

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 798**

51 Int. Cl.:

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 31/11 (2006.01)

A61K 31/315 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2015** **PCT/EP2015/055479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015** **WO15140124**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2015** **E 15711116 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 3119385**

54 Título: **Composición que comprende cinamaldehído y zinc, para mejorar la deglución**

30 Prioridad:

20.03.2014 US 201461968105 P

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

18.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MICHLIG GONZALEZ, STÉPHANIE;
MEYLAN MERLINI, JENNY;
BURBIDGE, ADAM y
LE COUTRE, JOHANNES

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 672 798 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 que comprende cinamaldehído y zinc, para mejorar la deglución

5 ANTECEDENTES

La presente revelación, se refiere, de una forma general, a composiciones para mejorar el reflejo de la deglución. De una forma más específica, la presente revelación, se refiere a la mejora del reflejo de la deglución, mediante la administración de una cantidad de cinamaldehído y de zinc, la cual proporciona un mínimo impacto sobre el sabor.

10 La disfagia, es un trastorno tipificado por una disminución de la capacidad para deglutir. La deglución normal, involucra tres distintas fases, la cuales son independientes y que se encuentran bien coordinadas, a saber, las fases oral, faríngea y esofágica. En la fase oral, la cual se encuentra bajo control voluntario, el alimento el cual se ha masticado y se ha mezclado con la saliva, se conforma en la forma de un bolo, para su suministro, mediante
15 movimientos voluntarios de la lengua, a la parte posterior de la boca, y hacia el interior de la faringe. La fase faríngea, es involuntaria, y ésta se desencadena mediante el paso del bolo a través de los pilares fauciales, al interior de la faringe. Los tres constrictores de la faringe, se contraen, para propulsar el bolo hacia el esfínter esofágico superior. De una forma simultánea, el paladar blando, cierra la cierra la nasofaringe. La laringe, se mueve hacia arriba, para evitar el que, los alimentos o los líquidos, entren en las vías respiratorias, lo cual viene ayudado
20 por la inclinación hacia atrás de la epiglotis, y el cierre de los pliegues vocales. La fase esofágica, es también involuntaria, y ésta se inicia mediante la relajación del esfínter esofágico superior, seguido de la peristalsis, la cual empuja al bolo, hacia abajo, al interior del estómago.

25 La disfagia esofágica, afecta a un gran número de individuos de todas las edades, pero, de una forma general, éste es susceptible de poderse tratar mediante medicaciones, y se considera como siendo una forma menos grave de la disfagia. Por otro lado, la disfagia faríngea, es un trastorno muy grave y, generalmente, no es susceptible de poderse tratar mediante medicación. La disfagia faríngea, afecta así mismo a los individuos de todas las edades, pero, ésta, es más prevalente en los individuos mayores. A nivel mundial, la disfagia oral-faríngea oral (u orofaríngea), afecta a aproximadamente 22 millones de personas, de una edad superior a los 50 años.

30 Las consecuencias de una disfagia faríngea no tratada o deficientemente controlada, puede ser grave, incluyendo a la deshidratación, la malnutrición, la obstrucción de las vías respiratorias con alimentos sólidos (asfixia), y aspiración de líquidos y semilíquidos por parte de las vías respiratoria, los cual fomenta la neumonía por aspiración y / o neumonitis. La disfagia oral-faríngea, puede requerir el hecho de que, la nutrición, se suministre mediante
35 alimentación por sonda. La disfagia oral-faríngea leve a moderada, requiere el que se modifique la textura de los alimentos, con objeto de minimizar la posibilidad de una asfixia o una aspiración.

La disfagia oral-faríngea, es a menudo una consecuencia de un evento grave, tal como el consistente en un derrame cerebral o apoplejía, una lesión cerebral, o una cirugía para el cáncer oral de la garganta. De una forma adicional, la
40 radioterapia y la quimioterapia, pueden debilitar los músculos y degradar los nervios asociados con la fisiología de la innervación nerviosa del reflejo de la deglución. Los individuos con enfermedades neuromusculares progresivas, tales como las consistentes en la enfermedad de Parkinson, experimentan también, de una forma usual, una dificultad incrementante en el inicio de la deglución.

