

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 749**

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/EP2014/065474**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2014 E 14741598 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3024450**

54 Título: **Composiciones y métodos que usan aldehído tíglico**

30 Prioridad:

**22.07.2013 US 201361857054 P**

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

**23.03.2020**

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 2 749 749 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 usan aldehído tíglico

## 5 ANTECEDENTES

La presente descripción se refiere en general a composiciones que contienen un compuesto de procedencia natural, destinadas al tratamiento de la disfagia. Más concretamente, la presente descripción se refiere a composiciones que contienen aldehído tíglico, para usarlas en el tratamiento de la disfagia.

10 La disfagia es una afección caracterizada por una capacidad disminuida para tragar. La deglución normal implica tres fases distintas que son interdependientes y están bien coordinadas: la fase oral, la faríngea y la esofágica. En la fase oral, bajo control voluntario, los alimentos que han sido masticados y mezclados con saliva forman un bolo que es transportado mediante movimientos voluntarios de la lengua a la parte posterior de la boca y hacia la faringe. La fase 15 faríngea es involuntaria y es iniciada por el bolo alimenticio/líquido que pasa a través de los pilares faciales, hacia la faringe. La contracción de los tres músculos constrictores de la faringe impulsa el bolo hacia el esfínter esofágico superior. Simultáneamente, el paladar blando cierra la nasofaringe. La laringe se mueve hacia arriba para evitar que la comida o el líquido pasen a las vías respiratorias, lo cual es favorecido por la inclinación hacia atrás de la epiglotis y el cierre de las cuerdas vocales. La fase esofágica también es involuntaria y empieza con la relajación del esfínter 20 esofágico superior, seguida de movimientos peristálticos que empujan el bolo hacia el estómago.

La disfagia esofágica afecta a un gran número de individuos de todas las edades, pero en general se puede tratar con medicamentos y se considera una forma menos grave de disfagia. En cambio la disfagia orofaríngea es una afección 25 muy grave y generalmente no se puede tratar con medicamentos. La disfagia orofaríngea también afecta a personas de todas las edades, pero es más frecuente en personas mayores. En todo el mundo, la disfagia faríngea oral afecta aproximadamente a 22 millones de personas mayores de 50 años.

Las consecuencias de la disfagia orofaríngea no tratada o mal tratada pueden ser graves, incluida la deshidratación, la desnutrición, la obstrucción de las vías respiratorias con alimentos sólidos (asfixia) y la aspiración de líquidos y 30 alimentos semisólidos por las vías respiratorias, que produce neumonía por aspiración y/o neumonitis. La disfagia orofaríngea grave puede requerir la alimentación por sonda. La disfagia orofaríngea leve hasta moderada requiere la modificación de la textura de los alimentos para minimizar la posibilidad de asfixia o aspiración.

La mejora de la capacidad y la eficiencia de un individuo para deglutir aumentan su seguridad, disminuyendo el riesgo de aspiración pulmonar. Una deglución eficiente puede permitir una mayor independencia de la asistencia alimenticia y/o una reducción del tiempo dedicado a la asistencia alimenticia durante las comidas. La deglución eficiente también reduce la viscosidad de los líquidos necesaria para la seguridad (p.ej. productos de espesor tipo pudín, miel y néctar) y también puede limitar el uso de alimentos con textura modificada. Todos estos factores descritos anteriormente están 35 destinados a mejorar la calidad de vida del individuo.

La investigación de los mecanismos moleculares causantes de sensaciones acres reveló la existencia de dos canales catiónicos, el TRPV1 (potencial receptor transitorio VI) y el TRPA1 (potencial receptor transitorio AI), que se expresan en las fibras somatosensoriales que inervan la cavidad oral. El TRPV1 es el receptor de sensaciones de calor y ardor como las debidas a la capsaicina, la molécula de los pimientos picantes. El TRPA1 responde a compuestos fríos y 40 picantes como el isotiocianato de aliño (aceite de mostaza) y el cinamaldehído (canela). A concentraciones moderadas, los agonistas del TRPA1 producen una agradable sensación de cosquilleo.

