

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 957**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2013 E 18182448 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024 EP 3409271**

54 Título: **Anestésicos locales para facilitar la ingesta de alimentos y retención de alimentos**

30 Prioridad:

16.05.2012 EP 12075046

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2024

73 Titular/es:

**OREXA B.V. (100.0%)
Toernooiveld 1
6525 ED Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**BROEKKAMP, CHRISTOPHORUS LOUIS
EDUARD y
PEETERS, BERNARDUS WIJNAND MATHIJS
MARIE**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 985 957 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

Anestésicos locales para facilitar la ingesta de alimentos y retención de alimentos

Medios para facilitar la ingesta de alimentos y retención de alimentos

5 Esta invención se refiere a medios de uso en un procedimiento de tratamiento para facilitar la ingesta de alimentos y retención de alimentos en un mamífero y a un anestésico local y a una formulación farmacéutica del mismo para aplicación en una superficie de mucosa de la faringe, esófago y/o gástrica de un mamífero de acuerdo con las reivindicaciones.

10 Esta invención aborda problemas médicos que se relacionan con la ingesta reducida de alimentos a pesar de la disponibilidad suficiente de alimentos. Estos problemas constituyen los síntomas principales que ocurren en desórdenes tales como anorexia, caquexia, sarcopenia, íleo posoperatorio y complicaciones postoperatorias en procesamiento de alimentos. La anorexia-caquexia se refiere a la ingesta reducida de alimentos y la utilización reducida de alimentos ingeridos. Es una enfermedad que puede ocurrir en etapas terminales de muchas enfermedades crónicas que incluyen cáncer, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La sarcopenia se refiere al deterioro general de masa y fuerza muscular que ocurre en edad avanzada. Se cree que la falta de ejercicio y la pérdida de apetito son características importantes de la sarcopenia o debilidad en edad avanzada. El íleo postoperatorio se refiere a actividad motora reducida del tracto GI que no se relaciona con ninguna causa mecánica.

20 Puede ocurrir frecuentemente como una complicación postoperatoria de cirugía abdominal. Después de la cirugía, el comienzo de la ingesta de alimentos constituye un momento delicado de la recuperación. El momento ideal para comenzar con la ingesta de alimentos sólidos es importante para la recuperación, según lo cual la aceptación temprana de una comida sólida al momento adecuado resulta útil para iniciar todos los procedimientos involucrados en la digestión, que incluyen el tránsito intestinal, es decir, mejora la reanudación del tránsito de alimentos y la recuperación.

25 Los tratamientos médicos actuales de los desórdenes mencionados se basan en la formación de proteínas anabólicas mejoradas o en la estimulación del tránsito intestinal por medio de un fármaco procinético, tal como metoclopramida. Otros enfoques terapéuticos explorados actualmente para los trastornos de anorexia-caquexia son el tratamiento con antagonistas de los receptores de melanocortina-4, la inhibición de la miostatina, los betabloqueantes, el antagonismo de la IL-6, la grelina sintética y la vitamina D. JP 2008 094743 desvela una composición alimentaria que comprende mentol para mejorar la ingestión y deglución de alimentos, especialmente en caso de disfagia. Balfour Jr. DC et al. (Gastroenterology, 1952, 22(2):257-262) desvela el uso del clorhidrato de procaína por vía oral para aliviar la disfagia o para aliviar a pacientes con vómitos debidos a irritación gástrica o del intestino superior. Silk AD et al. (Gastroenterology, 1953, 23(2):301-303) informa sobre el tratamiento de la disfagia derivada de la esofagofaringitis grave tras la intoxicación por Lysol con procaína oral. McNally D et al. (J Pharm Pharmaceut Sci, 2 Abril 2012, 15(2):281-294) enseña que las pastillas que contienen alcohol 4-diclorobencílico/ amilmetacresol (DCBA) y lidocaína disminuyen la dificultad de deglución en pacientes con dolor de garganta agudo debido a infecciones de la parte superior del tracto respiratorio (IPSTR). Gaziano JE (Cancer Control, septiembre de 2002, 9(5):400-409) enseña que la disfagia y otros síntomas causados por el cáncer o como secuela de su tratamiento pueden aliviarse con una suspensión oral de difenhidramina, lidocaína y un antiácido, denominada "enjuague bucal mágico".

