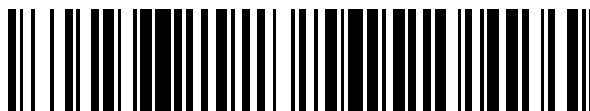


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 200**

51 Int. Cl.:

A61K 31/683 (2006.01)

A61K 31/685 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A23L 1/32 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2006 E 06794360 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014 EP 1919484**

54 Título: **Uso de DHA en forma de fosfolípidos para la preparación de una composición destinada al tratamiento de la insuficiencia respiratoria**

30 Prioridad:

01.09.2005 FR 0508956

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

19.05.2014

73 Titular/es:

PIERONI, GÉRARD (50.0%)

40, boulevard Vauban

13006 Marseille, FR y

COSTE, THIERRY (50.0%)

72 Inventor/es:

PIERONI, GÉRARD y

COSTE, THIERRY

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 461 200 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

5 Uso de DHA en forma de fosfolípidos para la preparación de una composición destinada al tratamiento de la insuficiencia respiratoria

10 Los seres vivos sacan una parte de su energía del medio exterior. Toman de su entorno sustancias ricas en elementos nutritivos o en energía, las degradan ("extrayendo" lo que necesitan) y expulsan al mismo los restos de esta degradación. La respiración es indispensable para la vida. Las células de nuestro organismo consumen oxígeno (O₂) y expulsan dióxido de carbono (CO₂), comúnmente denominado gas carbónico. El sistema respiratorio se encarga de realizar los intercambios de gases entre el organismo (la sangre) y la atmósfera ambiental. La sangre garantiza el transporte de los gases entre el sistema respiratorio y las células.

El sistema respiratorio está compuesto por dos elementos principales:

15 - una bomba respiratoria (caja torácica, músculos respiratorios) destinada, como un fuelle, a hacer que entre y salga aire de los pulmones;

20 - un difusor de gases (vías respiratorias, pulmones) que, a nivel de los alveolos pulmonares, realiza los intercambios de O₂ - CO₂ entre la sangre y el aire alveolar.

La insuficiencia respiratoria se define como la incapacidad del sistema respiratorio para desempeñar su función, es decir, garantizar una hematosis (transformación de la sangre venosa, cargada con CO₂, en sangre arterial, cargada con O₂) normal. Puede ser crónica (de instauración lenta) o aguda (de instauración repentina).

25 La insuficiencia respiratoria puede tener diferentes orígenes. Se reconocen tres grandes categorías de insuficiencia respiratoria:

- los síndromes obstructivos (bronquitis y fumadores, asma, mucoviscidosis...)

30 - los síndromes restrictivos (afecciones neuromusculares, escoliosis, minusvalías motoras, sobrepeso...)

- los síndromes mixtos.

35 Actualmente el tratamiento curativo de la insuficiencia respiratoria, aparte del tratamiento de los síndromes obstructivos mediante broncodilatadores, tal como se propone por HARIMA CHEM INC., Aerosol and medicine for treating pulmonary disease, Patent Abstracts of Japan del 2 de febrero de 1999 y documento JP 11029470 A y también por HILLS *et al.*, Medicaments for Asthma treatment, documento US 6.482.391 B1, recurre esencialmente a una ayuda mecánica para la respiración y/o al aporte de oxígeno en casos de obstrucción bronquial importante.

40 El conjunto de las soluciones propuestas recurre por tanto a procedimientos que van dirigidos a aumentar el aporte de oxígeno al organismo. Por ejemplo la solicitud de patente japonesa JP11029470 del 2 de febrero de 1999 describe el uso de fosfolípidos de DHA para una administración en forma de aerosol, para el tratamiento de enfermedades pulmonares durante ataques agudos. El tratamiento descrito no se inscribe en el largo plazo y sólo va dirigido a mejorar a corto plazo el aporte de oxígeno al organismo.

45 Ninguno de los procedimientos descritos en la técnica anterior va dirigido a mejorar la captación del oxígeno y su transferencia en el organismo mediante la sangre, particularmente a largo plazo.