45 El hecho de mejorar la capacidad y la habilidad de un individuo, para deglutir, mejora la seguridad del individuo, a través de un riesgo reducido de aspiración pulmonar. Una deglución eficiente, puede permitir una mayor independencia de la asistencia para la alimentación y/o para reducir el transcurso de tiempo necesario para la asistencia para la alimentación, durante el consumo de una comida. Una deglución eficiente, reduce así mismo la viscosidad de los líquidos requerida para la seguridad (tal como, por ejemplo, la consistencia de los productos
50 consistentes en los flanes, la miel y el néctar), y puede también limitar el uso de productos con una textura modificada. La totalidad de estos factores, previamente descritos, tienen como finalidad la mejora de la calidad de vida de un individuo.

Las investigaciones llevadas a cabo sobre los mecanismos moleculares que subyacen en las sensaciones de acritud
55 (picantes), revelaron la existencia de dos canales de cationes, TRPV1 (receptor de potencial transitorio V1 – [TRPV1, de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a transient receptor potencial V1] -), y TRPA1 (receptor de potencial transitorio A1 – [TRPA1, de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a transient receptor potencial A1] -), los cuales se expresan en las fibras somatosensoriales, que innervan la cavidad oral. El TRPV1, es el receptor para las sensaciones del calor y del ardor, tal como la capsaicina, el compuesto de la especia de los pimientos tipo
60 chile (pimientos picantes o guindillas), El TRPA1, responde a los compuestos fríos y provistos de acritud (picantes); a moderadas concentraciones, los agonistas del TRPA1, exhiben una placentera sensación de cosquilleo.

La administración oral del agonista del TRPV 1, consistente en la capsaicina, ha mostrado fomentar un reflejo de la deglución, pero, la capsaicina, es un producto particularmente agrio y tóxico. Los efectos fisiológicos asociado con la
65 administración oral de la capsaicina, incluyen una sensación ardiente, de calor, desde la parte media de la lengua media, a la garganta, una falta de aire, desvanecimiento, náuseas, y un vómito espontáneo. Como resultado de ello,

sólo pueden administrarse pequeñas cantidades de capsaicina, sin que se provoque una incomodidad o malestar en el individuo. Los productos alimenticios los cuales contienen capsaicina, de una forma frecuente, no son aceptados por parte del consumidor, debido a hecho de que, tales tipos de productos, proporcionan una sensación en boca, muy desagradable. De una forma particular, los efectos consistentes en el ardor, se consideran como siendo muy desabridos, afectando a consumo del producto alimenticio.

El compuesto derivado de la canela consistente en el cinamaldehído, es un aldehído α,β -insaturado el cual activa el TRPA1, pero no los TRPV1 ó TRPM8, con un valor de EC50 de aproximadamente 10 μ M. El cinamaldehído, interactúa con el TRPA1, de una forma covalente. El cinamaldehído, tiene un sabor el cual es menos intenso que el de la capsaicina. Sin embargo, a pesar de ello, el cinamaldehído, es agrio, a unas concentraciones relativamente altas, y tiene un fuerte sabor a canela.

La patente WO 2005 089206, da a conocer cinamaldehído como agonista del TRPA1, pero, en ésta, ni se revela la disfagia, ni ninguna combinación de éste con zinc.

El uso del mentol, un agonista del TRPM8, para tratar la neumonía por aspiración, en pacientes disfágicos, se da a conocer en EBIHARA SATORU: "New therapeutic strategy of aspiration pneumonia using sensory stimuli", - Nueva estrategia terapéutica de la neumonía por aspiración, mediante la utilización de estímulos sensoriales -, JOURNAL OF PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 112, nº Supl. 1, 2010, página 39 P.

RESUMEN

Los presentes inventores, han identificado, de una forma sorprende e inesperada, una sinergia del cinamaldehído y el zinc, en la actividad farmacológica del TRPA1. Mediante la utilización de esta sinergia, la cantidad efectiva de cinamaldehído, puede reducirse mediante la suplementación del cinamaldehído, con una pequeña cantidad de zinc. La cantidad reducida de cinamaldehído, puede reducir el impacto aromático, al mismo tiempo que mantener una buena eficacia en la actividad del TRPA1. De una forma adicional, la sinergia, únicamente requiere una reducida concentración de zinc (in vitro < 1 μ M), la cual es ventajosa, debido al hecho de que, los pacientes disfágicos, pueden ya recibir zinc, a través de su dieta, de una forma especial, si se consumen suplementos.

Los presentes inventores, han identificado una sinergia del cinamaldehído y el zinc, en la actividad farmacológica del TRPA1, expresada en un modelo celular. Según el mejor conocimiento de los inventores, esta es la primera vez que se ha mostrado la sinergia de esta combinación.