40 La presente invención proporciona un fármaco anestésico local para un uso de acuerdo con las reivindicaciones para facilitar la ingesta de alimentos y la retención de alimentos en un mamífero por medio de la aplicación de una dosis suficiente de un fármaco anestésico local en una superficie o en el lumen del tracto faríngeo-esofágico-gástrico-duodenal antes, durante o poco después de comer. La facilitación de la ingesta de alimentos y retención de alimentos puede ser un aumento en la cantidad de comida, un aumento en la frecuencia de comidas o una mejor aceptación, tolerancia, ingesta y/o retención de alimentos. Un mamífero puede ser un ser humano. La invención se usa preferiblemente para pacientes humanos.

45 Sin comprometerse con respecto a una explicación particular, se cree que la facilitación se consigue por medio de la reducción de señales que se originan en las capas de tejido que enfrentan el lumen de la faringe, esófago, estómago y/o duodeno. Tales señales proporcionan la información del organismo para determinar la ingesta de alimentos, por ejemplo, para el inicio, finalización o prolongación de una comida. Las señales que surgen a partir de estos tejidos pueden contener información en la calidad o cantidad de alimentos que han pasado por la faringe o esófago, o la calidad o cantidad de alimentos que se presentan en el estómago o duodeno. La cantidad de comida en especial se determina mediante señales de saciedad que surgen a partir de diferentes receptores en el cerebro y el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, el duodeno indica cuando se llena de alimentos y produce colecistoquinina. La colecistoquinina transmite la señal al nervio vago aferente, que transmite la información al cerebro con el fin de finalizar con la alimentación. Una señal similar que se origina a partir del tracto gastrointestinal surge a partir del péptido similar al glucagón que se produce en la pared celular gastrointestinal y activa las aferentes del nervio vago. Señales adicionales se transmiten al cerebro mediante el nervio vago que surgen a partir del grado de distensión de estómago que se mide mediante receptores de estiramiento en la pared del estómago. Otras hormonas que controlan la digestión y el comportamiento de alimentación son la gastrina y secretina. Otra hormona importante para regular el apetito es la ghrelina, que se produce en el estómago y en la parte superior del intestino en la ausencia de alimentos en el sistema

digestivo y estimula el apetito. El péptido YY se produce en el tracto digestivo como respuesta a una comida en el sistema e inhibe el apetito. Se han estudiado, además, otras hormonas que pueden desempeñar un rol en la inhibición del apetito, que incluyen leptina, oxintomodulina (+) y polipéptido pancreático. Los inventores no disponen de una explicación completa y definitiva en cuanto al mecanismo de acción del anestésico local en lo que respecta a la 5 facilitación de la ingesta y retención de alimentos. Puede ser que las señales de saciedad que se originan a partir de la superficie de la faringe, esófago, estómago y/o duodeno se mitiguen mediante el anestésico local y que esto incite al sujeto bajo tratamiento a retrasar la finalización de una comida. Otra posibilidad consiste en que el anestésico local reduce una señal de aversión o repulsión que surge a partir de algunos componentes de los alimentos, y cuyos componentes o señales inhibirían normalmente la ingesta adicional o iniciarían incluso repulsión o sensaciones de 10 aversión que influyen en la percepción futura de los mismos alimentos o similares.

Algunas observaciones de los efectos de anestésicos locales en el estómago o esófago en el contexto de ingesta de alimentos se describen en el estado de la técnica anterior, sin la posibilidad de derivar a partir de estas observaciones en el efecto que se desvela en la presente descripción.

Uneyama et al. (Am. J. Physiol. - Gastrointestin. & Liver Physiol., Vol 291, pp 1163-1170, 2006) describe la quimiodetección de glutamato en la pared estomacal, que se indica al sistema nervioso central mediante la rama 15 gástrica del nervio vago. Uneyama informó que esta señal quimiodetectora puede bloquearse mediante lidocaína. Sin embargo, se conoce que el glutamato en alimentos induce la sobrealimentación de manera que los resultados de Uneyama podrían sugerir, en cuanto a la ingesta de alimentos, una reducción de la ingesta de alimentos mediante la mitigación de la señal que surge a partir de la quimiodetección de glutamato. Chee et al (Chemical Senses, Vol 30, pp 393 - 400, 2005) informó observaciones del efecto del anestésico local en la faringe en lo que respecta a la 20 alimentación y deglución. Se observó que la velocidad de deglución se redujo, con intervalos de deglución prolongados y capacidad de deglución sin cambios, lo que condujo a la conclusión de parte de los autores de esta divulgación que la entrada quimiosensorial influyó en la función de deglución.