Aunque se ha demostrado que la administración oral de capsaicina promueve un reflejo de deglución, este compuesto es especialmente picante y tóxico. Los efectos fisiológicos vinculados con la administración oral de capsaicina incluyen una sensación de ardor irritante desde la mitad de la lengua hasta la garganta, dificultad para respirar, desmayos, náuseas y vómitos espontáneos. El aceite de mostaza es igualmente picante y el cinamaldehído produce cosquilleo. Por lo tanto solo pueden administrarse pequeñas cantidades de capsaicina, de aceite de mostaza o de cinamaldehído sin causar molestias al individuo. El consumidor no suele aceptar los productos alimenticios que contienen capsaicina, 45 aceite de mostaza o cinamaldehído porque producen una sensación muy desagradable en la boca. En particular, se considera que tanto el efecto de cosquilleo como el de ardor son muy desagradables y afectan el consumo del producto alimenticio.

## RESUMEN

60 Los presentes inventores encontraron de forma sorprendente e inesperada que el aldehído tíglico es un agonista del canal catiónico TRPA1 y que lo activa con una eficacia del 120% respecto a un agonista conocido del TRPA1 como el cinamaldehído. Además, comparado con los potentes agonistas derivados de la mostaza, como el isotiocianato de aliño, el aldehído tíglico no es irritante. Sin querer limitarse a la teoría, los presentes inventores creen que la activación del TRPA1 sirve para ayudar a provocar el reflejo de deglución de los pacientes con disfagia. El aldehído tíglico se describe como una sustancia que tiene matices frescos, afrutados, herbáceos, pulposos y almendrados (Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients [*Manual de ingredientes aromatizantes de Fenaroli*], sexta edición), lo cual lo hace 65

más agradable en comparación con otros agonistas de TRPA1.

Así, la presente solicitud revela el uso de aldehído tíglico en un método de tratamiento de disfagia. El método consiste en administrar a un individuo afectado de disfagia una composición que lleva una cantidad terapéuticamente efectiva de aldehído tíglico.

En una forma de ejecución relacionada se trata de una disfagia orofaríngea.

En una forma de ejecución relacionada la composición es una bebida espesada.

En una forma de ejecución relacionada, la cantidad terapéuticamente efectiva de aldehído tíglico provoca un reflejo de deglución.

En una forma de ejecución relacionada, el aldehído tíglico se encuentra en una forma seleccionada del grupo formado por aldehído tíglico aislado y aldehído tíglico sintético.

Otra forma de ejecución proporciona una composición con una cantidad de aldehído tíglico que es terapéuticamente efectiva para provocar al menos el reflejo de deglución en pacientes disfágicos. En una forma de ejecución relacionada la composición es un producto alimenticio que puede contener un ingrediente elegido del grupo formado por proteínas, carbohidratos, grasas y combinaciones de los mismos.

Una ventaja de la presente revelación es el uso de un agonista del TRPA1 que se consume más agradablemente en comparación con otros agonistas del TRPA1.

Otra ventaja de la presente revelación es el uso de un compuesto natural para prevenir la neumonía por aspiración en pacientes disfágicos y/o para desencadenar el reflejo de deglución en un paciente disfágico.

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

Otra ventaja más de la presente revelación es que favorece la deglución segura de un bolo alimenticio.

Otra ventaja más de la presente revelación es el uso de un agonista del TRPA1 que se consume con más tolerancia que los potentes agonistas derivados de la mostaza, como el isotiocianato de aliado.

Otra ventaja de la presente revelación es el uso de un agonista del TRPA1 que tiene mayor eficacia en comparación con el potente agonista cinamaldehído.

A continuación se describen otras características y ventajas, que se pondrán de manifiesto en relación con la siguiente descripción detallada y las figuras.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La fig. 1 muestra la estructura química del aldehído tíglico.

La fig. 2 muestra la estructura química del cinamaldehído.

La fig. 7 muestra el efecto *in vitro* del aldehído tíglico en la expresión celular de los canales TRP.

La fig. 8A muestra el efecto *in vitro* del pretratamiento con aldehído tíglico en la expresión celular de canales TRP como valores brutos.

La fig. 8B muestra el efecto *in vitro* del pretratamiento con aldehído tíglico en la expresión celular de canales TRP como porcentaje respecto al control.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

Todos los porcentajes indicados aquí están expresados en peso respecto al peso total de la composición, a no ser que se expresen de otra manera. Cuando se hace referencia al pH, los valores corresponden a mediciones hechas a 25°C con equipo estándar. Tal como se usan en esta revelación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular “uno”, “una” y “el”, “la” comprenden las referencias al plural, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Tal como se usa aquí, se entiende que el término “aproximadamente” se refiere a números incluidos en un intervalo numérico. Además debe entenderse que todos los intervalos numéricos citados en este documento incluyen todos los números enteros o fracciones dentro del rango.