Correspondientemente en concordancia, en una forma general de presentación, la presente revelación, proporciona un procedimiento para fomentar un reflejo de la deglución, el cual comprende la administración, a un paciente el cual se encuentre en necesidad de éste, de una composición la cual comprende cinamaldehído y zinc.

En una forma de presentación, el cinamaldehído, se encuentra presente en la composición, en una cantidad la cual es tolerable de ingerir, y en combinación con el zinc, la cual sea efectiva para fomentar un reflejo de la deglución en el paciente.

En una forma de presentación, la estimulación del reflejo de la deglución, comprende un efecto seleccionado de entre el grupo consistente en provocar un reflejo de la deglución, incrementar la capacidad del paciente para deglutir, incrementar la eficacia del reflejo de la deglución, reducir un retardo en la deglución, y combinaciones de entre éstos.

En una forma de presentación, la composición, comprende extracto de aceite esencial de canela, el cual proporciona por lo menos una porción del cinamaldehído.

En una forma de presentación, por lo menos una porción del cinamaldehído, se selecciona de entre el grupo consistente en cinamaldehído aislado y el cinamaldehído sintetizado.

En una forma de presentación, por lo menos una porción de zinc, se selecciona de entre el grupo consistente en el cloruro de zinc, el sulfato de zinc, el lactato de zinc, el citrato de zinc, y combinaciones de entre éstos.

En otra forma de presentación, la presente revelación, proporciona un procedimiento para tratar la disfagia. El procedimiento en cuestión, comprende la administración, a un paciente que sufra de disfagia, de una composición que comprende cinamaldehído y zinc.

En una forma de presentación, la disfagia, es la disfagia oral-faríngea, asociada con una condición seleccionada de entre el grupo consistente en el cáncer, la quimioterapia contra el cáncer, la radioterapia contra el cáncer, la cirugía para el cáncer oral, la cirugía para el cáncer de la garganta, un derrame cerebral o apoplejía, una lesión cerebral, una enfermedad neuromuscular progresiva, enfermedades neurodegenerativas, una edad avanzada del paciente, y combinaciones de entre éstas.

En otra forma de presentación, la presente revelación, proporciona la prevención de la neumonía por aspiración causada por disfagia, la cual comprende la administración, a un paciente que se encuentre en riesgo de ésta, de una composición que comprende cinamaldehído y zinc.

5 En una forma de presentación, el cinamaldehído, se encuentra presente en la composición, en una cantidad la cual sea tolerable para ingerirla, y en combinación con zinc, y que sea efectiva para fomentar un reflejo de la deglución, en el paciente.

10 En otra forma de presentación, la presente revelación, proporciona una composición que comprende cinamaldehído y zinc.

En una forma de presentación, el cinamaldehído, se encuentra presente en la composición, en una cantidad la cual sea oralmente tolerable, y en combinación con el zinc en la composición, que sea efectiva para fomentar un reflejo de la deglución.

15 En una forma de presentación, la composición, es un producto alimenticio, en el cual, el cinamaldehído, se encuentra presente en una concentración de aprox. 100 ppm, o menos.

20 En una forma de presentación, la composición, es un producto alimenticio, en el cual, el factor de relación o cociente cinamaldehído : zinc, es de un valor que va desde 1:0,5 a 1:0,005, de una forma preferible, de 1:0,03 (en molaridad).

En una forma de presentación, la composición es un producto alimenticio, el cual comprende un componente seleccionado de entre el grupo consistente en proteínas, hidratos de carbono, materias grasas, y combinaciones de entre éstos.

25 Una ventaja de la presente invención, es la de fomentar un reflejo de la deglución.

Otra ventaja de la presente revelación, es la de tratar la disfagia.

30 Todavía otra ventaja de la presente revelación, es la de la prevención de la neumonía por aspiración, causada por disfagia.

Aún otra ventaja de la presente revelación, es la de fomentar un reflejo de la deglución, con ingredientes los cuales pueden utilizarse fácilmente y de una forma segura, en productos alimenticios.

35 Una ventaja adicional de la presente revelación, es la de fomentar un reflejo de la deglución, con ingredientes de origen natural, los cuales pueden encontrarse en la especias.

40 Otra ventaja de la presente revelación, es la de fomentar un reflejo de la deglución, con efectos secundarios tolerables, o sin efectos secundarios.

