

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 468**

51 Int. Cl.:

A61K 31/11 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2014 PCT/EP2014/065472**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011036**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2014 E 14739842 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3024448**

54 Título: **Composiciones y métodos que utilizan p-anisaldehído**

30 Prioridad:

22.07.2013 US 201361857060 P

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

19.02.2020

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**MICHLIG GONZALEZ, STÉPHANIE;
MEYLAN MERLINI, JENNY;
CAMACHO, SUSANA y
LE COUTRE, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 743 468 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

Composiciones y métodos que utilizan p-anisaldehído.

5 ANTECEDENTES

10 La presente exposición se refiere de manera general a composiciones que comprenden un compuesto natural observado en algunas especies, para la utilización en el tratamiento de la disfagia. Más específicamente, la presente exposición se refiere a composiciones que comprenden p-anisaldehído para la utilización en el tratamiento de la disfagia.

15 La disfagia es una condición tipificada por una capacidad disminuida de deglutir. La deglución normal implica tres etapas diferentes que son interdependientes y están bien coordinadas: las etapas oral, faríngea y esofágica. En la etapa oral, que se encuentra bajo control voluntario, el alimento que ha sido masticado y mezclado con saliva se forma en un bolo para el transporte por movimientos voluntarios de la lengua hasta el fondo de la boca, hacia el interior de la faringe. La etapa faríngea es involuntaria y resulta inducida por el bolo de alimento/líquido que pasa por los pilares fauciales hacia el interior de la faringe. La contracción de los tres constrictores de la faringe impulsa el bolo hacia el esfínter esofágico superior. Simultáneamente, el velo del paladar cierra la nasofaringe. La laringe se mueve hacia arriba para evitar que alimento o líquido pase hacia el interior de las vías respiratorias, ayudado por la inclinación hacia atrás de la epiglotis y el cierre de los pliegues vocales. La etapa esofaríngea también es involuntaria y se inicia con la relajación del esfínter esofágico superior, seguido de peristalsis, que empuja el bolo hacia abajo hacia el estómago.

20 La disfagia esofágica afecta a un gran número de individuos de todas las edades, pero es generalmente tratable con medicaciones y se considera una forma menos grave de disfagia. La disfagia faríngea oral, por otra parte, es una condición muy grave y generalmente no es tratable con medicación. La disfagia faríngea oral también afecta a individuos de todas las edades, aunque es más prevalente en individuos de edad más avanzada. Globalmente, la disfagia faríngea oral afecta a aproximadamente 22 millones de personas de más de 50 años.

30 Las consecuencias de una disfagia oral-faríngea no tratada o mal controlada pueden ser graves, incluyendo deshidratación, malnutrición, obstrucción de las vías respiratorias con alimentos sólidos (atragantamiento) y aspiración por las vías respiratorias de líquidos y alimentos semisólidos, facilitando la neumonía por aspiración y/o la neumonitis. La disfagia oral-faríngea grave puede requerir el suministro de nutrición mediante alimentación por sonda. La disfagia oral-faríngea leve a moderada requiere modificar la textura de alimentos con el fin de minimizar la probabilidad de atragantamiento o aspiración.

35 La mejora de la capacidad y eficiencia del individuo de deglutir mejora la seguridad del individuo mediante un riesgo reducido de aspiración pulmonar. Una deglución eficiente puede permitir una mayor independencia respecto de la asistencia a la alimentación y/o un menor tiempo dedicado a la asistencia a la alimentación durante el consumo de comidas. La deglución eficiente reduce además la viscosidad de los líquidos requerida por seguridad (p.ej., pudines, miel y productos del grosor del néctar) y puede limitar además la utilización de alimentos de textura modificada. La totalidad de dichos factores indicados anteriormente está destinada a mejorar la calidad de vida del individuo.