Tal como se usan en el presente documento, las expresiones “que comprende”, “que incluye” y “que contiene” son términos inclusivos o abiertos que no excluyen otros elementos o etapas del método no enumerados. Sin embargo, las bebidas aportadas por la presente revelación pueden carecer de cualquier elemento no citado específicamente en este documento. Por lo tanto, cualquier forma de ejecución definida en el presente documento usando el término “que comprende” también incluye formas de ejecución “que constan esencialmente de” y “que constan de” los componentes

revelados.

La "prevención" incluye la reducción del riesgo y/o de la gravedad de un trastorno. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" incluyen tanto el tratamiento profiláctico o preventivo (que previene y/o retrasa el desarrollo de una afección o trastorno patológico específico) como el tratamiento curativo, terapéutico o modificador de la enfermedad, incluidas las medidas terapéuticas que curan, ralentizan, disminuyen los síntomas y/o detienen la progresión de una afección o trastorno patológico diagnosticado, y el tratamiento de pacientes con riesgo de contraer una enfermedad o de quienes se sospecha que hayan contraído una enfermedad, así como de pacientes enfermos o que hayan sido diagnosticados de una enfermedad o problema médico. El término no supone necesariamente que un sujeto sea tratado hasta su recuperación total. Los términos "tratamiento" y "tratar" también se refieren al mantenimiento y/o promoción de la salud de un individuo que no padece una enfermedad pero que puede ser susceptible de desarrollar un estado no saludable. Los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" también pretenden incluir la potenciación o mejora de una o más medidas profilácticas o terapéuticas primarias. Además, los términos "tratamiento", "tratar" y "aliviar" pretenden incluir el control dietético de una enfermedad o afección o el control dietético para la profilaxis o la prevención de una enfermedad o afección. Un tratamiento puede estar relacionado con el paciente o el médico.

Tal como se usa aquí, una "cantidad terapéuticamente efectiva" es aquella que previene una deficiencia, trata una enfermedad o afección médica de un individuo o, de manera más general, reduce los síntomas, controla la progresión de las enfermedades o proporciona un beneficio nutricional, fisiológico o médico al individuo.

El término "animal" comprende, sin limitarse a ellos, mamíferos, incluidos también sin limitación, roedores, mamíferos acuáticos, animales domésticos como perros y gatos, animales de granja como ovejas, cerdos, vacas y caballos, y humanos. Cuando se usa "animal", "mamífero" o un plural de ellos, estos términos también son aplicables a cualquier animal en el que pueda darse el efecto expuesto o pretendido en el correspondiente contexto. Tal como se emplea en el presente documento, se entiende que el término "paciente" incluye un animal, especialmente un mamífero, y sobre todo un ser humano que está recibiendo o debe recibir tratamiento, como el definido en este documento. Si bien los términos "individuo" y "paciente" se usan a menudo en el presente documento para referirse a un humano, la presente revelación no es tan limitada. Por tanto los términos "individuo" y "paciente" se refieren a cualquier animal, mamífero o humano, que tenga o esté en riesgo de padecer un problema médico que pueda remediarse con el tratamiento.

Tal como se emplean aquí, se entiende que el "producto alimenticio" y la "composición alimenticia" contienen cualquier cantidad de otros ingredientes opcionales, incluidos aditivos alimentarios habituales, por ejemplo una o más proteínas, carbohidratos, grasas, acidulantes, espesantes, tampones o agentes para ajustar el pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes, excipientes, agentes saborizantes, minerales, agentes osmóticos, un vehículo farmacéuticamente aceptable, conservantes, estabilizantes, azúcares, edulcorantes, texturizadores y/o vitaminas. Estos otros ingredientes se pueden agregar en cualquier proporción adecuada.

Los presentes inventores ensayaron el cinamaldehído (cuya estructura química se muestra en la figura 2) en modelos murinos. El cinamaldehído es un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado que activa el TRPA1, pero no el TRPV1 ni el TRPM8, a una CE50 de aproximadamente 60  $\mu\text{M}$ . Al igual que el aceite de mostaza, el cinamaldehído interactúa covalentemente con el TRPA1.