50 Actualmente no existe ningún medicamento específico dirigido a los síntomas para la prevención de la insuficiencia respiratoria en el ser humano, que haya demostrado su eficacia y su inocuidad. Aunque desde 1991 se ha propuesto el uso de un ácido graso n-3 de cadena larga tal como el ácido docosahexaenoico (DHA) para inhibir la producción de PAF (factor de agregación de plaquetas, "Platelet Aggregating Factor"), muy vasoconstrictor, en el caso del asma, sin ninguna precisión sobre la duración del tratamiento; SAGAMI CHEM RES CENTER, Agent for inhibiting production of Platelet Activating Factor, Patent Abstracts of Japan del 13 de agosto 1991 y documento JP 05043456A. Se sabe que los ácidos grasos n-3 de cadena larga (AGPI-CL n-3) tales como el ácido eicosapentaenoico (EPA; C20:5n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA; C22:6n-3) tienen acciones múltiples sobre las membranas celulares, en particular sobre la fluidez de la membrana de los glóbulos rojos, y que también son propensos a actuar sobre la contractilidad vascular y el ritmo cardíaco. Ahora bien, el abastecimiento de oxígeno al organismo depende de la hemoviscosidad, que está vinculada a la deformabilidad de los glóbulos rojos, y de la vasodilatación de los vasos que regulan la microcirculación periférica.

60 Por tanto, los AGPI-CL n-3 son posiblemente agentes que pueden modular la oxigenación de los tejidos y por tanto la respiración.

65 De este modo se ha mostrado que un aporte diario de 3 g de AGPI-CL n-3 (1,0 g de EPA y 1,2 g de DHA) en forma de aceite de pescado, es decir un aporte muy superior al límite de aporte máximo de 2 g/d de AGPI-CL n-3

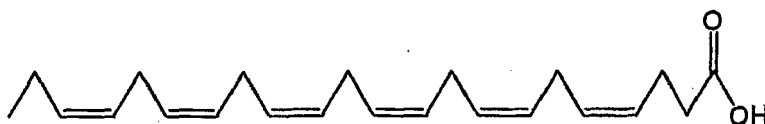
recomendado por la AFSSA (agencia francesa de la seguridad sanitaria de los alimentos, "Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments"), conducía a una mejora de la capacidad respiratoria máxima ($VO_{2\text{máx}}$) de deportistas únicamente tras un esfuerzo de resistencia importante (80 min al 70% de su $VO_{2\text{máx}}$). Sin embargo, en ausencia de esfuerzo físico de larga duración la toma de 3 g/d de AGPI-CL n-3 no tiene ningún efecto (Léger CL *et al*, Cah. Nutr. Diét, XXVII, 2, 1002). Esto se ha confirmado por otro lado; Miokloborough TD *et al*, Am J. Respir. Crit. Care Med. 168(10), 1181-9 (2003) mostraron que la toma diaria de 3,2 g de EPA y de 2,2 g de DHA en forma de aceite de pescado no tiene ningún efecto sobre la función pulmonar antes del esfuerzo en atletas de élite.

Ahora bien, los inventores han mostrado, ahora y de manera sorprendente, que un suplemento por vía oral de DHA solo, en forma de fosfolípidos, a una dosis inferior a 200 mg/día, permite a pacientes con insuficiencia respiratoria, que no pueden debido a su estado realizar el más mínimo esfuerzo físico de larga duración, mejorar de manera algunas veces espectacular su capacidad para moverse. Estas mejoras están vinculadas a la toma del suplemento; desaparecen poco tiempo después de detener el mismo, para volver a aparecer al reanudar el suplemento.

Nunca se han descrito los suplementos nutricionales a base de DHA, en forma de fosfolípidos, con el objetivo de prevenir los efectos de la insuficiencia respiratoria en el ser humano.

Por tanto, la presente invención se refiere al uso de ácido docosahexaenoico (DHA; C22:6 n-3) en forma de fosfolípidos para la preparación de una composición destinada a la prevención de la insuficiencia respiratoria.

El DHA es un ácido graso de la familia de los omega 3 que comprende una cadena carbonada de 22 átomos de carbono y seis dobles enlaces en cis (C22:6 n-3) cuya fórmula es la siguiente:



DHA

Conviene precisar que el DHA es un ácido graso al que se le atribuye desde hace mucho tiempo una función protectora frente a riesgos cardiovasculares y de depresión. También se recomienda para mujeres embarazadas para el correcto desarrollo del feto. De manera general, los nutricionistas aconsejan consumir aproximadamente 2 mg/kg/día de DHA para tener buena salud [Apports nutritionnels conseillés pour la population française, Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments, ediciones TEC y DOC, París, 2001]. Existen incluso dietas específicas, concretamente a base de pescado, que permiten aumentar significativamente los aportes de DHA en la alimentación.

Sin embargo, las dietas alimenticias ricas en DHA no han mostrado nunca efectos particulares sobre la insuficiencia respiratoria.