El efecto que se obtiene con el uso del anestésico local de acuerdo con las reivindicaciones tiene la ventaja, de facilitar 25 la ingesta y retención de alimentos en circunstancias en las que el individuo bajo tratamiento no quiere consumir un alimento en especial a pesar de que ese tipo de alimento resultaría especialmente saludable para el individuo bajo tratamiento en las circunstancias. De este modo, en combinación con nutrientes de composición ideal, el sujeto bajo tratamiento puede ganar fuerza y recuperarse de la falta de apetito. Existen varias condiciones y circunstancias 30 médicas en las que un individuo bajo tratamiento se beneficiará del efecto que se obtiene con el uso de la droga anestésica local de acuerdo con las reivindicaciones. Los pacientes con varias causas para la falta de apetito o falta de motivación para consumir una cantidad suficiente de comida se beneficiarán. En especial, en la población de mayor edad y pacientes con diversas afecciones de enfermedad de reducción de nutrientes, se requiere de estimulación para la ingesta de alimentos. Al alimentarse con una cantidad suficiente de comida, las funciones de procesamiento 35 adicionales del sistema digestivo se estimularán también, tales como el tránsito intestinal y secreción de jugos y hormonas que estimulan la digestión. Tales pacientes pueden diagnosticarse como que sufren de anorexia, caquexia, sarcopenia o íleo posoperatorio. Además, un período postoperatorio breve luego de la cirugía es un período durante el cual resulta útil usar el efecto que se obtiene a partir de la presente invención. En especial, después de la cirugía en el tracto intestinal o luego de la sección cesárea, la alimentación postoperatoria temprana resulta útil para la 40 recuperación. Bajo estas circunstancias, se asiste a la recuperación si un paciente tiene alimentos sólidos en el tracto digestivo con el fin de mejorar la reanudación del tránsito de alimentos mediante la estimulación en el tiempo del procedimiento de tránsito intestinal o cualquier otro procedimiento que resulta importante para la digestión. La alimentación postoperatoria temprana que se asiste por medio del uso de un anestésico local de acuerdo con la divulgación puede impedir el síndrome de la gastroparesia postoperatoria (SGP) y puede impedir la náusea y vómito 45 postoperatorios (NVPO). Actualmente se usa metoclopramida frecuentemente en estas circunstancias. Sin embargo, este compuesto tiene una ventana terapéutica estrecha para este uso y requiere de administración sistémica de manera tal que el fármaco se presenta en todo el organismo. En cambio, la concentración efectiva de un anestésico local que se usa de acuerdo con la presente invención puede permanecer restringido a la superficie luminal de las partes superiores del tracto digestivo.

Los anestésicos locales que pueden utilizarse son: ametocaína, articaína, benzocaína, bupivacaína, clorprocaína, 50 cincocaína, ciclometacaína, dibucaína, dietocaína, etidocaína, larocaína, levobupivacaína, lidocaína, lignocaína, mepivacaína, novocaína, piperocaína, prilocaína, procaína, proparacaína, propoxicaína, QX-222, QX-314, ropivacaína, tetracaína, trimecaína, eugenol y formulaciones farmacéuticas seguras de tetrodotoxina, saxitoxina y neosaxitoxina.

El estómago es un medio altamente ácido, que tiene fuertes efectos sobre el transporte y el paso de compuestos a 55 través de la pared estomacal. La clorprocaína y la procaína son ejemplos de anestésicos locales que tienen una amina primaria en su estructura. La fuerte protonación de la molécula en la capa ácida próxima a la pared del estómago puede dificultar su paso a través de las células epiteliales del moco. Los anestésicos locales sin grupo amino primario, o con un grupo amino secundario en lugar de un grupo amino primario, pueden tener menos dificultades para atravesar la pared del estómago y, por tanto, actuar a dosis relativamente más bajas. Este grupo de anestésicos locales con 60 menos obstáculos en el paso son un grupo preferido de anestésicos locales. Tal grupo de anestésicos locales con menos impedimentos son ropivacaína, bupivacaína, tetracaína, mepivacaína y lidocaína, aún más preferentes son

lidocaína y ropivacaína. De mayor preferencia es la lidocaína. Intermedio en este sentido es la prilocaína con dos funciones amino secundarias.

Un uso de anestésico local puede combinarse de manera opcional con antioxidantes para impedir miopatías.

