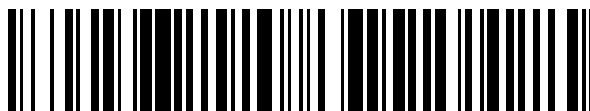


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 630**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2010** **E 10776328 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014** **EP 2493482**

54 Título: **Gas terapéutico para el tratamiento de trastornos mitocondriales**

30 Prioridad:

27.10.2009 DE 102009046058

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

22.08.2014

73 Titular/es:

LÖFFLER, BERND-MICHAEL (100.0%)
Knesebeckstrasse 68/69
10623 Berlin, DE

72 Inventor/es:

LÖFFLER, BERND-MICHAEL

74 Agente/Representante:

CAPITAN GARCÍA, Nuria

ES 2 487 630 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).

DESCRIPCION

Gas terapéutico para el tratamiento de trastornos mitocondriales

5 **OBJETO DE LA INVENCION**

La invención se refiere al uso de oxígeno gaseoso para la producción de un gas terapéutico para la inhalación por pacientes.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Se sabe que la inhalación de aire con déficit de oxígeno se usa para la aclimatación de cuerpos humanos a altitudes elevadas, en particular con respecto a viajes de personas a zonas montañosas elevadas como el Himalaya o el Tíbet. No obstante, asimismo, los atletas usan este procedimiento conocido como entrenamiento en altitud para aumentar su capacidad física en condiciones convencionales.

El entrenamiento de hipoxia intermitente (IHT) es un procedimiento para la aclimatación a altitudes. En este procedimiento, las personas inhalan aire con déficit de oxígeno (14-9 % de O₂) a través de una mascarilla que inicia actividades de aclimatación en el cuerpo. Los cambios cíclicos entre aire con déficit de oxígeno y aire ambiental hacen de este entrenamiento en altitud en uno altamente eficiente.

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es una enfermedad crónica que a menudo causa invalidez. Se caracteriza por un agotamiento/cansancio mental y corporal paralizante, así como por una combinación específica de otros síntomas. Además del agotamiento crónico, los síntomas son, entre otros, dolor de cabeza, dolor de garganta, dolor articular y muscular, dificultades en la concentración, alteraciones de la memoria, sueño menos reparados, sensibilidad de los ganglios linfáticos, así como una degradación duradera del estado físico después del ejercicio.

Se supone que el SFC podría ser un resultado de trastornos mitocondriales o estrés oxidativo, además de otras enfermedades inespecíficas.

El estrés oxidativo es un estado metabólico en el que se acumula o queda disponible una cantidad de especies de oxígeno reactivo (ROS) más allá de los niveles fisiológicos. Estas especies de oxígeno reactivo surgen de forma consistente con procesos metabólicos de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria y las oxidasas del citocromo P₅₀. Estas especies de oxígeno son el radical anión peróxido O₂⁻, peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el radical hidroxilo OH (Schmidt R. F., e.a.: Physiologie des Menschen, Springer, 2007, p. 957 ff.).

Las células normales del organismo mantienen su capacidad para absorber sustancias reductoras u oxidantes vivas almacenando reservas de sustancias reductoras u oxidantes. Un desequilibrio entre estos grupos que sobrecarga la función normal de reparación y detoxificación de las células y, por tanto, produce un daño en las macromoléculas celulares y extracelulares, se denomina estrés oxidativo (David Heber, George L. Blackburn, Vay Liang W. Go, John Milner (Ed.): Nutritional Oncology. Academic Press, 2006. p. 314).

Un posible tratamiento de esta enfermedad consiste en la aplicación de Q10 (ubiquinona). La ubiquinona (también denominada UQ, coenzima Q, CoQ, Q o coenzima Q₁₀) es un derivado de quinona con una cadena lateral isoprenoide lipófila relacionada estructuralmente con la vitamina K y la vitamina E. La forma fenólica reducida se denomina ubihidroquinona o ubiquinol (QH₂). La Q10, coenzima Q, es un vector esencial de electrones y protones entre el complejo I y el complejo II, respectivamente, y el complejo III de la cadena respiratoria.

Algunos síntomas de deficiencia de Q10 también pueden tener diferentes razones.

La situación actual más conocida de la reducción de Q10 por medicación es la administración de estatinas para disminuir los niveles de colesterol y LDL. La síntesis de ácido mevalónico se bloquea, lo que es una unión colectiva para la producción de colesterol o Q10. Las consecuencias para los pacientes son parcialmente extensas: dolor muscular, restricción de la distancia a caminar comparable con la claudicación intermitente, debilidad general, cansancio. En general no se han tratado terapéuticamente.