Todavía otra ventaja de la presente revelación, es la de fomentar un reflejo de la deglución, con un compuesto el cual tiene una aceptabilidad incrementada, una acritud reducida, y una tolerancia mejorada en el tracto gastrointestinal, con respecto a la capsaicina.

45 Una ventaja de la presente revelación, es la de tratar pacientes los cuales tienen una deficiencia o deterioro de la deglución.

50 Otra ventaja de la presente revelación, es la de suplementar cinamaldehído con zinc, de tal forma que se requiera menos cinamaldehído, para fomentar un reflejo de la deglución.

Se describen, aquí, rasgos distintivos y características adicionales y, éstos se evidenciarán, a raíz de la Descripción Detallada y de las figuras, que se facilitan a continuación.

55 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LAS FIGURAS

La figura 1, muestra la estructura química del cinamaldehído.

60 La figura 2, muestra un gráfico de mediciones in vitro de la actividad de los canales de TRP, expresado en células CHO, mediante la medición de la concentración de calcio intracelular, con una tinción mediante un colorante fluorescente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

65 Todos los porcentajes expresados aquí, se refieren a peso, con respecto al peso total de la composición, a menos de que se exprese de otro modo. Cuando se hace referencia al valor pH, los valores, corresponden al pH medido a una temperatura de 25 °C, mediante un equipo estándar. Tal y como se utiliza aquí, en esta revelación y en las

reivindicaciones anexas, las formas singulares “un” y “una”, y “el” o “la”, incluyen así mismo, también, a sus referentes plurales, a menos de que, en el contexto en donde se hace referencia a éstas, se dicte de otro modo. Tal y como se utiliza aquí, el término “aproximadamente”, se entenderá como haciendo referencia a números, en un rango de numerales, tal como, por ejemplo, el rango de -10% a +10% del rango referenciado. De una forma adicional, todos los rangos numéricos, citados aquí, deberán entenderse como incluyendo a la totalidad de los números, enteros o fracciones, incluidos en el rango. Las composiciones dadas a conocer aquí, pueden carecer de cualquier elemento el cual no se encuentre específicamente revelado aquí. Así, de este modo, la revelación de una forma de presentación, utilizando el término “comprendiendo” o “que comprende”, incluye una revelación de formas de presentación, “que consisten esencialmente en” (o consistiendo esencialmente en), y “que consisten en” (o consistiendo en) los componentes identificados.

“Prevención”, incluye la reducción del riesgo y / o gravedad de una condición (trastorno) o desorden. Los términos “tratamiento”, “tratar”, y “aliviar”, incluyen a ambos, el tratamiento profiláctico o el tratamiento preventivo (los cuales previenen o evitan y / o enlentecen el desarrollo de una condición o, desorden o trastorno, patológicos, objetivizados como diana), y un tratamiento curativo, terapéutico, o un tratamiento que modifica la enfermedad, incluyendo a las medidas terapéuticas, las cuales curan, enlentecen, reducen, los síntomas y / o paran la progresión de una condición, o de un desorden o trastorno, patológico diagnosticado; y el tratamiento de los pacientes los cuales se encuentran en riesgo de contraer una enfermedad, o que se sospecha que hayan contraído una enfermedad, así como de los pacientes los cuales se encuentran enfermos, o que han sido diagnosticados como sufriendo de una enfermedad, o de una condición médica. El término, no implica necesariamente el hecho de que, el sujeto, se trate hasta la recuperación total. Los términos “tratamiento” y “tratar”, se refieren así mismo, también, al mantenimiento y / o al fomento de la salud, en un individuo, el cual no esté sufriendo una enfermedad, pero que sea susceptible al desarrollo de una condición insana o enfermiza. Los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar”, pretenden así mismo, también, incluir la potenciación o, de otro modo, la mejora de una o más medidas primarias, profilácticas o terapéuticas. Los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar”, pretenden, de una forma adicional, el incluir el control y gestión dietética de una enfermedad, o condición, o el control y gestión dietética para la profilaxis o la prevención de una enfermedad o de una condición. Un tratamiento, puede encontrarse relacionado con un paciente o con un doctor.

Tal y como se utiliza aquí, “cantidad efectiva”, es una cantidad la cual previene una deficiencia, trata una condición o trastorno médico, en un individuo o, de una forma más general, reduce los síntomas, controla y gestiona la progresión de las enfermedades, o proporciona un beneficio nutricional, fisiológico o médico, al individuo.

