumo de agua en los grupos pulverizados con soluciones acuosas que contienen 50 mM o 50 mM de captopril.

#### **[Ejemplo 2] Efecto de la administración local de lisinopril**

Se preparó un modelo de disfagia en cobayas inducida por administraciones repetidas de haloperidol de la misma manera que en el Ejemplo 1 y se pulverizó 100 µl de una solución acuosa de 0,5 nM a 500 µM de lisinopril (pH 7,0) con un dispositivo de pulverización directamente a la mucosa de la faringe de una cobaya, seguido por la medición de la influencia en el reflejo de beber agua.

Los resultados se muestran en la Figura 3. Como evidente a partir de la Figura 3, no hubo ningún cambio significativo en la frecuencia de consumo de agua en el grupo de rociado con agua destilada, aunque se observó un aumento dependiente de la dosis en la frecuencia de consumo de agua en los grupos pulverizados con una solución acuosa de lisinopril y a una dosis de 50 nM o más hubo aumento significativo de la frecuencia de consumo de agua en la misma forma que en el grupo pulverizado con una solución acuosa de captopril 50 µM.

### [Ejemplo 3] Implicación de la sustancia P, prevención de la disfagia

FK888 (10 µM, 50 µl/cobaya), que es un antagonista del receptor de la sustancia P, se administró por vía local con un dispositivo de pulverización a un sitio de la faringe de una cobaya y se midió la frecuencia de consumo de agua de la misma manera que en el Experimento 1.

Los resultados se muestran en la Figura 4. Como es evidente a partir de la Figura 4, se observó una disminución en el reflejo de deglución por administración local a un sitio de la faringe de FK888. Además, en el caso, en el que una solución acuosa de captopril se administraba por vía local 30 min antes de la administración de FK888 con un dispositivo de pulverización a un sitio de la faringe de la misma manera que en el Ejemplo 1, se suprimió la disminución en el reflejo de la deglución por la administración de FK888.

### [Ejemplo 4] Implicación de la sustancia P, mecanismo del efecto de mejora de la disfagia

Se preparó un modelo de disfagia en cobayas inducida por administraciones repetidas de haloperidol y se pulverizó 100 µl de una solución acuosa 50 nM de lisinopril con un dispositivo de pulverización directamente a la mucosa faríngea. A continuación, 10 nM, 100 µl de FK888 como un antagonista del receptor de la sustancia P, que es el límite inferior para no influir en el reflejo de deglución, se administró por vía local con un dispositivo de pulverización a la mucosa de la faringe y la frecuencia de consumo de agua se midió de la misma manera que en Ejemplo Experimental 1.

Los resultados se muestran en la Figura 5. Como es evidente a partir de la Figura 5, el aumento de frecuencia de consumo de agua observado 30 minutos después de la administración de 100 µl de una solución acuosa 50 nM de lisinopril fue casi completamente suprimido por la administración de FK888 (10 nM, 100 µl) 15 min después de la administración de lisinopril.

### [Ejemplo comparativo 1] Ventaja de la administración local de captopril

Con respecto al efecto de mejora de la disfagia por una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de la angiotensina, se comparó una administración oral (p.o., administración intragástrica) y una administración local con un dispositivo de pulverización a la mucosa faríngea (s.i.) en términos de cambio en la frecuencia de consumo de agua. Se preparó un modelo de disfagia en cobayas inducida por administraciones repetidas de haloperidol de la misma manera que en el Ejemplo 1 y se administró por vía local 100 µl de una solución acuosa de captopril 50 µM o una solución acuosa de captopril 50 mM con un dispositivo de pulverización en la mucosa faríngea o la misma dosis de captopril se administraba por vía oral (administración intragástrica). La frecuencia de consumo de agua se midió 30 min después de la administración.

Los resultados se muestran en la Figura 6. Como es evidente a partir de la Figura 6, una administración local de la solución acuosa de captopril 50 µM y la solución acuosa de captopril 50 mM en una cantidad de 100 µl, exhiben un efecto de mejora de la disfagia dentro de un corto período de tiempo de 30 min desde la administración, sin embargo una administración oral de cualquiera de las dosis no ejerció ninguna influencia.