La invención también proporciona un fármaco anestésico local para su uso en el tratamiento de la anorexia, caquexia, sarcopenia, íleo postoperatorio y complicaciones postoperatorias en el procesamiento de alimentos de acuerdo con las reivindicaciones. El anestésico local para el efecto de la invención se administra preferiblemente mediante la vía oral de acceso a la superficie para influenciar mediante el anestésico local. De acuerdo con esto, en una realización, la divulgación se refiere a anestésicos que se administran oralmente. A pesar de que el anestésico local puede aplicarse en forma sólida, se formula preferentemente en solución o suspensión en un vehículo que permite que el anestésico local penetre en el tejido que forma la superficie del tracto faríngeo-esofágico-gastro-duodenal. La formulación puede prepararse para resultar más adecuada para la retención mediante la superficie mucosa de estas partes del tracto de alimentación. La mejora en cuanto a la absorción mediante el tejido mucoso puede mejorarse mediante potenciadores de penetración y mediante prolongación del tiempo de exposición del tejido al fármaco. Un vehículo hidrófilo y viscoso facilita la retención de la formulación en la superficie mucosa. En una realización, el anestésico local se disuelve o suspende en una solución viscosa de alginato. El anestésico local puede añadirse a los alimentos. En otra formulación, partículas sólidas del anestésico local se encapsulan en una composición que enmascara el sabor y se administran en un comprimido, suspensión o como un aditivo alimentario. Las composiciones que enmascaran el sabor deberían constituirse de manera tal que la capa que protege el sabor se desintegra o libera el anestésico local cerca de la superficie para influenciar, por ejemplo, mediante sensibilidad al pH. Polímeros de metilaminoetil-metacrilato y monómeros de éster de metacrilato neutro (Eudragit E-100 y otros) tienen tales propiedades.

Se selecciona una dosis adecuada para obtener un aumento efectivo en la cantidad de comida o retención de alimento con el fármaco anestésico local y tipo de formulación farmacéutica que se seleccionan. La dosis exacta depende del fármaco anestésico local que se selecciona para uso. Los factores que se relacionan con las características de la formulación farmacéutica, el tipo y la gravedad del desorden, y la edad del paciente, deberían tomarse en cuenta en la selección de dosis. Debido a que el anestésico local no se aplica mediante inyección en el tejido pero influye en el tejido mediante exposición de la superficie al fármaco, la cantidad de fármaco que se necesita para el efecto de acuerdo con la invención se encuentra normalmente en el pico más alto del rango de dosis que se conoce que es efectivo para el fármaco anestésico local especial que se selecciona. Concentraciones preferidas para lidocaína y ropivacaína consisten en 20 mg/ml de fluido y 7,5-11,25 mg/ml de fluido, respectivamente. La concentración preferida para ropivacaína es 7,5 mg/ml.

El tratamiento con el fármaco anestésico local debe brindarse poco antes, durante o poco después de una comida con el fin de tener el efecto de interferencia con las señales fisiológicas que, de lo contrario, finalizarían una comida o conducirían a la expulsión de alimentos por medio del vómito. El tiempo antes de la comida debería determinarse con respecto a lo que se acostumbra en cuanto a la duración de acción de un anestésico local. El comienzo y duración de acción de los fármacos anestésicos locales determinan el tiempo de administración adecuado. Una administración entre una hora, preferiblemente media hora y poco antes de una comida resulta adecuada para el efecto de acuerdo con la invención, por ejemplo, se prefiere 60, 30, 25, 20, 15, 10, 5 minutos antes de una comida, y más preferible resulta 18, 15, 12, 9 o 6 minutos antes de iniciar una comida. Cuando el anestésico local se administra luego de una comida, esto debería hacerse preferiblemente de inmediato después de una comida. Se puede introducir alguna demora, pero, en general, la administración después de una comida es preferiblemente dentro del período de 0 a 30 minutos luego de la finalización de una comida, posiblemente 5, 10, 15, 20 o 25 minutos después de la finalización de una comida.

Según se indica anteriormente en la presente memoria descriptiva, el efecto del uso del anestésico local de acuerdo con las reivindicaciones podría deberse a la facilitación del relleno y distensión del estómago por medio de la inhibición de señales a partir de receptores de estiramiento o incluso dolor. Tal mecanismo operará más efectivamente en etapas tempranas, o incluso en la primera administración solamente, de una serie de administraciones, en vista de un efecto persistente en la capacidad del estómago de distenderse sin señales inductoras de distensión excesiva o incluso dolor. Esto significa que un solo tratamiento, es decir, una sola, o, de manera alternativa, unas pocas, es decir, 2, 3 o 4 administraciones, se prefieren y son realizaciones separadas.