45 La investigación sobre los mecanismos moleculares subyacentes a sensaciones picantes revela la existencia de dos canales catiónicos: TRPV1 (potencial de receptor transitorio VI) y TRPA1 (potencial de receptor transitorio AI) que se expresan en las fibras somatosensoriales que inervan la cavidad oral. TRPV1 es el receptor de sensaciones de calor y quemazón, tal como la capsaicina, la molécula del picante en las guindillas picantes. TRPA1 responde a los compuestos fríos y picantes, tales como el isotiocianato de ajo (aceite de mostaza) y cinamaldehído (canela). A concentraciones moderadas, los agonistas de TRPA1 muestran una agradable sensación de cosquilleo.

50 Aunque la administración oral de capsaicina se ha demostrado que induce un reflejo de deglución, la capsaicina es un compuesto particularmente picante y tóxico. Entre los efectos fisiológicos asociados a la administración oral de la capsaicina se incluyen una sensación de quemazón entre la parte intermedia de la lengua y la garganta, falta de aliento, desmayo, náusea y vómitos espontáneos. El aceite de mostaza es de manera similar picante y el cinamaldehído provoca cosquilleo. En consecuencia, sólo pueden administrarse cantidades pequeñas de capsaicina, aceite de mostaza o cinamaldehído sin provocar molestias en el individuo. Los productos alimentarios que contienen capsaicina, aceite de mostaza o cinamaldehído frecuentemente no resultan aceptadas por el consumidor, ya que proporcionan una sensación en boca muy desagradable. En particular, tanto el efecto de cosquilleo como el de quemazón se consideran muy desagradables, afectando al consumo del producto alimentario.

60 DESCRIPCIÓN RESUMIDA

65 Los presentes inventores inesperadamente han encontrado que el p-anisaldehído es un agonista de los canales catiónicos TRPA1 y TRPV1. Sin respaldo teórico, los presentes inventores creen que la activación de TRPA1 y TRPV1 resulta eficaz para ayudar a provocar el efecto de deglución de los pacientes disfágicos. Se describe que el p-anisaldehído presenta matices pulverulentos dulces, cremosos de vainilla, anís especiado, nueces, huesos de cereza

y almendrados (Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, sexta edición), haciendo que resulte más agradable en comparación con otros agonistas TRAP1 y TRPV1.

5 De acuerdo con lo anterior, la presente solicitud da a conocer p-anisaldehído para la utilización en un método de tratamiento de la disfagia. El método comprende administrar en un individuo que presenta disfagia, una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído.

En una realización relacionada, la disfagia es disfagia oral-faríngea.

10 En una realización relacionada, la composición es una bebida espesada.

En una realización relacionada, la cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído provoca un reflujo de deglución.

15 En una forma de realización relacionada, el p-anisaldehído se selecciona del grupo que consiste en p-anisaldehído aislado y p-anisaldehído sintético.

En una realización relacionada, la composición es un producto alimentario. El producto alimentario puede comprender un componente seleccionado del grupo que consiste en proteína, carbohidrato, lípido y combinaciones de los mismos.

20 Una ventaja de la presente exposición es la utilización de un agonista TRPA1 y TRPV1 que es consumido más agradablemente en comparación con otros agonistas TRPA1 y TRPV1.

Otra ventaja de la presente exposición es la utilización de p-anisaldehído para inducir el reflejo de deglución de un paciente disfágico.

25 Otra ventaja de la presente exposición es el tratamiento de disfagia con efectos secundarios tolerables o ningún efecto secundario.

Todavía otra ventaja de la presente exposición es la estimulación de una deglución segura de un bolo de alimento.

30 En la presente memoria se describen características y ventajas adicionales, y resultarán evidentes a partir de la descripción detallada y figuras, posteriormente.

35 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La fig. 1 muestra la estructura química del p-anisaldehído.

La fig. 2 muestra la estructura química del cinamaldehído.

La fig. 7 muestra el efecto in vitro del p-anisaldehído sobre la expresión celular de los canales TRP.