“Animal”, incluye, si bien no de una forma limitativo en cuanto a éstos, a los mamíferos, los cuales incluyen, a su vez, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los roedores, a los mamíferos acuáticos, a los animales domésticos o de compañía, tales como los consistentes en los perros y en los gatos, a los animales de granja, tales como los consistentes en las ovejas, en los cerdos, en las vacas, y en los caballos, y a los humanos. Allí en donde se utilicen los términos “animal”, “mamífero”, o sus respectivas formas en plural, estos términos, se aplican, así mismo, también, a cualesquiera animales los cuales sean susceptibles del efecto expuesto, o que se pretenda exponer, en el contexto del fragmento. Tal y como se utiliza aquí, el término “paciente”, se entenderá como incluyendo a un animal, de una forma especial, a un mamífero, y de una forma más especial, a un humano, el cual esté recibiendo o pretenda recibir un tratamiento, de la forma la cual se define aquí tratamiento. Mientras que, los términos “individuo” y “paciente”, se utilizan a menudo, aquí, como haciendo referencia a un ser humano, la presente revelación, no obstante, no se encuentra limitada. De una forma correspondientemente en concordancia, los términos “individuo y paciente”, se refieren a cualquier animal, mamífero, o ser humano, el cual pueda beneficiarse del tratamiento.

Un animal, se considera como siendo “mayor”, si éste ha sobrepasado los primeros dos tercios de su esperanza de vida en su país de origen, de una forma preferible, si éste ha sobrepasado los primeros tres cuartos de su esperanza de vida, en su país de origen, de una forma más preferible, si éste ha sobrepasado los primeros cuatro quintos de su esperanza de vida en su país de origen. Un “humano mayor”, significa una persona con una edad cronológica de 65 años, o mayor.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, arriba, los presentes inventores, han encontrado, de una forma sorprendente e inesperada, una sinergia del cinamaldehído y el zinc, en la actividad farmacológica del TRPA1. Mediante la utilización de esta sinergia, la cantidad efectiva de cinamaldehído, puede reducirse, mediante la suplementación de cinamaldehído con una pequeña cantidad de zinc. Así, por consiguiente, de una forma distinta a los que sucede con el cinamaldehído en ausencia de zinc, la combinación de cinamaldehído y de zinc, pueden fomentar un reflejo de la deglución, a unas concentraciones, en el producto alimenticio, las cuales sean tolerables, en cuanto a lo referente a ambas, el aroma / sabor, y en el tracto gastrointestinal. De una forma adicional, la sinergia, sólo requiere una baja concentración de zinc (in vitro < 1 µM). La estimulación del reflejo de la deglución, puede incluir, por ejemplo, el hecho de provocar un reflejo de la deglución, incrementar la capacidad de un individuo para deglutir, incrementar la eficacia de la deglución, reducir un retardo en la deglución, y combinaciones, de entre éstos.

Correspondientemente en concordancia, la composición proporcionada por la presente revelación, comprende una cantidad de cinamaldehído, la cual es oralmente tolerable, tal como, por ejemplo, no provocando una sensación en boca no placentera y, en combinación con el zinc, fomentar, de una forma efectiva, un reflejo de la deglución.

El cinamaldehído, se encuentra comercialmente disponible. El cinamaldehído, en la composición, puede proveerse en un extracto de aceite esencial de canela, tal como, por ejemplo, el consistente en un extracto de una destilación por arrastre de vapor del aceite de corteza de canela; puede ser cinamaldehído aislado, tal como, por ejemplo, aislado del aceite esencial de canela; o puede ser cinamaldehído sintetizado, tal como, por ejemplo, el producto de condensación aldólica de benzaldehído y acetaldehído. La concentración de cinamaldehído, en la composición es, de una forma preferible, la consistente en una concentración correspondiente a un valor que va desde las 31,87 ppm (condimentos, aderezos) hasta las 6191 ppm (goma de mascar) (Fenaroli's Handbook, - Manual de Fenaroli -; Burdock, 2010). En una forma de presentación, el cinamaldehído, se encuentra presente, en la composición, en una cantidad de aprox. 100,0 ppm, o inferior; 100 ppm, es equivalente a aprox. 756 µM, el rango de condimentación o saborización en las gelatinas, en concordancia con Fenaroli's Handbook, - Manual de Fenaroli -, (Burdock, 2010).