### [Ejemplo comparativo 2] Ventaja de la administración local de lisinopril

Con respecto al efecto de mejora de la disfagia por lisinopril, se comparó una administración oral (p.o., administración intragástrica) y una administración local en la mucosa faríngea (s.i.) en términos de cambio en la frecuencia de consumo de agua de la misma manera que en el Ejemplo comparativo 1. Se preparó un modelo de disfagia en cobayas inducida por administraciones repetidas de haloperidol y se administró por vía local 100 µl de una solución acuosa de lisinopril 50 mM con un dispositivo de pulverización en la mucosa faríngea o la misma dosis de lisinopril se administraba por vía oral (administración intragástrica). La frecuencia de consumo de agua se midió 2 horas después de la administración (cuando la concentración sanguínea del fármaco después de una administración oral alcanza un máximo).

Los resultados se muestran en la Figura 7. Como es evidente a partir de la Figura 7, una administración local de 100 µl de la solución acuosa de lisinopril 50 µM mostró un efecto de mejora de la disfagia incluso 2 horas después de la administración, mientras que una administración oral tuvo ninguna influencia.

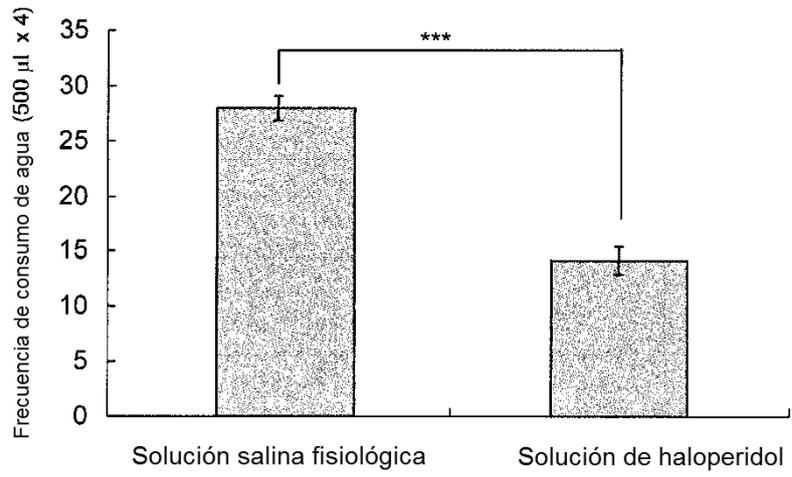
**[Ejemplo Comparativo 3] Efecto sobre la tensión arterial inducido por la angiotensina I**