El uso de anestesia local en el tracto faríngeo-esofágico-gastro-duodenal puede combinarse con instrucciones y asesoramiento en cuanto a regímenes de vida con instrucciones y asesoramiento en cuanto a dieta y comportamiento. Mayor ingesta de alimentos ricos en nutrientes y ejercicios de gasto energético (entrenamiento de resistencia y resiliencia) combinados con el efecto de ingesta mejorada mediante anestesia local mejorará de manera ideal la afección de pacientes que sufren de las consecuencias de la ingesta reducida de alimentos. En circunstancias de cuidado postoperatorio, el uso del anestésico local de acuerdo con la divulgación puede combinarse con asesoramiento en la ingesta de alimentos que pueden resultar menos atractivos para el apetito, pero que resultan más adecuados para el sistema gastrointestinal en cuanto a la recuperación del funcionamiento intestinal.

Los términos que se usan en esta especificación se usan de acuerdo con su significado habitual en práctica médica. En caso de dudas, el uso de los términos puede comprenderse en mayor medida según sigue a continuación.

La superficie de la faringe, esófago, estómago o duodeno es el tejido que enfrenta al lumen de la faringe, esófago, estómago o duodeno y que comprende el epitelio y capas más profundas que pueden comprender musculatura autonómica y plexos nerviosos mientéricos.

5 Una comida es una ingesta de alimentos en un período breve de tiempo. Ingerir un bocado o una cantidad pequeña tiene el mismo significado que una comida, pero el significado del término comida no se extiende a la ingesta de un dulce o golosina que se selecciona meramente por placer, independientemente de su propiedad nutritiva. Una comida comienza a partir de una decisión del individuo que se va a tratar o por el médico u otra persona que respalda a dicho individuo para que ingiera una comida y teniendo alimentos disponibles. Una comida se finaliza mediante una decisión del sujeto que se va a tratar o por el médico u otra persona que respalda a dicho sujeto para que ingiera una comida o la comida se finaliza una vez que finaliza el período de disponibilidad de alimentos para el sujeto que se va a tratar.

10 La facilitación de ingesta de alimentos y retención de alimentos no solo significa un aumento en el volumen de una comida, sino que también un aumento en el volumen total de ingesta de alimentos durante un intervalo en un mismo día por medio del acortamiento de intervalo(s) entre comidas o el acortamiento del tiempo consumido en una comida con aumento concomitante en la frecuencia de comidas. La ingesta de alimentos puede considerarse que se facilita si una comida se ingiere más rápidamente en comparación con individuos sin tratar o si se impide que los alimentos se expulsen mediante vómito.

15 Los alimentos en el presente contexto no significan necesariamente materia sólida nutritiva apetitiva, sino que también pueden encontrarse en forma de fluido y pueden tener una composición no nutritiva y pueden no ser necesariamente apetitivos. Las últimas circunstancias pueden surgir en el contexto de una necesidad de ingesta de material de relleno no nutritivo útil en términos médicos en el sistema intestinal o alimentos que se han vuelto menos atractivos debido a suplementos para efectos terapéuticos. La ingesta de tales alimentos puede asistirse mediante el uso del efecto que se obtiene mediante el uso de la presente invención.

Ejemplos

Procedimientos generales

25 En los siguientes ejemplos las pruebas de ingesta de alimentos se corrieron con grupos de 32 ratas Wistar con sesiones de ingesta de alimentos en dos grupos de 16 ratas en paralelo. Se incluyeron 8 ratas por grupo experimental. Las ratas pesaron dentro del rango de 260 – 370 gramos. Las ratas se aclimataron a las condiciones habitacionales del laboratorio durante, al menos, una semana después del arribo del criadero. Las ratas se alojaron en parejas en jaulas Macrolon de 42x26 cm y 15 cm de alto, con alimentos estándares y agua disponible ad libitum. El ciclo día-noche no fue invertido (las luces se encendieron a las 7.00 am, se apagaron a las 19.00 pm). Las pruebas de ingesta de alimentos se realizaron en la misma habitación en las que se alojaron las ratas durante el período de luz del ciclo diurno de las ratas. En un período adicional, las ratas se habituaron a la manipulación humana y a la manera de presentación de gusanos de harina en las pruebas de ingesta de alimentos. La ingesta de alimentos se midió con ratas sin privación de alimentos. Las pruebas de ingesta de alimentos se realizaron al colocar las ratas por separado de sus jaulas de alojamiento en jaulas Macrolon (42x26x15 cm) limpias sin lecho. Una cantidad que se pesó de, al menos, 15-20 g de gusanos de harina vivos en una placa de Petri se colocó en el medio de la jaula y se permitió que las ratas comieran gusanos de harina durante 30 minutos. Durante la prueba de 30 minutos para ingesta de alimentos, no se dispuso de agua para beber. Los tratamientos de inyección se administraron en tiempos determinados antes de la prueba de ingesta de alimentos. Después de la administración del fármaco, las ratas se regresaron a su jaula de alojamiento. Ambas ratas de una pareja en una jaula de alojamiento se asignaron a los mismos grupos de tratamiento. De otra manera, la asignación de ratas a los grupos experimentales se realizó de manera tal que los tratamientos se distribuyeron por igual y al azar en la duración de un experimento. El investigador permaneció en la sala de prueba durante la duración de un experimento. Esto permitió la observación de efectos de comportamiento generales de los tratamientos. Se registraron las anomalías.