Como ejemplos no limitativos, el cinamaldehído, puede encontrarse presente en la siguiente composición, de la forma que sigue a continuación:

bebidas alcohólicas: hasta 498,8 ppm, tal como, aprox. 435,6 ppm
 productos de panadería: hasta 367,4 ppm, tal como aprox. 273,8 ppm
 gomas de mascar: hasta 6191,0 ppm, tal como aprox. 1533,0 ppm
 condimento o aderezo: hasta 31,87 ppm, tal como aprox. 17,48 ppm
 producto lácteo congelado: hasta 77,96 ppm, tal como aprox. 72,98 ppm
 helado de frutas: hasta 900,0 ppm, tal como aprox. 900,0 ppm
 gelatina o pudín (flan): hasta 109,4 ppm, tal como aprox. 100,3 ppm
 salsa: hasta 800,0 ppm, tal como aprox. 640,0 ppm
 caramelo duro: hasta 1003,0 ppm, tal como aprox. 792,2 ppm
 producto cárnico: hasta 39,09 ppm, tal como aprox. 6,97 ppm
 bebida no alcohólica: hasta 67,82 ppm, tal como aprox. 52,71 ppm
 caramelo blando: hasta 370,0 ppm, tal como 370,0 ppm.

Las formas preferidas del zinc, incluyen al cloruro de zinc, al sulfato de zinc, al lactato de zinc, y al citrato de zinc. El factor de relación o cociente del cinamaldehído con respecto al zinc es, de una forma preferible, de un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 1 : 0,5 hasta 1 : 0,005, de una forma preferible, de 1 : 0,003 (en moralidad).

En una forma de presentación, la presente invención, proporciona un tratamiento el cual comprende, la administración a un animal, de una composición, la cual comprende una cantidad de cinamaldehído y de zinc, la cual fomenta el reflejo de la deglución, y que es oralmente tolerable. Tal tipo de tratamiento, se emplea, de una forma preferible, en el tratamiento de la disfagia oral-faríngea, en el animal en cuestión. La disfagia oral-faríngea, puede ser una consecuencia de por menos una de entre el cáncer, la quimioterapia contra el cáncer, la radioterapia contra el cáncer, la cirugía para el cáncer oral, la cirugía para el cáncer de la garganta, un derrame cerebral o apoplejía, una lesión cerebral, una enfermedad neurodegenerativa, una edad avanzada del paciente, o una enfermedad neuromuscular progresiva, tal como la enfermedad de Parkinson.

En una forma de presentación, el tratamiento previene o trata la neumonía por aspiración causada por la disfagia. La aspiración, se trata de la entrada de alimentos o de bebidas al interior de la tráquea (conducto respiratorio), y los pulmones, y que puede acontecer durante la deglución y / o después de la deglución (aspiración post-deglución). La aspiración post-deglución, acontece, generalmente, como un resultado de un residuo faríngeo, el cual permanece en la faringe, después de la deglución.

En una forma preferida de presentación, el cinamaldehído y el zinc, se administran en un suplemento nutritivo, tal como una bebida densa en nutrientes. En otra forma preferida de presentación, el cinamaldehído y el zinc, se administran en un suplemento de hidratación, de una forma preferible, con un contenido de más de un 83% de agua libre y, de una forma preferible, con un contenido de más de un 90% de agua libre. Tal tipo de suplemento, puede ser en forma de un líquido espeso. En todavía otra forma preferida de presentación, el cinamaldehído y el zinc, se administran en un producto alimenticio con una textura modificada.

La composición que comprende cinamaldehído y zinc, puede ser un medicamento, un producto alimenticio, un alimento médico, un suplemento nutritivo oral, una composición nutritiva, un cosmético oral o un suplemento a un producto alimenticio y que, de una forma preferible, se administra oralmente. Se formula de una forma especial, un producto alimenticio médico, y éste está previsto para el control y gestión dietética de enfermedades o de condiciones médicas (tal como, por ejemplo, para prevenir o tratar enfermedades o condiciones médicas no deseables). Un producto alimenticio médico, puede proporcionar una nutrición clínica, tal como, por ejemplo, cumpliendo con las necesidades nutricionales especiales de pacientes con una condición o trastorno médico, o de otras personas con necesidades nutritivas específicas. Un producto alimenticio médico, puede ser en forma de una

comida completa, en forma de una parte de una comida, como un aditivo alimenticio, o como una materia en polvo, para su disolución.