Como se ha indicado anteriormente, los presentes inventores encontraron de manera sorprendente e inesperada que el aldehído tíglico (cuya estructura química se muestra en la figura 1) es un agonista del canal catiónico TRPA1 y activa el TRPA1 con una eficacia del 120% respecto a un agonista de TRPA1 conocido, el cinamaldehído. La figura 7 presenta datos experimentales que demuestran que el aldehído tíglico activa el TRPA1. El aldehído tíglico activó el TRPA1 (rombos) en función de la dosis, pero no se observó ninguna activación del TRPV1 (triángulos), ni del hTRPM8 (cuadrados) ni de células "vacías" (-><-).

Las figs. 8A y 8B demuestran que el aldehído tíglico no insensibiliza los canales catiónicos TRPA1, TRPV1 o TRPM8 cuando se aplica a las células quince minutos antes que el correspondiente agonista específico. En concreto se aplicó aldehído tíglico a las células quince minutos antes que el cinamaldehído, la icilina y la capsaicina, que son agonistas específicos de los canales catiónicos TRPA1, TRPM8 y TRPV1, respectivamente. Después de la aplicación específica del agonista se midió la expresión del canal catiónico. La fig. 8A muestra los valores brutos de la expresión del canal, con o sin pretratamiento con aldehído tíglico, y la fig. 8B muestra los valores como porcentaje respecto al control, que carece de pretratamiento con aldehído tíglico. Las barras de la izquierda en cada gráfico representan los controles que carecen de pretratamiento de aldehído tíglico, las barras de la derecha en cada gráfico representan las muestras, incluido el pretratamiento con aldehído tíglico. Cada canal catiónico mostró resultados prácticamente similares para el pretratamiento con aldehído tíglico en comparación con el control, de lo cual se deduce que el aldehído tíglico no insensibiliza los canales catiónicos TRPA1, TRPV1 o TRPM8 cuando se aplica a las células quince minutos antes que el correspondiente agonista específico.

Debido al descubrimiento inesperado de que el aldehído tíglico también es un agonista del canal catiónico TRPA1, los presentes inventores creen que el aldehído tíglico puede activar el TRPA1 de manera similar al cinamaldehído, pero sin la sensación irritante de cosquilleo, para ayudar a provocar el reflejo de deglución en los pacientes disfágicos. Por lo tanto la presente descripción proporciona una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de

aldehído tíglico para provocar el reflejo de deglución en un paciente disfágico. En una forma de ejecución, el aldehído tíglico puede ser un compuesto aislado, como el que se separa de aceite de geranio, cebolla, ajo, menta, pollo guisado, café o avellanas tostadas. En una forma de ejecución, el aldehído tíglico puede ser un compuesto sintetizado.

5 En una forma de ejecución la disfagia se trata administrando a un individuo disfágico la composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de aldehído tíglico. La disfagia puede ser orofaríngea y consecuencia de al menos una intervención quirúrgica por cáncer oral o de garganta, de un derrame cerebral, de una lesión cerebral o de una enfermedad neuromuscular progresiva como la enfermedad de Parkinson.

10 La composición está en una forma administrable, seleccionada preferiblemente del grupo formado por formulaciones farmacéuticas, formulaciones nutricionales, suplementos dietéticos, productos alimenticios funcionales y bebidas, así como sus combinaciones. La presente descripción proporciona un método para preparar una composición nutricional, que consiste en incorporar una cantidad terapéuticamente efectiva de aldehído tíglico a la composición nutricional. El aldehído tíglico que se incorpora a la composición nutricional puede ser un aldehído tíglico aislado.

15 Para tratar la disfagia, en una forma de ejecución preferida, la composición se administra en forma de un suplemento nutricional, tal como una bebida densa en nutrientes, que lleva una cantidad terapéuticamente efectiva de aldehído tíglico. En otra forma de ejecución preferida para el tratamiento de la disfagia, la cantidad terapéuticamente efectiva de aldehído tíglico se administra mediante un suplemento hidratante. Estos suplementos pueden estar en forma de un líquido espesado. En otra forma de ejecución preferida para el tratamiento de la disfagia, la cantidad terapéuticamente efectiva de aldehído tíglico se administra mediante un alimento de textura modificada.