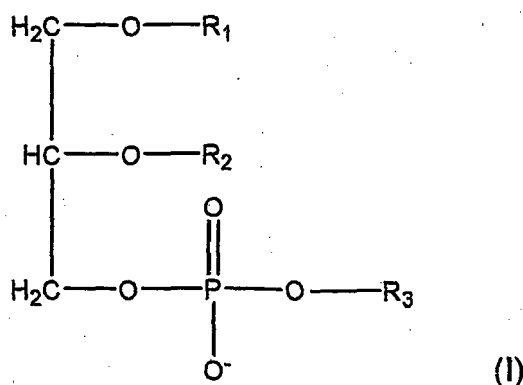
Por tanto, resulta muy inesperado que los inventores hayan constatado que determinados extractos de huevos enriquecidos en DHA permiten mejorar de manera notable los síntomas de la insuficiencia respiratoria.

Además, se ha constatado que dosis elevadas de DHA en forma de aceites de pescado tienen tendencia a provocar pesadez de estómago y diarrea, lo que acentúa los riesgos de enteropatía [Bums C.P. *et al*, Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia: cancer and leukemia group B, study 9473, 1999, Clin. Cancer Res. 5(12): 3942-3947].

Ahora bien, los inventores han mostrado que dosis de DHA de tan sólo 200 mg/día de DHA eran suficientes para aportar a pacientes con insuficiencia respiratoria una mejora de sus condiciones de vida.

Además, los inventores, analizando diferentes parámetros de la insuficiencia respiratoria, se han dado cuenta de que los fosfolípidos-DHA procedentes de los huevos, principalmente lecitinas, presentan propiedades con respecto a la insuficiencia respiratoria que no presentan las demás formas de DHA, en particular aquellas en forma de triacilglicéridos en cuanto a su capacidad para modificar la composición de ácidos grasos de las membranas de los glóbulos rojos.

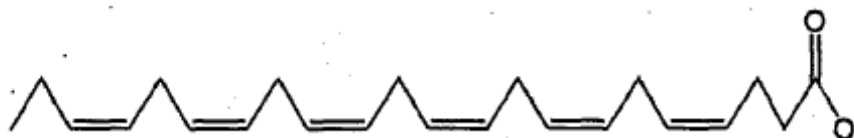
El objeto de la presente invención consiste por tanto en el uso de al menos un fosfolípido de fórmula general (I)



5 en la que al menos uno de los grupos R_1 o R_2 representa un resto docosahexaenoílo (DHA), representando el otro, dado el caso, un resto acilo saturado o insaturado que comprende de 8 a 24 átomos de carbono, y el grupo R_3 representa un resto colina, serina, etanolamina, inositol, glicerol o hidrógeno, para la preparación de una composición enteral destinada al tratamiento y/o a la prevención de la insuficiencia respiratoria en un paciente, particularmente un ser humano, a una dosis de 200 mg/día de DHA.

10 Un interés de la invención se encuentra en el hecho de que el tratamiento o la prevención de la insuficiencia respiratoria sólo necesita la administración de una dosis equivalente de DHA comprendida entre 0,1 y 2,5 mg/kg/día, para un individuo con una corpulencia media de aproximadamente 75 kg.

Por "dosis equivalente de DHA" se entiende la cantidad en peso de resto DHA de fórmula II:



Fórmula II

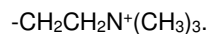
aportada por los fosfolípidos de fórmula (I).

20 Por fosfolípido de fórmula (I) se entiende un lípido complejo formado por glicerol, cuyas dos funciones alcohol están esterificadas mediante ácidos grasos (grupos R_1 y R_2), estando la tercera esterificada mediante ácido fosfórico, a su vez unido a diversos compuestos (grupo R_3).

Preferiblemente, según la invención, el resto docosahexaenoílo (DHA) está en la posición R_2 .

25 En una forma particular de la invención, cuando uno de los grupos R_1 o R_2 es un resto acilo, entonces puede elegirse de un resto palmitato, estearato, oleato, linoleato o araquidonato, preferiblemente un resto palmitato.

30 En otra forma particularmente preferida de la invención, el grupo R_3 representa un resto que corresponde a la colina de fórmula:



35 Los fosfolípidos que pueden usarse según la invención se presentan generalmente en forma de mezclas de diferentes tipos de fosfolípidos de fórmula (I), y consisten concretamente en lecitinas-DHA, es decir complejos de lípidos fosforados combinados con aceites, en los que predominan glicerofosfolípidos colínicos de fórmula (I). Estas lecitinas son anfóteras, solubles en alcohol, precipitan en acetona y forman una emulsión con agua. Tales lecitinas están presentes más particularmente en los huevos, los cuales pueden estar enriquecidos o no en DHA.