40 **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

45 Todos los porcentajes expresados en la presente memoria son en peso del peso total de la composición, a menos que se indique lo contrario. En el caso de que se haga referencia al pH, los valores corresponden a un pH medido a 25°C con equipos estándares. Tal como se utiliza en la presente exposición y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Tal como se utiliza en la presente memoria, "aproximadamente" se entiende que se refiere a números en un intervalo de números. Además, todos los intervalos numéricos en la presente memoria deben entenderse que incluyen todos los números enteros, enteros o fracciones, comprendidos dentro del intervalo.

50 Tal como se utiliza en la presente memoria, "que comprende", "que incluye" y "que contiene" son expresiones inclusivas y abiertas que no excluyen elementos o etapas de método adicionales y no indicadas. Sin embargo, las bebidas proporcionadas en la presente exposición pueden no presentar algún elemento que no se da a conocer específicamente en la presente memoria. De esta manera, cualquier forma de realización definida en la presente memoria utilizando la expresión "que comprende" incluye además formas de realización "que consisten esencialmente en" y "que consisten en" los componentes dados a conocer.

60 "Prevención" incluye la reducción del riesgo y/o gravedad de un trastorno. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" incluyen el tratamiento tanto profiláctico como preventivo (que evitan y/o retrasan el desarrollo de una condición o trastorno patológico diana) y el tratamiento curativo, terapéutico o modificador de enfermedad, incluyendo medidas terapéuticas que curan, retrasan, disminuyen los síntomas y/o detienen la progresión de una condición o trastorno patológico diagnosticado, y el tratamiento de los 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 ha diagnosticado que sufren una enfermedad o condición médica. El término no necesariamente implica que el sujeto se trata hasta la recuperación total. Los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren además al mantenimiento y/o estimulación de la salud en un individuo que no sufre de una enfermedad pero que es susceptible de desarrollar una condición no

saludable. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" también pretenden incluir la potenciación o, de otro modo, intensificación, de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" pretenden incluir además el control dietético de una enfermedad o condición o el control dietético para la profilaxis o prevención de una enfermedad o condición. El tratamiento puede estar relacionado con el paciente o con el médico.

Tal como se utiliza en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que evita una deficiencia, trata una enfermedad o condición médica en un individuo o, más generalmente, reduce síntomas, controla la progresión de las enfermedades, o proporciona un beneficio nutricional, fisiológico o médico al individuo.

El término "animal" incluye, aunque sin limitación, mamíferos, que incluye, aunque sin limitación, roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos tales como perros y gatos, animales de granja tales como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y seres humanos. En donde se utiliza "animal", "mamífero" o un plural de los mismos, estos términos también se aplican a cualquier animal que sea capaz del efecto mostrado o que se pretende mostrar en el contexto del fragmento. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "paciente" pretende incluir un animal, especialmente un mamífero, y más especialmente un ser humano que está recibiendo o que se pretende que reciba tratamiento, tal como se define tratamiento en la presente memoria. Aunque los términos "individuo" y "paciente" con frecuencia se utilizan en la presente memoria para referirse a un ser humano, la presente exposición no se encuentra limitada de esta manera. De acuerdo con lo anterior, los términos "individuo" y "paciente" se refieren a cualquier animal, mamífero o humano, que presenta, o está en riesgo de presentar, una condición médica que puede beneficiarse del tratamiento.

Se entiende que "producto alimentario" y "composición alimentaria", tal como se utilizan en la presente memoria, incluyen cualquier número de ingredientes adicionales opcionales, incluyendo aditivos alimentarios convencionales, por ejemplo una o más proteínas, carbohidratos, lípidos, acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, excipientes, agentes saborizantes, minerales, agentes osmóticos, un portador farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizadores, azúcares, edulcorantes, texturizantes y/o vitaminas. Los ingredientes opcionales pueden añadirse en cualquier cantidad adecuada.