20 En una forma de ejecución la composición incluye un prebiótico. El prebiótico puede elegirse preferiblemente del grupo formado por goma de acacia, alfa-glucano, arabinogalactanos, beta-glucano, dextranos, fructo-oligosacáridos, fucosil-lactosa, galacto-oligosacáridos, galactomananos, gentio-oligosacáridos, gluco-oligosacáridos, goma guar, inulina, isomalto-oligosacáridos, lactoneotetraosa, lactosacarosa, lactulosa, levano, maltodextrinas, oligosacáridos lácteos, goma guar parcialmente hidrolizada, oligosacáridos pécticos, almidones resistentes, almidón retrogradado, sialo-oligosacáridos, sialil-lactosa, oligosacáridos de soja, alcoholes polihídricos, xilo-oligosacáridos, sus hidrolizados y sus combinaciones.

25 En una forma de ejecución la composición incluye un probiótico. El probiótico se puede seleccionar preferiblemente del grupo constituido por los géneros Aerococcus, Aspergillus, Bacteroides, Bifidobacterium, Candida, Clostridium, Debaromyces, Enterococcus, Fusobacterium, Lactobacillus, Lactococcus, Leuconostoc, Melissococcus, Micrococcus, Mucor, Oenococcus, Pediococcus, Penicillium, Peptostrepococcus, Pichia, Propionibacterium, Pseudocatenulatum, Rhizopus, Saccharomyces, Staphylococcus, Streptococcus, Torulopsis, Weissella y sus combinaciones.

30 En una forma de ejecución la composición incluye un aminoácido. El aminoácido puede elegirse preferiblemente del grupo formado por alanina, arginina, asparagina, aspartato, citrulina, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, histidina, hidroxiprolina, hidroxiserina, hidroxitirosina, hidroxilisina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenil-alanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptófano, tirosina, valina y combinaciones de los mismos.

35 En una forma de ejecución la composición incluye un ingrediente ácido graso, preferiblemente un aceite de pescado o un componente del mismo, que se selecciona preferiblemente del grupo formado por el ácido docosahexaenoico ("DHA"), el ácido eicosapentaenoico ("EPA") y sus combinaciones. El DHA y el EPA también pueden proceder del kril, de fuentes vegetales que contengan ácidos grasos  $\omega$ -3, de linaza, nueces, algas y combinaciones de ellas. Ciertos ácidos grasos (p.ej. los ácidos grasos 18:4) también pueden convertirse fácilmente en DHA y/o EPA. La composición puede incluir ácido  $\alpha$ -linolénico.

40 En una forma de ejecución la composición incluye un fitonutriente. El fitonutriente puede seleccionarse preferiblemente entre flavonoides, compuestos fenólicos relacionados, compuestos polifenólicos, terpenoides, alcaloides, compuestos que contienen azufre y combinaciones de los mismos, y en particular del grupo constituido por carotenoides, esteroides vegetales, quercetina, curcumina, limonina y combinaciones de los mismos.

45 En una forma de ejecución la composición incluye un antioxidante. El antioxidante puede escogerse preferiblemente del grupo formado por astaxantina, carotenoides, coenzima Q10 ("CoQ10"), flavonoides, glutatión, bayas de Goji, hesperidina, lacto-Goji, lignano, luteína, licopeno, polifenoles, selenio, vitamina A, vitamina C, vitamina E, zeaxantina y combinaciones de los mismos.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de aldehído tíglico para emplearla en el tratamiento de la disfagia.
2. La composición para usar según la reivindicación 1, siendo la disfagia del tipo orofaríngea.
3. La composición para usar según la reivindicación 1, la cual es una bebida espesada.
- 10 4. La composición para usar según la reivindicación 1, en la cual la cantidad terapéuticamente efectiva de aldehído tíglico provoca un reflejo de deglución.
- 15 5. La composición para usar según la reivindicación 1, en la cual el aldehído tíglico se encuentra en una forma elegida del grupo formado por aldehído tíglico aislado y aldehído tíglico sintético.
6. La composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual es un producto alimenticio.
- 20 7. La composición para usar según la reivindicación 6, en la cual el producto alimenticio contiene un ingrediente seleccionado del grupo formado por proteínas, carbohidratos, grasas y combinaciones de los mismos.

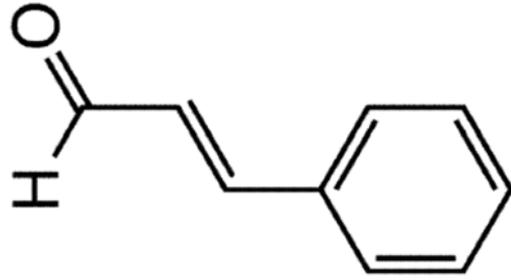


FIG. 2.