45 El uso de ratas en diversos análisis, separados por, al menos, una semana, no se excluyó.

Fármacos

Para la administración de fármacos se usaron soluciones en viales de inventario disponibles comercialmente:

Fluido de inyección de 20 mg/ml de hidroclicloruro de lidocaína (Fresenius Kabi);

Fluido de inyección de 100 mg/ml de hidroclicloruro de procainamida (Apotheek Haagse Ziekenhuizen);

50 Fluido de inyección de 7,5 mg/ml de hidroclicloruro de ropivacaína (Fresenius Kabi);

Se pesó y disolvió metoclopramida (Sigma) para uso. Los fármacos se administraron en volúmenes de 1 ml/kg de rata.

Vehículo: para anestésicos locales se usaron directamente soluciones salinas fisiológicas comerciales para inyección o la solución se diluyó en agua destilada. Alginato para una solución de alginato viscoso al 2% se agregó 18 horas

antes del uso de la solución para inyección. La solución se preparó como una solución viscosa mediante mezcla mecánica lenta durante 18 horas.

La metoclopramida se disolvió en solución salina fisiológica.

5 Para administración del fármaco en el lumen del esófago, el fluido de inyección se administró por medio del ingreso de una aguja gruesa con sistema de punta redondeada, y en el esófago justo por encima del esfínter esofágico inferior y se retiró durante la inyección para liberar el volumen para inyectar justo por detrás de la faringe. La aguja de acero inoxidable para inyección en el esófago tenía una longitud de 26 mm, un espesor de 1 mm y tenía una punta gruesa redondeada de 2 mm de diámetro.

10 Para administración en el estómago, una aguja similar de espesor de 1 mm con una punta de 2 mm y 60 mm de longitud se introdujo en el estómago por medio de el esófago de acuerdo con se acostumbra para administración oral en ratas.

Para administración de manera subcutánea (sc), el fluido de inyección se inyectó con una aguja fina penetrante por debajo de la piel en el cuello.

15 A pesar de que las conclusiones no se basan por completo en los análisis estadísticos, los valores P se informaron como que se obtuvieron a partir de pruebas t de Student bilaterales independientes para variaciones equivalentes.

Ejemplo 1: Efecto de dosis de 1 – 10 mg/kg de lidocaína en el esófago

Grupos:

A: 1 ml/kg de placebo en esófago

B: 1 mg/kg de lidocaína HCl en esófago

20 C: 3 mg/kg de lidocaína HCl en esófago

D: 10 mg/kg de lidocaína HCl en esófago

Las ratas pesaron 290-365 g de rata. Los tratamientos se administraron 30 minutos antes del comienzo de la prueba de ingesta de alimentos. Los datos de una rata en el grupo de 1 mg/kg de lidocaína se perdieron de manera accidental.

25 Los gramos de gusanos de harina consumidos (AVG es el promedio del grupo; SEM es el error estándar de la media; N es el número de ratas por grupo; significancia es referida con * de < 0,05 y ** de < 0,01.

	1 ml/kg de placebo en esófago	1 mg/kg de lidocaína HCl en esófago	3 mg/kg de lidocaína HCl en esófago	10 mg/kg de lidocaína HCl en esófago
AVG	15,38	14,85	14,46	14,54
SEM	0,22	0,54	0,49	0,54
N	8	7	8	8
p-valor		0,3531	0,1059	0,1708
significancia				

Conclusión: la dosis del anestésico lidocaína en este procedimiento debería ser por encima de los 10 mg/kg.