Tal como se ha indicado anteriormente, los presentes inventores inesperadamente han encontrado que el p-anisaldehído (estructura química mostrada en la fig. 1) es un agonista de los canales catiónicos TRPA1 y TRPV1. La fig. 7 muestra datos experimentales que demuestran que el p-anisaldehído activa TRPA1 y TRPV1. El p-anisaldehído activa TRPA1 con una EC_{50} de aproximadamente 100 μM (círculos) y TRPV1 con una EC_{50} de aproximadamente 500 μM (cuadrados), y no se observó activación de TRPM8_h (triángulos hacia arriba) y celdas "vacías" (triángulos hacia abajo).

Los presentes inventores han sometido a ensayo el cinamaldehído (estructura química mostrada en la fig. 2), un agonista TRPA1 conocido, en modelos de ratón. El cinamaldehído es un aldehído α,β -insaturado que activa TRPA1, pero no TRPV1 o TRPM8, con una EC_{50} de aproximadamente 60 μM . Al igual que el aceite de mostaza, el cinamaldehído interactúa con TRPA1 de una manera covalente.

Debido al resultado inesperado de que el p-anisaldehído también es un agonista de los canales catiónicos TRPA1 y TRPV1, los presentes inventores creen que el p-anisaldehído puede activar TRPA1 de manera similar al cinamaldehído, aunque sin la sensación de cosquilleo, y activar TRPV1 de manera similar a la capsaicina, aunque sin la sensación de quemazón, ayudando a provocar el reflejo de deglución en los pacientes disfágicos. De acuerdo con lo anterior, la presente exposición proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído para provocar el reflejo de deglución de un paciente disfágico. En una realización, el p-anisaldehído puede ser un compuesto aislado, tal como p-anisaldehído aislado a partir de especies, tales como vainilla, anís, tal como anís estrellado, hinojo, arándano, canela, albahaca y extractos de los mismos. Alternativa o adicionalmente, el p-anisaldehído puede aislarse a partir de algunos aceites esenciales. En una realización, el p-anisaldehído puede ser p-anisaldehído sintético.

En una realización, la disfagia se trata mediante la administración en un individuo que presenta la disfagia de la composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído. La disfagia puede ser disfagia oral-faríngea y puede ser una consecuencia de por lo menos una cirugía para cáncer oral, una cirugía para cáncer de garganta, un ictus, una lesión cerebral, o una enfermedad neuromuscular progresiva, tal como la enfermedad de Parkinson.

La composición es una forma administrable que preferentemente se selecciona del grupo que consiste en formulaciones farmacéuticas, formulaciones nutricionales, complementos dietéticos, productos alimentarios y de bebida funcionales, y combinaciones de los mismos. La presente exposición proporciona un método para preparar una composición nutricional, que incluye incorporar una cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído en la composición nutricional. El p-anisaldehído incorporado en la composición nutricional puede encontrarse en forma de p-anisaldehído aislado, una especie que contiene p-anisaldehído, y/o un extracto de una especie que contiene p-anisaldehído.