Existe una cantidad creciente de diferentes indicaciones conocidas para una Q10 disminuida y para proporcionar modificaciones significativas mediante la sustitución de Q10 en nivel sérico "terapéutico de Q10. Estas son, entre otras, insuficiencia cardíaca, migraña, acúfenos. También existen correlaciones entre niveles menores de Q10 y el cáncer, Q10 y el sistema inmunológico y las depresiones.

Los niveles de Q10 son diferentes en varios órganos y los niveles más altos se encuentran en las células musculares del miocardio. La Q10 disminuye al aumentar la edad. En general, se supone que la Q10 no es una vitamina, ya que el cuerpo es capaz de producir bastante Q10 mediante su propia síntesis. Sin embargo, aparentemente este no es el caso en muchas situaciones (p. ej., enfermedades crónicas), pero también en

"como probandos sanos conocidos", se pueden encontrar extensos niveles disminuidos de Q10, son una causa externa aparente. El valor estándar de Q10 es 0,8 – 1,15 mg/l, el intervalo indicado médico preventivo es > 1,4 ng/l, el área terapéutica es > 2,5 mg/l.

5 Carol Hutner ("Oxygen therapy for mitochondrial myopathy - Letter to the Editor", 10 January 2002 (2002-01-10), páginas 1-4) divulga un procedimiento terapéutico en el que un paciente con una enfermedad autoinmunitaria indiferenciada, pandisautonomía y una disfunción mitocondrial supuesta es tratado con oxígeno suplementario (100%).

10 Julie Koziol ("International Symposium on Hyperbaric Oxygen Therapy Cutting Edge Forums and ideas for Brain Injury", South Florida Hospital News and Healthcare Report , vol. 1, no. Issue 1 27 July 2004 (2004-07-27), páginas 1-2) divulga terapia hiperbárica con oxígeno (HBOT) en el tratamiento de pacientes con citocromo c reductasa mitocondrial. La terapia hiperbárica con oxígeno es un procedimiento de terapia conocido que describe el uso médico de oxígeno a un nivel y una presión mayor que la presión atmosférica.

15 DAVE, K. R. et al. ("Hyperbaric oxygen therapy protects against mitochondrial dysfunction and delays onset of motor neuron disease in Wobbler mice.", NEUROSCIENCE, vol. 120, no. 1, 4 August 2003 (2003-08-04), páginas 113-120) divulgan que la terapia hiperbárica con oxígeno aplicada a 2 atmósferas mejora la disfunción mitocondrial en la corteza motora y la médula espinal de ratones Wobbler.

20 **DESCRIPCION DE LA INVENCIÓN**

El objeto de la invención es proporcionar medios para medicar trastornos mitocondriales y para elevar la concentración de Q10 en el plasma de pacientes.

25 El objeto se resuelve proporcionando un gas terapéutico para inhalación de acuerdo con la reivindicación principal.

30 Por tanto, el objeto se resuelve proporcionando un gas terapéutico que comprende oxígeno para usar en la terapia con hipoxia, hipoxia intermitente, de trastornos mitocondriales o deficiencias de coenzima Q10 mediante inhalación y por un paciente que se ha identificado con una persona con un trastorno mitocondrial o una deficiencia de la coenzima Q10.

35 De acuerdo con la invención se prefiere el uso en el que la inhalación del gas terapéutico se realiza en al menos dos secciones.

Especialmente preferido es el uso de acuerdo con la presente invención en el que la concentración del oxígeno en el gas terapéutico tiene una cantidad diferente en las respectivas secciones.

40 Especialmente preferido es el uso de acuerdo con la presente invención en el que la concentración del oxígeno en el gas terapéutico es de aproximadamente 15% en volumen a aproximadamente 9% en volumen.

Especialmente preferido es el uso de acuerdo con la presente invención en el que la concentración del oxígeno en el gas terapéutico es de aproximadamente 20% en volumen a aproximadamente 55% en volumen.

45 De acuerdo con la presente invención, es especialmente preferido el uso en el que las respectivas secciones de inhalación duran desde 1 minuto hasta 60 minutos.

50 Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, es especialmente preferido el uso en el que el tiempo total de inhalación dura desde 10 minutos hasta 5 horas.

También se prefiere el uso en el que la presión parcial de oxígeno en el paciente se detecta durante la inhalación.

55 Excepcionalmente preferido es el uso en el que el trastorno mitocondrial o la deficiencia de Q10 que se va a tratar se asocia con: Insuficiencia cardíaca, arritmias, parada cardíaca, acúfenos, pérdida de audición aguda, epilepsia senil, degeneración macular relacionada con la edad, parodontitis, gingivitis, cáncer, tumor sólido, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDHA) autismo, trastorno de déficit de atención (TDA), parkinsonismo, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastornos olfatorios, migraña, dolor neuropático, prurito, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea, diálisis, aféresis, incontinencia, neurodermatitis, psoriasis, cicatrización de heridas, diabetes de tipo 2, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, esclerosis múltiple, alergia.