- Se analizó la influencia de una dosis de una solución acuosa de captopril 50  $\mu\text{M}$  en una cantidad de 100  $\mu\text{l}$  o una solución acuosa 5  $\mu\text{M}$  de lisinopril en una cantidad de 100  $\mu\text{l}$ , que presentaba una mejora de la disfagia en el
- 5 Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, sobre la tensión arterial, utilizando ratas macho SD (350 a 400 g). Se administró la dosis respectiva de una solución acuosa de captopril o lisinopril por vía oral y se midieron la tensión arterial después de 1 hora. A continuación, la angiotensina I se administró por vía intravenosa (300 ng/kg) para inducir el aumento de la tensión arterial y se midió un cambio en la tensión arterial media.
- 10 Los resultados se muestran en la Figura 8. Como es evidente a partir de la Figura 8, la administración de 100  $\mu\text{l}$  de la solución acuosa de captopril 50 mM o 100  $\mu\text{l}$  de la solución acuosa de lisinopril 5 mM suprimía una reacción vasopresora mediante la administración de la angiotensina I, pero la administración de 100  $\mu\text{l}$  de la solución acuosa de captopril 50  $\mu\text{M}$  o 100  $\mu\text{l}$  de la solución acuosa de lisinopril 5  $\mu\text{M}$  de lisinopril no tenía ninguna influencia.
- 15 Se sabe que la sobredosis de haloperidol induce también una disminución en el caso clínico humano de una cantidad de la sustancia P en sangre y también una disminución del reflejo de deglución. Por tanto, se consideró que un modelo de disfagia en cobayas inducida por administraciones repetidas de haloperidol utilizado de acuerdo con la invención refleja el estado clínico humano.
- 20 Del Ejemplo 1, Ejemplo 2, y el Ejemplo Comparativo 3 se hizo evidente que la disminución del reflejo de deglución podría mejorarse mediante la administración local de una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina a un sitio de la faringe a una dosis que no afecta a la tensión arterial.
- A partir del ejemplo 3 podría entenderse que una administración local de una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina a un sitio de la faringe podría suprimir profilácticamente la disfagia que es causada por un antagonista del receptor de la sustancia P mediante la supresión de la degradación de la sustancia P en los tejidos faríngeos. Además, a partir del Ejemplo 4 podría entenderse que una administración local de una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina a un sitio faríngeo podría mejorar el trastorno en un modelo de disfagia en cobayas inducida por administraciones repetidas de haloperidol mediante la supresión de la degradación de sustancia P en los tejidos faríngeos así como mejorando el reflejo de deglución provocado por la sustancia P.
- 25
- 30 Así, se juzgó a partir del Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo comparativo 1, Ejemplo comparativo 2 y del Ejemplo comparativo 3 que mediante la administración local de una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina, no solo se puede conseguir una mejora de la disfagia a una dosis baja, lo cual no afecta a la tensión arterial, sino también un efecto de mejora temprano de la disfagia, el cual no puede obtenerse con una administración oral. La dosis de 100  $\mu\text{l}$  de una solución acuosa de captopril 50 mM en el Ejemplo comparativo 1 es una dosis que presenta un efecto hipotensor ventajoso en diversos modelos animales. La dosis de 100  $\mu\text{l}$  de una solución acuosa de lisinopril 50 mM en el Ejemplo comparativo 2 es casi equivalente a una dosis clínica en humanos basada en el peso corporal como un fármaco terapéutico para la hipertensión y es una dosis que presenta un efecto hipotensor adecuado en un humano y en un animal, no habiéndose observado un efecto de mejora de la disfagia con una administración oral, incluso en el punto temporal cuando la concentración sanguínea del fármaco era máxima. Por ello, se juzgó que la administración oral de una dosis utilizada para un tratamiento clínico en humanos de la hipertensión no podría lograr un efecto temprano de mejora de la disfagia como en el caso de una administración local. De lo anterior, se ha concluido que una administración local de una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina en un sitio de la faringe es un método de administración superior para proporcionar un fármaco para mejora de la disfagia, que no induce el agotamiento de la sustancia P de una terminación nerviosa, no causa diversos efectos secundarios tales como disminución de la tensión arterial como en el caso de una administración oral de una preparación de dopamina o una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina y puede exhibir una eficacia temprana del fármaco después de la administración.
- 35
- 40
- 45
- 50

**REIVINDICACIONES**

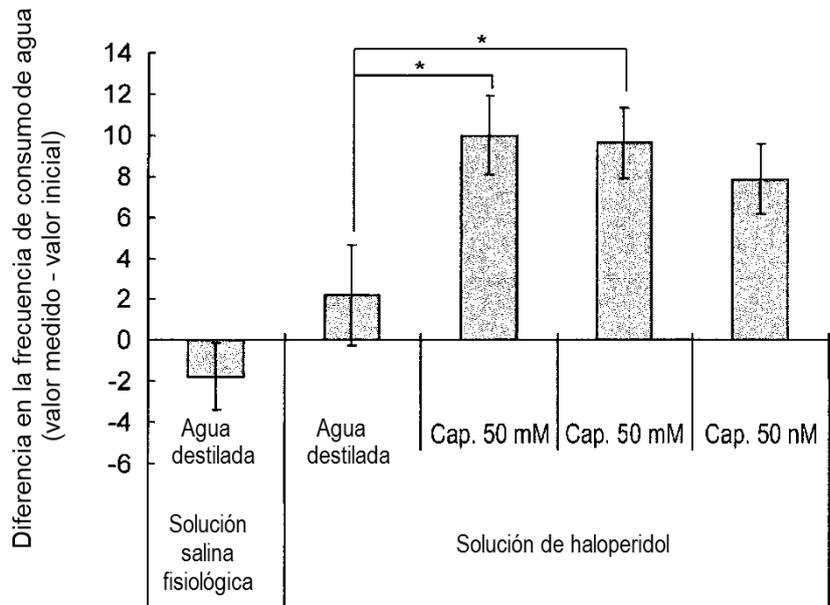
- 5 1. Un medicamento que comprende una sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina como el único principio activo, para su uso en el tratamiento de la disfagia, donde el medicamento es para ser administrado por vía local en un sitio faringolaríngeo y donde dicho medicamento es para ser administrado por pulverización, nebulización o aplicación directa a la mucosa faríngea.
- 10 2. El medicamento para su uso en el tratamiento de la disfagia de acuerdo con la reivindicación 1, donde la dosis es una dosis que no reduce la tensión arterial y es una dosis que mejora la disfagia.
3. El medicamento para su uso en el tratamiento de la disfagia de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la sustancia que tiene una acción inhibitoria sobre una enzima convertidora de angiotensina es captopril o lisinopril.