- 5 Con respecto a la disfagia, una realización preferente de la composición administra una cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído en forma de un complemento nutricional, tal como una bebida rica en nutrientes. En otra realización preferente para el tratamiento de la disfagia, la cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído se administra en un complemento hidratante. Dichos complementos pueden presentar la forma de un líquido espesado. En todavía otra realización preferente para el tratamiento de la disfagia, la cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído se administra en un alimento de textura modificada.
- 10 En una realización, la composición incluye un prebiótico. El prebiótico puede seleccionarse preferentemente del grupo que consiste en goma acacia, alfa-glucano, arabinogalactanos, beta-glucano, dextranos, fructooligosacáridos, fucosil-lactosa, galacto-oligosacáridos, galactomananos, gentio-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, goma guar, inulina, isomalto-oligosacáridos, lactona-tetraosa, lactosacarosa, lactulosa, levano, maltodextrinas, oligosacáridos lácteos, goma guar parcialmente hidrolizada, pecticoligosacáridos, almidones resistentes, almidón retrogradado, sialo-oligosacáridos, sialil-lactosa, soyoligosacáridos, alcoholes de azúcares, xilo-oligosacáridos, sus hidrolizados y combinaciones de los mismos.
- 15 En una realización, la composición incluye un probiótico. El probiótico puede seleccionarse preferentemente del grupo que consiste en *Aerococcus*, *Aspergillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Candida*, *Clostridium*, *Debaromyces*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Melissococcus*, *Micrococcus*, *Mucor*, *Oenococcus*, *Pediococcus*, *Penicillium*, *Peptostreptococcus*, *Pichia*, *Propionibacterium*, *Pseudocatenulatum*, *Rhizopus*, *Saccharomyces*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Torulopsis*, *Weissella* y combinaciones de los mismos.
- 20 En una realización, la composición incluye un aminoácido. El aminoácido puede seleccionarse preferentemente del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, aspartato, citrulina, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, histidina, hidroxiprolina, hidroxiserina, hidroxitirosina, hidroxilisina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptófano, tirosina, valina y combinaciones de los mismos.
- 25 En una realización, la composición incluye un componente ácido graso, preferentemente un aceite de pesacado o un componente del mismo, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en ácido docosahexaenoico ("DHA"), ácido eicosapentaenoico ("EPA") y combinaciones de los mismos. El DHA y el EPA también pueden derivarse del krill, de fuentes vegetales que contienen ácidos grasos co-3, linaza, nueces, algas y combinaciones de los mismos. Determinados ácidos grasos (p.ej., ácidos grasos 18:4) también pueden convertirse fácilmente en DHA y/o EPA. La composición puede incluir ácido α -linolénico.
- 30 En una realización, la composición incluye un fitonutriente. El fitonutriente puede seleccionarse preferentemente de flavonoides, compuestos fenólicos alilados, compuestos polifenólicos, terpenoides, alcaloides, compuestos que contienen azufre, y combinaciones de los mismos, y en particular del grupo que consiste en carotenoides, esteroides vegetales, quercetina, curcumina, limonina y combinaciones de los mismos.
- 35 En una realización, la composición incluye un antioxidante. El antioxidante puede seleccionarse preferentemente del grupo que consiste en astaxantina, carotenoides, coenzima Q10 ("CoQ10"), flavonoides, glutatión, Goji (licio), hesperidina, lactolicio, lignano, luteína, licopeno, polifenoles, selenio, vitamina A, vitamina C, vitamina E, y combinaciones de los mismos.
- 40

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído para la utilización en el tratamiento de la disfagia.
2. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que la disfagia es disfagia oral-faríngea.
3. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que la composición es una bebida espesada.
4. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de p-anisaldehído provoca un reflejo de deglución.
5. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que el p-anisaldehído se selecciona del grupo que consiste en p-anisaldehído aislado y p-anisaldehído sintético.
6. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es un producto alimentario.
7. Composición para la utilización según la reivindicación 6, en la que el producto alimentario comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en proteína, carbohidrato, lípido y combinaciones de los mismos.

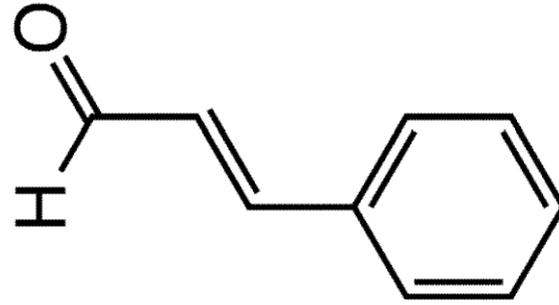


FIG. 2.