40 En la solicitud de patente FR2749133 se describe un método para obtener lecitinas-DHA, concretamente a partir de huevos de aves cuya alimentación está enriquecida en DHA. Las lecitinas DHA preparadas según este método son particularmente eficaces para los fines del uso según la invención. El aceite de yema de huevo rico en DHA, en forma de fosfolípidos tal como se describe por BIZEN KASEI KK, Production of docosahexaenoic acid-containing egg yolk oil, Patent Abstracts of Japan del 01 de marzo de 1994 y documento JP 07238293A, puede por tanto encontrar una aplicación original.

45 Por tanto, un aspecto preferido de la invención consiste en el uso de al menos un fosfolípido de fórmula (I) en el que dicho fosfolípido se extrae de huevos, más particularmente de huevos enriquecidos en DHA.

Generalmente la dosis equivalente de DHA, con respeto a la masa de peso corporal y al día está comprendida entre 0,1 y 2,5 mg/kg/día, y más generalmente entre 0,3 y 2 mg/kg/día. Estas dosis corresponden respectivamente a dosis medias de fosfolípidos de fórmula (I) con respecto a la masa en peso corporal y al día comprendidas respectivamente entre aproximadamente 1 y 70 mg/kg/día, generalmente entre aproximadamente 3,5 y 50 mg/kg/día y más generalmente entre aproximadamente 7,5 y 25 mg/kg/día (masa en bruto de fosfolípidos).

Los fosfolípidos de fórmula (I) pueden usarse tal cual, es decir sustancialmente no asociados a otros fosfolípidos o ácidos grasos. No obstante, debido a que es más fácil extraer estos fosfolípidos de productos naturales, dichos fosfolípidos se ponen en práctica, lo más habitualmente, en forma de complejos que comprenden otros fosfolípidos y/o ácidos grasos.

Según la invención, los fosfolípidos de fórmula (I) pueden usarse en forma de hidrolizados parciales o totales. Estos hidrolizados comprenden, en general, DHA libre y, dado el caso, otros ácidos grasos procedentes de los fosfolípidos de fórmula (I). Tales hidrolizados se obtienen mediante métodos clásicos, por ejemplo, haciendo que actúen enzimas tales como la fosfolipasa pancreática y la lipasa pancreática sobre los fosfolípidos de fórmula (I).

Por composición enteral se entiende según la invención una composición que permite introducir un principio activo por la vía digestiva, con la excepción de cualquier otra vía, particularmente la vía respiratoria. Una composición enteral que puede usarse según la invención puede adoptar diferentes formas y puede consistir, concretamente, en una composición farmacéutica sólida o líquida en forma de polvo, de comprimidos simples o recubiertos, de cápsulas duras, de cápsulas blandas, de materiales granulados, de caramelos, de supositorios o de jarabes.

Teniendo en cuenta el hecho de que los fosfolípidos de fórmula (1) descritos anteriormente no presentan toxicidad para el ser humano, la composición según la invención puede adoptar la forma de un complemento alimenticio. Un complemento alimenticio de este tipo está particularmente indicado para mejorar las condiciones de vida de las personas que presentan una insuficiencia respiratoria, incluso antes de que se constaten los primeros síntomas de la enfermedad.

En otra forma particular de la invención, la composición puede incorporarse a un alimento y así enriquecer el mismo en DHA.

El ejemplo facilitado a continuación pretende ilustrar la invención de manera no limitativa.

EJEMPLO

Se evalúa el efecto del tratamiento con "fosfolípidos" que consiste en un aporte de 140 mg/día de DHA en forma de polvo de yema de huevo (10 g/día) presentes muy mayoritariamente en forma de fosfolípidos de DHA sobre individuos que presentan insuficiencia respiratoria. Lo que se evalúa es la tendencia al sofoco durante un paso de una condición de reposo a una condición de esfuerzo.

Por condición de esfuerzo se entiende en la presente prueba el paso de reposo a un esfuerzo proporcional a las capacidades reconocidas de las personas. La mejora se estima con respecto a la tendencia al sofoco del individuo en condición de esfuerzo.

El placebo usado consiste en cápsulas blandas de éster etílico de DHA (175 mg/día). Los ésteres de ácidos grasos se metabolizan ligeramente peor que las formas de triacilglicérido y fosfolípido, de ahí el uso de una dosis un 25% más elevada para el placebo.