Ejemplo 2: Efecto de dosis de 20 mg/kg de lidocaína HCl en estómago o esófago

Grupos:

30 A: 1 ml/kg de placebo en esófago

B: 20 mg/kg de lidocaína HCl en esófago 30 minutos antes del comienzo de la prueba de ingesta de alimentos

C: 20 mg/kg de lidocaína HCl en esófago 30 minutos antes del comienzo de la prueba de ingesta de alimentos

D: 20 mg/kg de lidocaína HCl en esófago 15 minutos antes del comienzo de la prueba de ingesta de alimentos

35 Las ratas pesaron 262-371 g de rata. Los tratamientos se administraron 15 (Grupo D) o 30 (Grupos A-C) minutos antes del comienzo de la prueba de ingesta de alimentos.

Gramos de gusanos de harina consumidos

	1 ml/kg de placebo en esófago	20 mg/kg de lidocaína HCl en esófago	20 mg/kg de lidocaína HCl en estómago	20 mg/kg de lidocaína HCl en esófago 15 min
AVG	14,08	17,14	16,28	16,91
SEM	0,89	0,72	0,51	0,72
N	8	8	8	8
p-valor		0,0186	0,0498	0,0267
significancia		*	*	*

Conclusión: la dosis de 20 mg/kg de lidocaína es efectiva. La aplicación en el esófago es más efectiva con respecto a la aplicación en el estómago.

5 **Ejemplo 3: El efecto de procainamida y ropivacaína en el esófago en la ingesta de alimentos**

Grupos:

A: 1 ml/kg de placebo en esófago

B: 20 mg/kg de procainamida en esófago

C: 1,25 mg/kg de ropivacaína en esófago

10 Los datos del grupo D no son relevantes en este contexto.

Las ratas pesaron 268 - 310 gramos. Los tratamientos se administraron 30 minutos antes del comienzo de la prueba de ingesta de alimentos.

Gramos de gusanos de harina consumidos

	1 ml/kg de placebo en esófago	20 mg/kg de procainamida en esófago	1,25 mg/kg de ropivacaína en esófago
AVG	12,63	12,11	13,40
SEM	0,87	1,30	0,71
N	8	8	8
p-valor		0,7417	0,5090
significancia		//	//

15 Conclusión: la dosis de procainamida debería ser mayor que 20 mg/kg en este procedimiento. La dosis de ropivacaína debería ser mayor que 1,25 mg/kg en este procedimiento.

Ejemplo 4: El efecto de 100 mg/kg de procainamida y 3,75 y 7,5 mg/kg en el esófago en la ingesta de alimentos.

A: 1 ml/kg de placebo en esófago

B: 100 mg/kg de procainamida en esófago

20 C: 3,75 mg/kg de ropivacaína en esófago

D: 7,5 mg/kg de ropivacaína en esófago

Las ratas pesaron 258 - 309 gramos. Los tratamientos se administraron 30 minutos antes del comienzo de la prueba de ingesta de alimentos.

Gramos de gusanos de harina consumidos

	1 ml/kg de placebo en esófago	100 mg/kg de procainamida en esófago	3,75 mg/kg de ropivacaína en esófago	7,5 mg/kg de ropivacaína en esófago
AVG	11,53	10,55	12,08	13,58
SEM	1,11	0,77	0,69	0,77
N	8	8	8	8
p-valor		0,4816	0,6792	0,1517
significancia		//	//	//

Conclusión: la ropivacaína potenció la ingesta de alimentos en este procedimiento a 7,5 mg/kg en el esófago.

Ejemplo 5: Ropivacaína en estómago o esófago**Grupos:**

- 5 A: 1 ml/kg de placebo en esófago
 B: 7,5 mg/kg de ropivacaína en esófago
 C: 11,25 mg/kg de ropivacaína en esófago
 D: 7,5 mg/kg de ropivacaína en estómago

Las ratas pesaron 292 - 337 gramos.

Gramos de gusanos de harina consumidos

	1 ml/kg de placebo en esófago	7,5 mg/kg de ropivacaína en esófago	11,25 mg/kg de ropivacaína en esófago	7,5 mg/kg de ropivacaína en estómago
AVG	12,45	13,24	14,44	10,72
SEM	1,24	0,67	0,84	0,96
N	8	8	8	8
p-valor		0,5830	0,2046	0,2878
significancia		//	//	//

Conclusión: la ropivacaína en el esófago a 7,5 mg/kg y 11,25 mg/kg es efectiva para aumentar la cantidad de comida en especial cuando se administra en el esófago. La diferencia entre la cantidad consumida por los grupos B (esófago) y D (estómago) consiste en un valor $P < 0,01$ (significancia **).