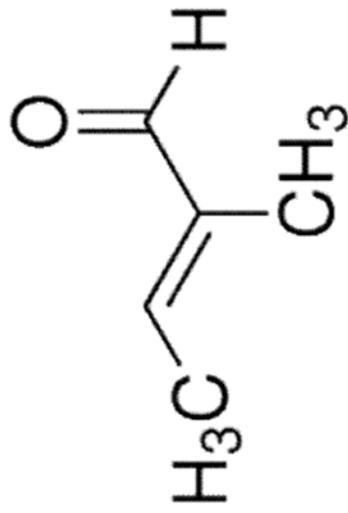


FIG. 1

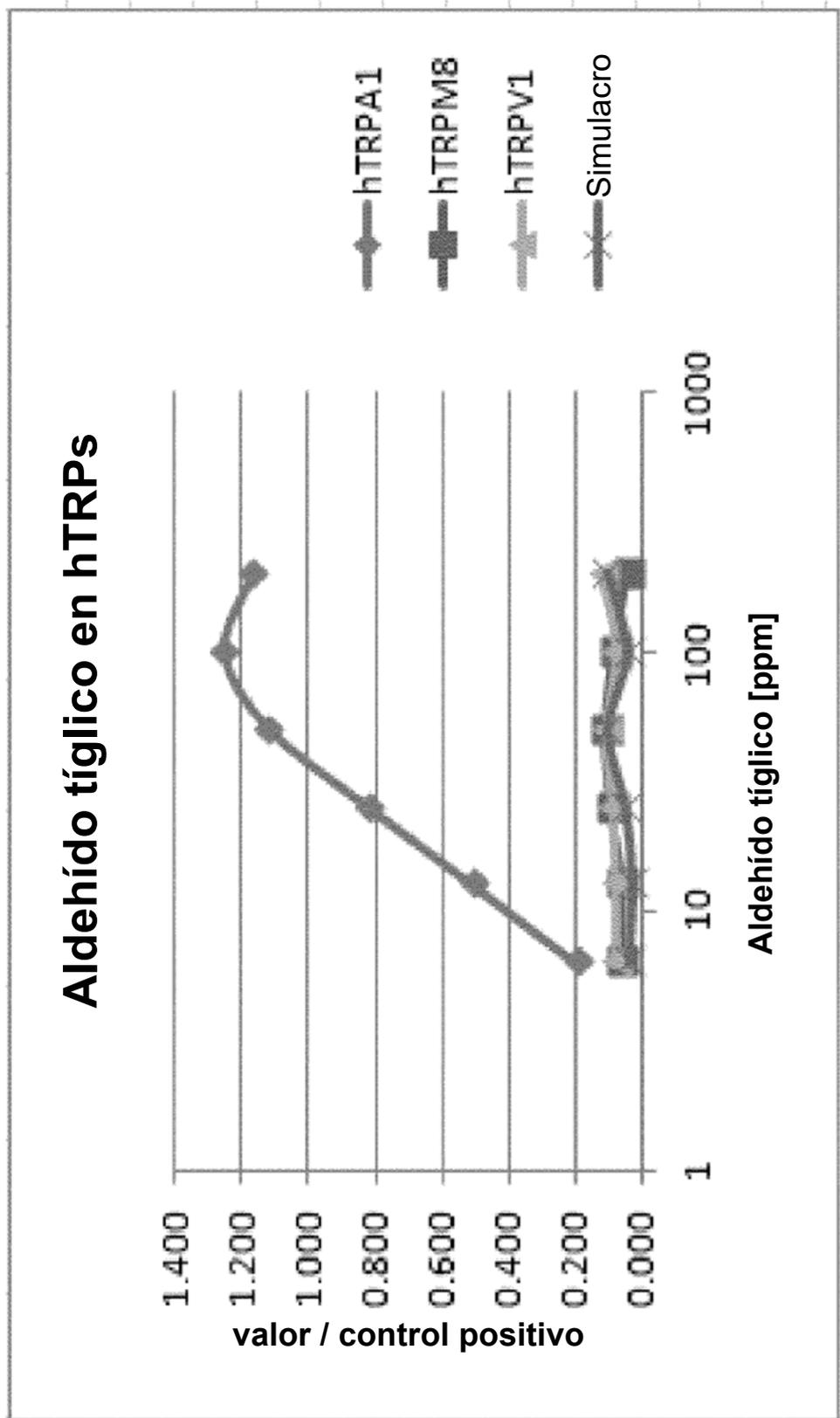


FIG. 7.