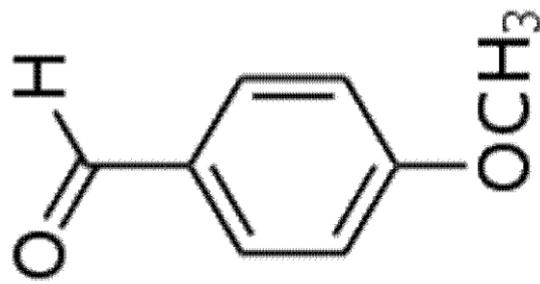


FIG. 1

Efecto de anisaldehído sobre los TRP_h

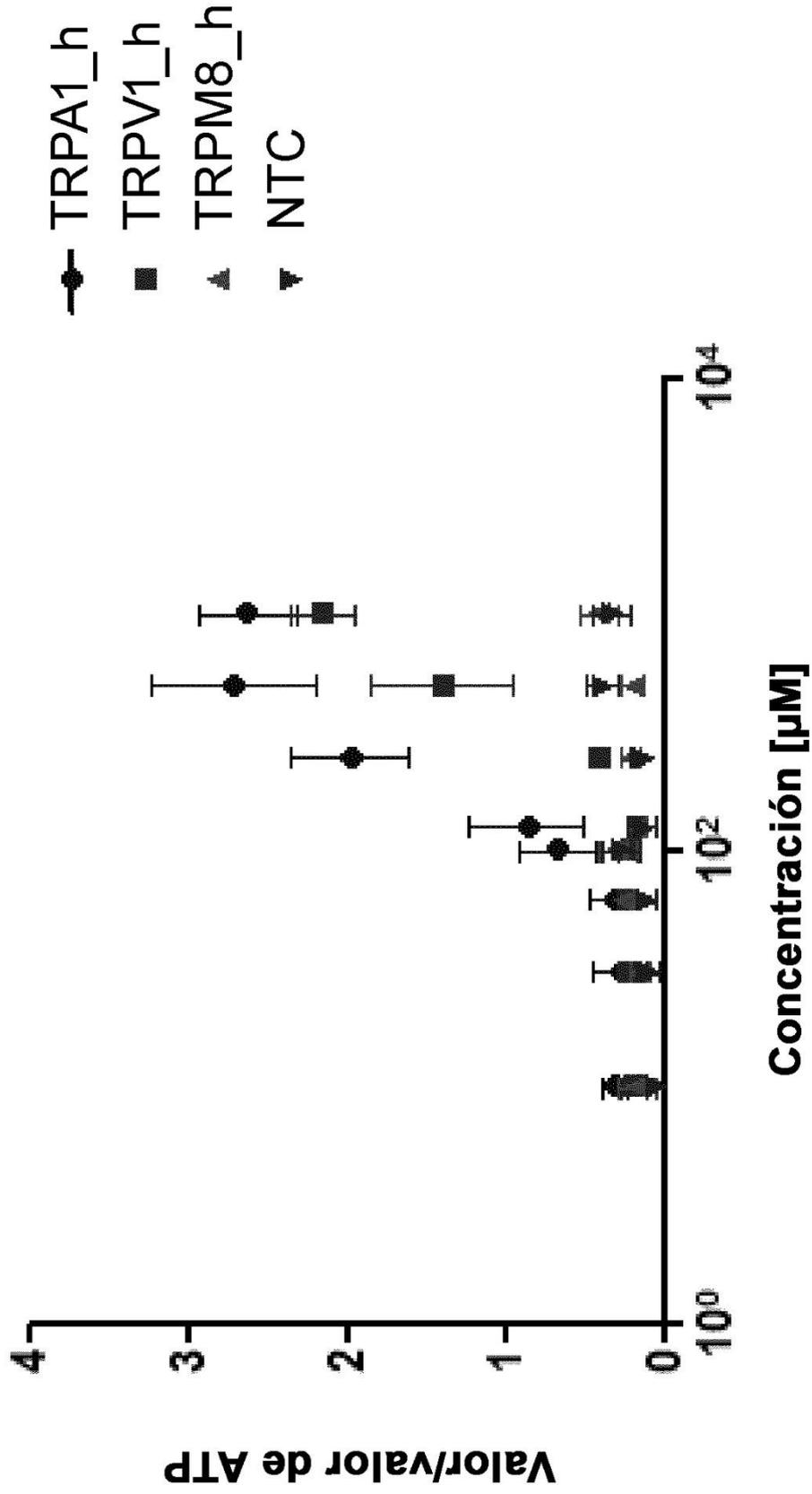


FIG 7.