Un producto alimenticio, producto alimenticio médico, o composición nutritiva, incluye cualquier número de ingredientes adicionales opcionales, incluyendo a los aditivos alimenticios convencionales, tal como, por ejemplo una o más proteínas, hidratos de carbono, materias grasas, acidulantes, espesantes, tampones, o agentes para el ajuste del valor pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, excipientes, agentes saborizantes o aromatizantes, minerales, agentes osmóticos, un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes y / o vitaminas. Los ingredientes óptimos, pueden añadirse en cualquier cantidad apropiada.

Un producto alimenticio, producto alimenticio médico, o composición nutritiva, puede ser en cualquier forma nutricional oral, tal como, por ejemplo, como una bebida saludable, o como una bebida lista para beberse, de una forma opcional, como una bebida suave o exenta de alcohol, incluyendo a los zumos o jugos, a los batidos de leche, a las bebidas a base de yogurt, a las bebidas afables o a base de soja, como una barra, o dispersada en productos alimenticios de cualquier tipo, tales como los productos horneados o de panadería, barras de cereales, barras lácteas, productos alimenticios del tipo tentempiés, sopas, cereales para desayunos, muesli, caramelos, cuentas alimenticias, galletitas, galletas, galletas saladas (tales como las galletas saladas de arroz), y productos lácteos.

Un suplemento, puede ser en forma de tabletas, de cápsulas, de pastillas, o de un líquido, por ejemplo. El suplemento, puede contener, de una forma adicional, hidrocoloides protectores (tales como los consistentes en las gomas, en las proteínas, en los almidones modificados), ligantes, agentes de formación de películas, agentes / materiales encapsulantes, materiales del tipo pared / envoltura, compuestos matriz, recubrimientos, emulsionantes, agentes activos de superficie o tensioactivos, agentes solubilizantes (aceites, materias grasas, ceras, lecitinas, o por el estilo, adsorbentes, portadores o soportes, cargas de relleno, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, auxiliares de procesamiento (disolventes), agentes fluidificantes, agentes enmascarantes de los sabores o aromas, agentes de aportación de masa, agentes gelificantes, y agentes de formación de geles. El suplemento, puede también contener, así mismo, aditivos y adyuvantes farmacéuticos convencionales, excipientes y diluyentes, incluyendo, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al agua, a la gelatina de cualquier origen, a las gomas vegetales, al sulfonato de lignina, al talco, a los azúcares, a la gama arábica, a los aceites vegetales, a los polialquilenglicoles, a los agentes saborizantes o aromatizantes, a los conservantes, a los estabilizantes, a los agentes emulsionantes, a los tampones, a los colorantes, a los agentes humectantes, a las cargas de relleno, y por el estilo.

El suplemento, puede añadirse en un producto aceptable para el consumidor, como un portador o soporte susceptible de poderse ingerir. Los ejemplos de tales tipos de portadores o soportes, son los consistentes en una composición farmacéutica, una composición alimenticia, y una composición para animales de compañía o domésticos. Los ejemplos para las composiciones alimenticias y para las composiciones alimenticias para animales de compañía o domésticos, son las leches, los yogurts, las cuajadas o requesón, los quesos, las leches fermentadas, los productos fermentados a base de leche, los productos a base de cereales fermentados, la materias a base de leche, en polvo, las leches humanas, las fórmulas para prematuros, las fórmulas infantiles, los suplementos orales, y las alimentaciones por sonda.

EJEMPLOS

Los ejemplos que se facilitan a continuación, presentan datos científicos *in vitro*, que desarrollan y soportan el concepto de administrar la combinación de cinamaldehído y zinc, al TRPA1 sinérgicamente activado, para fomentar un reflejo de la deglución, sin impartir un sabor intolerable, o un efecto gastrointestinal,