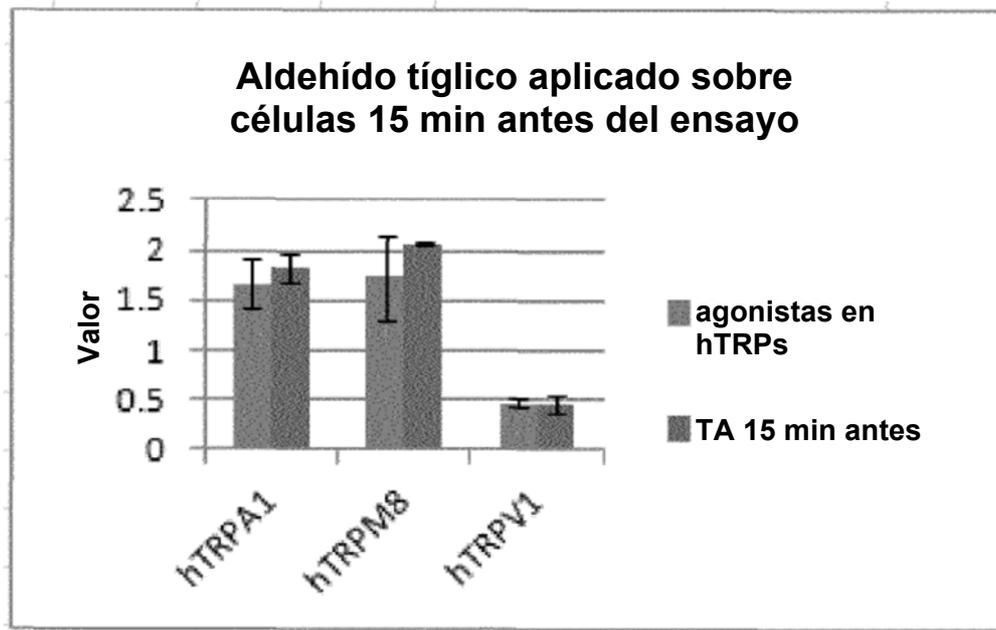


FIG. 8A.

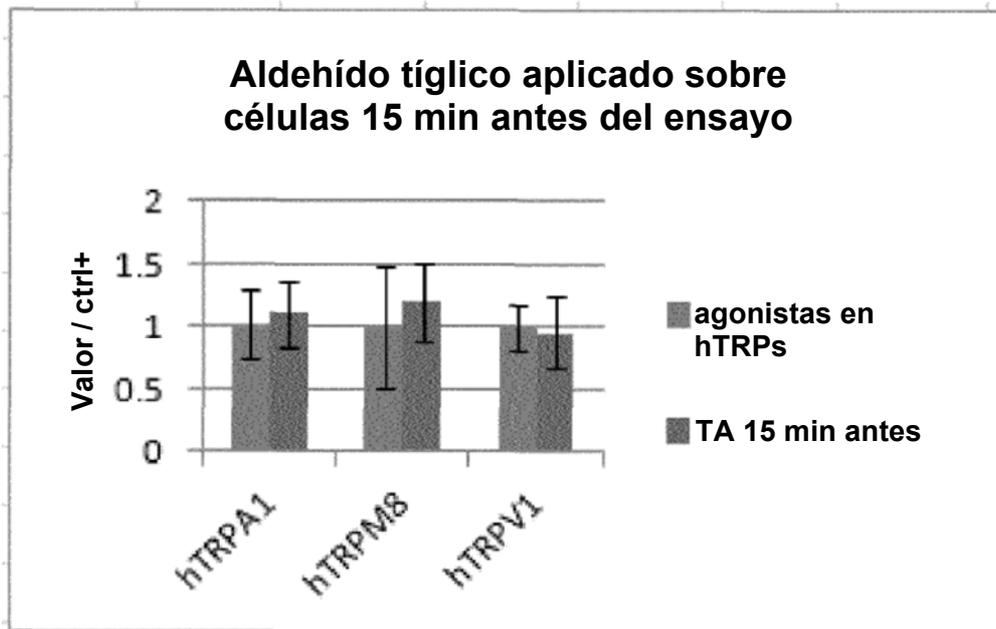


FIG. 8B