Ejemplo comparable 6: Efecto de metoclopramida subcutánea a 3, 10 y 30 mg/kg.**Grupos:**

- A: 1 ml/kg de placebo de NaCl al 0,9% sc
 B: 3 mg/kg de metoclopramida sc
 C: 10 mg/kg de metoclopramida sc
 20 D: 30 mg/kg de metoclopramida sc

Las ratas pesaron 284 - 332 gramos. Los tratamientos se administraron 30 minutos antes del comienzo de la prueba de ingesta de alimentos.

Gramos de gusanos de harina consumidos

	1 ml/kg de placebo de NaCl al 0,9% sc	3 mg/kg de metoclopramida sc	10 mg/kg de metoclopramida sc	30 mg/kg de metoclopramida sc
AVG	15,69	11,86	1,25	0,22
SEM	0,76	0,83	0,15	0,05
N	8	8	8	8
p-valor		0,0043	0,0001	0,0001
significancia		**	**	**

Conclusión: la metoclopramida de manera subcutánea en dosis por encima de 3 mg/kg inhibe la ingesta de alimentos.

Ejemplo comparable 7: Efecto de metoclopramida subcutánea a 0,1 - 1 mg/kg.

Grupos:

- 5 A: 1 ml/kg de placebo de NaCl al 0,9% sc
 B: 0,1 mg/kg de metoclopramida sc
 C: 0,3 mg/kg de metoclopramida sc
 D: 1 mg/kg de metoclopramida sc

10 Las ratas pesaron 295 - 356 gramos. Los tratamientos se administraron 30 minutos antes del comienzo de la prueba de ingesta de alimentos.

Gramos de gusanos de harina consumidos

	1 ml/kg de placebo de NaCl al 0,9% sc	0,1 mg/kg de metoclopramida sc	0,3 mg/kg de metoclopramida sc	1 mg/kg de metoclopramida sc
AVG	12,26	13,51	12,23	15,76
SEM	1,16	0,76	1,41	0,54
N	8	8	8	8
p-valor		0,3791	0,9882	0,0159
significancia		//	//	*

Conclusión: la inyección subcutánea de 1mg/kg de metoclopramida aumenta la ingesta de alimentos. 0,1 y 0,3 mg/kg de manera subcutánea resultan ineficaces en este procedimiento.

15

REIVINDICACIONES

1. Un fármaco anestésico local para su uso en un procedimiento para atenuar las señales de saciedad que se originan en la superficie de la faringe, el esófago y/o el estómago en un mamífero que padece (i) anorexia, (ii) caquexia, (iii) sarcopenia o (iv) complicaciones postoperatorias en el procesamiento de alimentos tras una intervención quirúrgica en el tracto intestinal de dicho mamífero o tras una cesárea en dicho mamífero, dicho procedimiento comprende aplicar una dosis suficiente del fármaco anestésico local a una superficie del tracto faríngeo-esofágico-gastro-duodenal, facilitando así la ingesta y la retención de alimentos en dicho mamífero.
2. El fármaco anestésico local para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado en que** el fármaco anestésico local se selecciona de la lista que consiste en ametocaína, articaína, benzocaína, bupivacaína, cloroprocaína, cincocaína, ciclometacaína, dibucaína, dietocaína, etidocaína, larocaína, levobupivacaína, lidocaína, lignocaína, mepivacaína, novocaína, piperocaína, prilocaína, procaína, proparacaína, propoxicaína, QX-222, QX-314, ropivacaína, tetracaína, trimecaína, eugenol, tetrodotoxina, saxitoxina y neosaxitoxina.
3. El fármaco anestésico local para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado porque** el mamífero padece anorexia.
4. El fármaco anestésico local para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado porque** el mamífero sufre caquexia,
5. El fármaco anestésico local para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado porque** el mamífero padece sarcopenia.
6. El fármaco anestésico local para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado porque** el mamífero sufre complicaciones postoperatorias en la elaboración de alimentos tras una intervención quirúrgica en el tracto intestinal de dicho mamífero.
7. El fármaco anestésico local para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado porque** el mamífero sufre complicaciones postoperatorias en la elaboración de alimentos tras la cesárea de dicho mamífero.
8. El fármaco anestésico local para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado porque** el fármaco anestésico local se aplica a la superficie del esófago de dicho mamífero.
9. El fármaco anestésico local para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado porque** el fármaco anestésico local se aplica a la superficie del estómago de dicho mamífero.
10. El fármaco anestésico local para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** el fármaco se formula en una solución o suspensión en un vehículo que facilita la retención de la formulación por medio de un epitelio mucoso de un mamífero.
11. El fármaco anestésico local para uso de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** el fármaco anestésico local se disuelve o suspende en una solución de alginato.