Ejemplo 1

Se procedió a medir la actividad *in vitro* del HTPA1, expresada en células CHO, para 10 µM cinamaldehído y 0,3 µM zinc, de una forma individual, así como en combinación. Los resultados obtenidos, se muestran en la Fig. 2, y muestran un efecto sinérgico, cuando se combinan el cinamaldehído y el zinc (Cin + Zinc). C+, representa el control positivo experimental para este test de ensayo, y éste es cinamaldehído a 50 mM, el cual proporciona una eficacia máxima, en concordancia con una curva dosis – respuesta.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición, la cual comprende cinamaldehído y zinc, para su uso en la estimulación de un reflejo de la deglución, en un paciente disfágico.
- 2.- La composición de la reivindicación 1, en donde, el cinamaldehído, se encuentra presente, en la composición, en una cantidad la cual es tolerable de ingerir, y en combinación con el zinc, efectiva para fomentar un reflejo de deglución en el paciente.
- 3.- La composición de la reivindicación 2, en donde, la estimulación del reflejo de la deglución, comprende un efecto seleccionado de entre el grupo consistente en provocar el reflejo de la deglución, incrementar la capacidad de un paciente para deglutir, incrementar la eficacia de la deglución, reducir el retardo en la deglución, y combinaciones de entre éstos.
- 4.- La composición de la reivindicación 1, en donde, la composición, comprende extracto de aceite esencial de canela, el cual proporciona por lo menos una porción del cinamaldehído.
- 5.- La composición de la reivindicación 1, en donde, por lo menos una porción del cinamaldehído, se selecciona de entre el grupo consistente en cinamaldehído aislado, y cinamaldehído sintetizado.
- 6.- La composición de la reivindicación 1, en donde, por lo menos una porción del zinc, se selecciona de entre el grupo consistente en el cloruro de zinc, el sulfato de zinc, el lactato de zinc, el citrato de zinc, y combinaciones de entre éstos.
- 7.- Una composición, la cual comprende cinamaldehído y zinc, para su uso en el tratamiento de la disfagia.
- 8.- La composición de la reivindicación 7, en donde, la disfagia, es la disfagia oral-faríngea, asociada con una condición consistente en el cáncer, la quimioterapia contra el cáncer, la radioterapia contra el cáncer, la cirugía para el cáncer oral, la cirugía para el cáncer de la garganta, un derrame cerebral o apoplejía, una lesión cerebral, una enfermedad neuromuscular progresiva, una enfermedad neurodegenerativa, una edad avanzada del paciente, y combinaciones de entre éstas.
- 9.- Una composición, la cual comprende cinamaldehído y zinc, para su uso en la prevención de la neumonía por aspiración causada por la disfagia, en un paciente el cual se encuentre en riesgo de ésta.
- 10.- La composición de la reivindicación 9, en donde, el cinamaldehído, se encuentra presente en la composición, en una cantidad la cual es oralmente tolerable, y en combinación con el zinc, en la composición, efectiva para fomentar el reflejo de la deglución en el paciente.
- 11.- Una composición, la cual comprende cinamaldehído y zinc, en donde, el cinamaldehído, se encuentra presente en la composición, en una cantidad la cual es oralmente tolerable, y en combinación con el zinc, en la composición, efectiva para fomentar el reflejo de la deglución, y en donde, la composición, es un producto alimenticio, en el cual, el factor de relación del cinamaldehído con respecto al zinc, es de 1 : 0,5 a 1 : 0,005.
- 12.- La composición de la reivindicación 11, en donde, la composición, es un producto alimenticio, en el cual, el cinamaldehído, se encuentra presente a una concentración de aprox. 100 ppm.
- 13.- La composición de la reivindicación 11, en donde, la composición, es un producto alimenticio, el cual comprende un componente seleccionado de entre el grupo consistente en proteína, hidrato de carbono, materia grasa, y combinaciones de éstos.

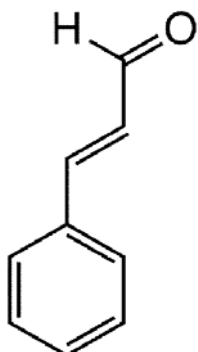


Fig. 1. La estructura química del cinamaldehído

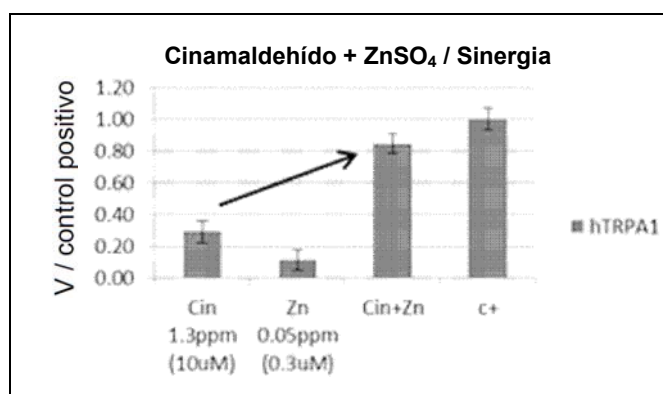


Fig. 2. Evaluación *in vitro* de la sinergia de cinamaldehído y zinc