Fig. 1



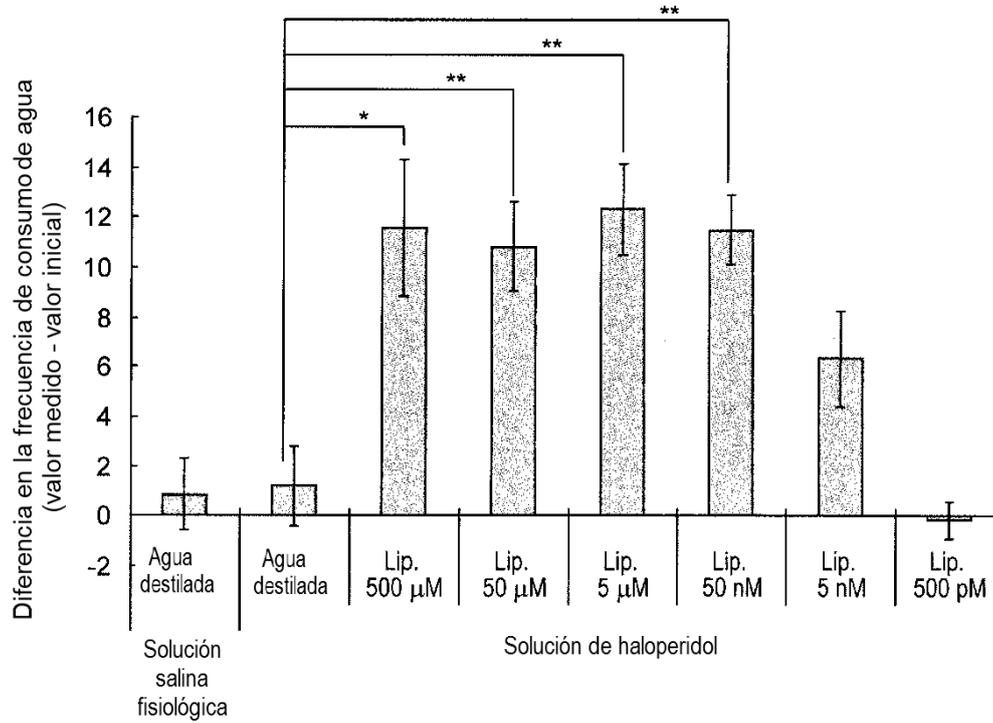
n=8  
\*\*\*; p< 0,001

Fig. 2



n= 9-11  
\*; p< 0,05  
Cap. : Captopril

Fig. 3



n=5-7

\*; p < 0,05