Se pone en práctica el siguiente protocolo:

5 personas, 3 mujeres y 2 hombres, de edades comprendidas entre 60 y 83 años, de peso comprendido entre 72 y 109 kg y de alturas comprendidas entre 145 y 175 cm, recibieron el placebo durante 3 semanas. Al final de este suplemento se realiza un examen de su insuficiencia respiratoria.

Después, las 5 personas reciben entonces durante 3 semanas el tratamiento con "fosfolípidos" y se realiza un nuevo examen de su insuficiencia respiratoria.

Después, se detiene el suplemento de fosfolípido-DHA durante 6 semanas, al final de las cuales se realiza un nuevo examen.

Después se reanuda el suplemento durante 3 semanas y se realiza un examen.

La siguiente tabla resume la intensidad de la insuficiencia respiratoria de las personas antes o después del suplemento, con el placebo o la composición según la invención.

Paciente	Disnea					
	Antes del tratamiento		Tras el tratamiento			
	En reposo	Con esfuerzo	Placebo		«fosfolípidos»	
			En reposo	Con esfuerzo	En reposo	Con esfuerzo
A	++	++	ND		+	+
B	+	++	+	++	0	+
C	0	+	0	+	0	0
D	+	++	+	++	0	0
E	+	++	+	++	0	0

0: sin insuficiencia respiratoria
 +: insuficiencia respiratoria ligera
 ++: insuficiencia respiratoria fuerte
 ND: no determinado

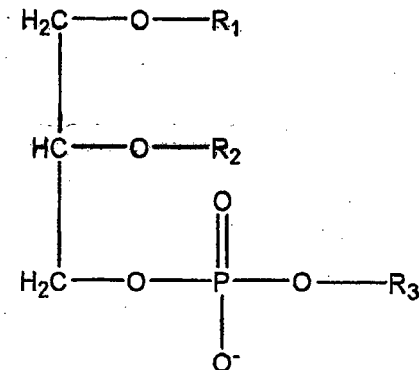
Estos resultados muestran una disminución, incluso una desaparición, de la tendencia al sofoco de las personas que recibieron un suplemento de fosfolípidos-DHA, ya sea tras el suplemento en condición de reposo o en condición de esfuerzo.

5 Estos resultados van en el sentido de un suplemento de fosfolípidos-DHA para mejorar las condiciones de vida de los pacientes con insuficiencia respiratoria.

10 Resulta interesante observar que cuando se detiene el suplemento de fosfolípidos-DHA las personas recuperan sus condiciones previas al suplemento y cuando se reanuda el suplemento se reproducen las mejoras constatadas antes de la detención. Por tanto, el efecto del suplemento de fosfolípidos-DHA es transitorio y no puede considerarse un tratamiento terapéutico.

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos un fosfolípido de fórmula general (I)



(I)

- 5
- en la que al menos uno de los grupos R₁ o R₂ representa un resto docosahexaenoílo (DHA), representando el otro, dado el caso, un resto acilo saturado o insaturado que comprende de 8 a 24 átomos de carbono, y el grupo R₃ representa un resto colina, serina, etanolamina, inositol, glicerol o hidrógeno, en forma de huevo enriquecido en DHA o de extractos de huevo enriquecido en DHA, para la preparación de una composición enteral destinada al tratamiento y/o a la prevención de la insuficiencia respiratoria en un paciente, particularmente un ser humano, a una dosis de 200 mg/día de DHA.
- 10
2. Uso de al menos un fosfolípido de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el grupo R₂ representa el resto docosahexaenoílo (DHA).
- 15
3. Uso de al menos un fosfolípido de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que cuando uno de los grupos R₁ o R₂ es un resto acilo, entonces puede elegirse de un resto palmitato, estearato, oleato, linoleato o araquidonato.
- 20
4. Uso de al menos un fosfolípido de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el grupo R₃ representa un resto colina de fórmula: -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₃.
- 25
5. Uso de al menos un fosfolípido de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los fosfolípidos de fórmula (I) consisten en lecitinas-DHA.
- 30
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el fosfolípido de fórmula (I) está presente en forma de un hidrolizado total o parcial.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha composición es una composición farmacéutica sólida o líquida, en forma de polvo, de comprimidos simples o recubiertos, de cápsulas duras, de cápsulas blandas, de materiales granulados, de caramelos, de supositorios o de jarabes.
- 35
8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicha composición es un complemento alimenticio.