\*\*; p < 0,01

Lip.: Lisinopril

Fig. 4

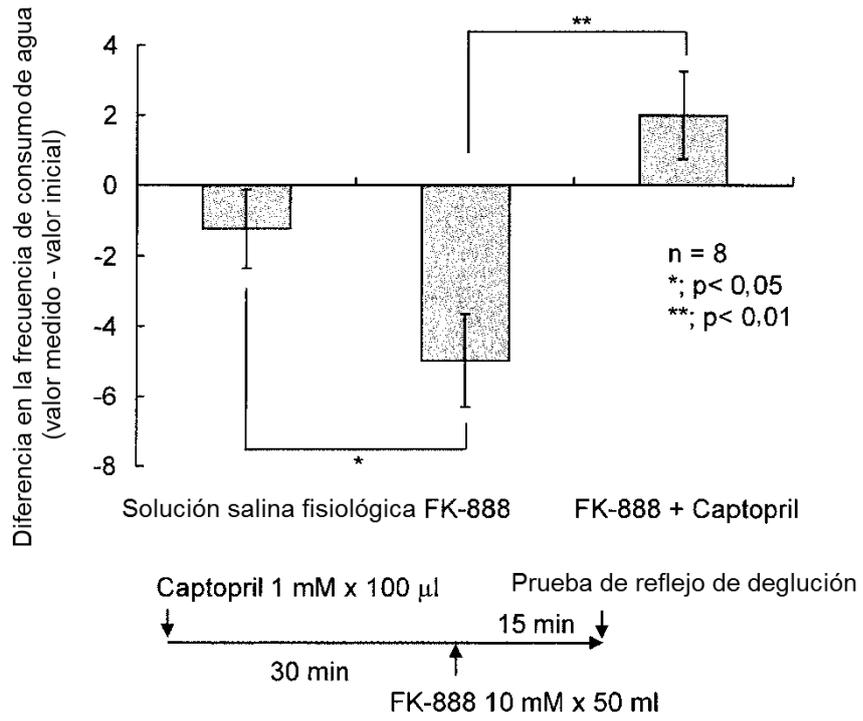
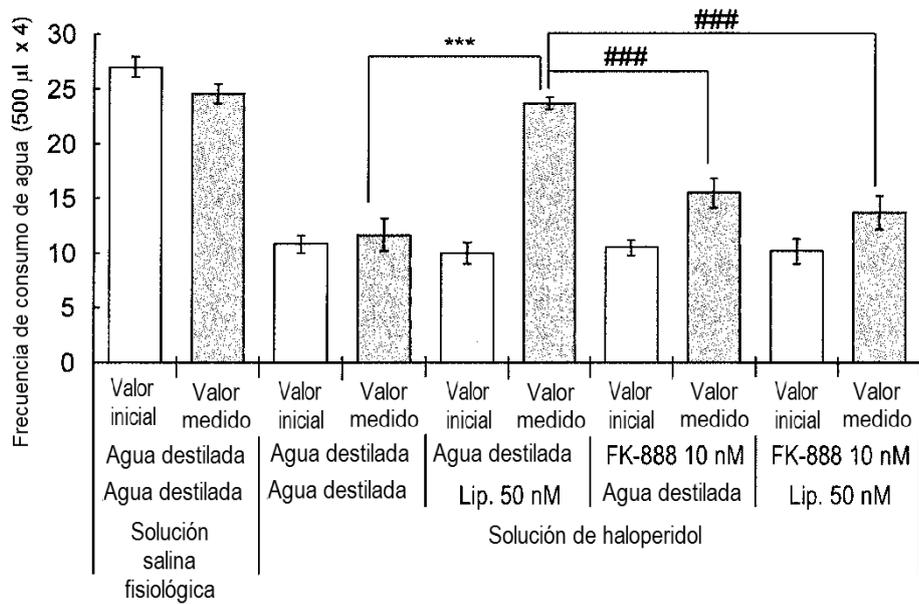
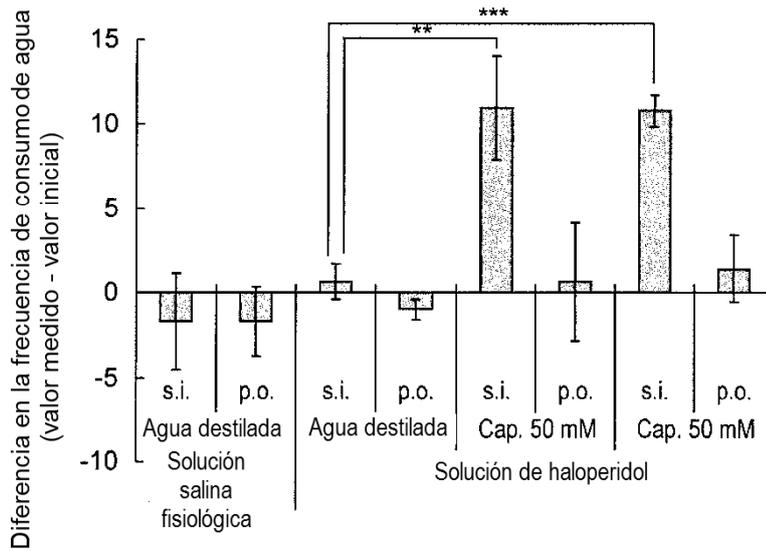


Fig. 5



n=5-6  
 \*\*\*; p < 0,001  
 ###; p < 0,001  
 Lip.: Lisinopril

Fig. 6



n= 6-8

\*\*; p < 0,01

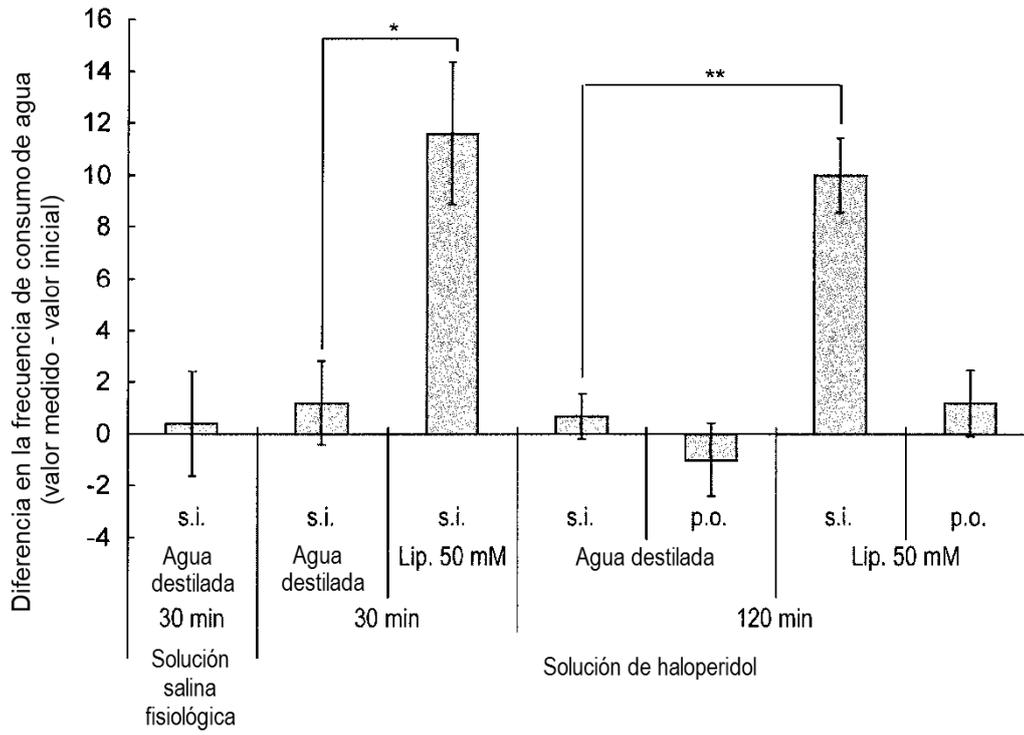
\*\*\*; p < 0,001

Cap.: Captopril

s.i.: Administración local por pulverización

p.o.: Administración oral

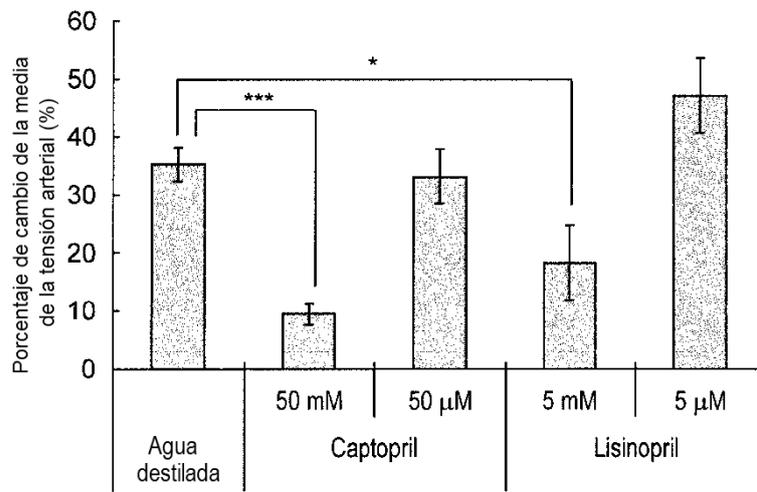
Fig. 7



n=3-5  
 \*; p < 0,05  
 \*\*; p < 0,01

Lip.: Lisinopril  
 s.i.: Administración local por pulverización  
 p.o.: Administración oral

Fig. 8



n = 4  
\*, p < 0,05  
\*\*\*, p < 0,001