65 Un uso especialmente preferido de acuerdo con la presente invención es elevar o incrementar los niveles en plasma de la coenzima Q10 en un paciente.

En otras palabras, el objeto principal de la invención es proporcionar un procedimiento para el tratamiento de un paciente que tiene trastornos mitocondriales o deficiencias de la coenzima Q10 y procedimiento que consiste en administrar un gas terapéutico al paciente y que el gas terapéutico contiene diferentes niveles de oxígeno, formando un gas terapéutico hipóxico o hiperóxico que se administra al paciente en un régimen en el que el nivel se cambia de una sección a la otra de hipóxico a hiperóxico y de vuelta a hipóxico, y así sucesivamente.

La "terapia hiperoxia-hipoxia intermitente" (IHHT), como la denomina el inventor, es un nuevo procedimiento terapéutico que se puede usar para una amplia gama de enfermedades que se correlacionan con trastornos mitocondriales y/o deficiencias en la coenzima Q10.

En la técnica existen procedimientos conocidos como hipoxia intermitente ("Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanism To Clinical Applications"; Lei Xi and Tatiana V Serebrovskaja (Eds.) 2009 Nova Science Publishers Inc. New York). La principal diferencia con los procedimientos conocidos (Diving: Normoxia con Hipoxia e hipercapnia simultánea (elevación de los niveles de CO₂ en sangre); método de von Ardenne: Normoxia Hiperoxia, procedimiento con ozono (Normoxia-Ozono); denominado hipoxia hipobárica: Hipoxia con reducción simultánea de presión del aire para respirar) es que se usa un procedimiento de hipoxia normobárica (15 - 9% O₂) hiperoxia (30 - 55% O₂)

Adicionalmente, la hipoxia se describe en la técnica como un principio peligroso y el procedimiento se compara con la apnea obstructiva del sueño (OSA). Por el contrario, la OSA difiere de la IHHT en que los intervalos y la duración de las secciones de hipoxia están regulados.

Sorprendentemente se descubrió que la concentración de Q10 se eleva en la sangre de los pacientes, si los ciclos de inhalación de gases hipoxigénicos e hiperoxigénicos se siguen uno a otro. Por tanto, es ventajoso llevar a cabo estos ciclos varias veces sucesivamente uno después de otro y, de este modo, se forma una sesión y se repite la sesión completa en intervalos predefinidos.

Por primera vez se divulga un procedimiento no invasivo por el cual el nivel de Q10 del propio cuerpo se puede elevar significativamente sin intervenciones o medicaciones adicionales. Hasta ahora solo era posible elevar los niveles en plasma administrando Q10 por vía oral o parenteral a un paciente que necesite dicha medicación.

Usando ciclos de inhalación de gases hipoxigénicos e hiperoxigénicos, es posible elevar los niveles plasmáticos de Q10 en un paciente hasta el límite terapéutico de 2,5 mg/l sin ningún problema.

Dado que se cree que el nivel plasmático de coenzima Q10 está muy relacionado con muchas enfermedades del corazón, cerebro, ojos, pulmones, vejiga, riñones, piel, sistema nervioso, sentido de la audición y, también, con el dolor y el cáncer, es una gran ventaja elevar los niveles plasmáticos en un paciente sin la administración externa de la coenzima Q10. La producción del propio cuerpo de coenzima Q10 se estimula mediante la inhalación de gases hipoxigénicos e hiperoxigénicos.

Adicionalmente, se descubrió que mediante una terapia oral capaz con las denominadas "sustancias mitogénicas" (p. ej., ácido acetilsalicílico, vitaminas, ácido alfa lipónico, minerales, Zn, Mn, etc.), el efecto de la terapia oral con Q10 se puede amplificar claramente. En consecuencia, lo mismo se aplica a procedimiento de la invención de modo que la comedición con sustancias mitogénicas se puede llevar a cabo.

A partir de la descripción de la invención, es evidente que los niveles de oxígeno en los respectivos gases hipoxigénicos e hiperoxigénicos se pueden ajustar y optimizar fácilmente para una enfermedad determinada. Para un experto en la técnica, es posible optimizar dichos niveles usando las enseñanzas de la presente invención sin desviarse el alcance de las reivindicaciones que se proporcionan en el presente documento.

EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los ejemplos siguientes explican la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1:

Se seleccionó a 18 personas de ensayo y se concluyó el ensayo. Las personas de ensayo se aleatorizan tras una verificación inicial a un grupo control (N=8) y a un grupo de tratamiento (N=10).

En tres semanas, todas las personas de ensayo graduaron diez procedimientos de inhalación de 36 minutos en cada caso. Las personas pertenecientes al grupo control respiraron aire ambiental a través de un tubo de suministro de aire del aparato de respiración (tubo no conectado), el grupo de tratamiento respiró durante 6 minutos 12% en vol de O₂, después durante 3 minutos 44% en vol de O₂. Este ciclo se repitió tres veces, de forma que, en conjunto, se completaron cuatro ciclos, formando una sesión de inhalación de 36 minutos. El valor más bajo para pCO₂ se definió en un 80%.

Después de finalizar las diez unidades de tratamiento, todas las personas de ensayo se sometieron a examen de nuevo.

5 La inhalación se dispone usando un aparato de respiración habitual. Los aparatos análogos se conocen de la IHT. Dichos aparatos se modificaron en consecuencia, de modo que al lado de los gases hipoxigénicos también se puedan ventilar los gases hiperoxigénicos con un contenido en oxígeno de 30 – 55 % en volumen.

10 La monitorización de la presión parcial de oxígeno de la sangre de las persona de ensayo se realizó usando un equipo comercialmente disponible como se proporciona en, por ejemplo, el documento DE 92 08 590 U1.

Los resultados de los parámetros fisiológicos recogidos de las personas de ensayo se presentan en la Tabla 1.

15 Los valores de NPE (ácido 3-nitrofenilacético) y de citrulina se han medido en la orina, los valores para el MMS (ácido metilmalónico), la Q10 (coenzima Q10) y la actividad mitocondrial en la sangre de las personas de ensayo.

Tabla 1

Parámetro		Grupo control			Grupos de tratamiento			
		Media	SD	pTT	Media	SD	pTT	uTT
NPE	antes	7,52	11,70	0,37	10,09	15,17	0,244	
	después	29,05	71,17		33,11	46,57		
citrulina	antes	5,89	3,39	0,94	8,29	9,59	0,845	
	después	5,38	6,05		7,59	4,46		
MMS	antes	0,94	0,46	0,25	1,02	1,37	0,325	
	después	1,05	0,33		0,53	0,33		
Q10	antes	0,78	0,26	0,02	0,96	0,31	0,000	0,23
	después	0,91	0,31		1,37	0,35		0,02
Act. Mito	antes	86,28	12,41	0,16	84,74	6,59	0,004	0,77
	después	94,03	5,14		94,57	4,31		0,84

Análisis estadístico:

Media: Valor medio

20 SD: Desviación típica.

pTT: Prueba T pareada, 2 colas para varianza desigualmente de los grupos dentro de los grupos para los valores indicados antes/después del tratamiento.

uTT: Prueba T no pareada entre el grupo de tratamiento y el grupo control.

25 Ejemplo 2:

Un paciente que muestra trastornos sintomáticos causados por borreliosis crónica se trató 1 minuto con 13% en volumen de hipoxia y 9 minutos con 38% en volumen de hiperoxia en 6 ciclos que forman una sesión de una hora de duración.

30 Tras 10 sesiones se alcanzó una mejora significativa de la estructura de la piel y del aspecto de la piel. La mejora permaneció durante aproximadamente 3 meses.

REIVINDICACIONES

1. Gas terapéutico que comprende oxígeno para usar en la terapia con hipoxia-hiperoxia intermitente, de trastornos mitocondriales o deficiencias de coenzima Q10 mediante inhalación y por un paciente que se ha identificado como una persona con un trastorno mitocondrial o una deficiencia de la coenzima Q10.
2. Gas terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la inhalación del gas se realiza en al menos dos secciones.
3. Gas terapéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la concentración del oxígeno en el gas terapéutico tiene un nivel diferente en las respectivas secciones.
4. Gas terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la concentración del oxígeno en el gas terapéutico es de aproximadamente 15% en volumen a aproximadamente 9% en volumen.
5. Gas terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la concentración del oxígeno en el gas terapéutico es de aproximadamente 30% en volumen a aproximadamente 55% en volumen.
6. Gas terapéutico para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que las respectivas secciones de inhalación duran desde 1 minuto hasta 60 minutos.
7. Gas terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el tiempo total de inhalación dura de 10 minutos a 5 horas.
8. Gas terapéutico para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en el que la presión parcial de oxígeno en el paciente se mide durante la inhalación.
9. Gas terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el trastorno mitocondrial o la deficiencia de Q10 que se va a tratar está asociado con: insuficiencia cardíaca, arritmias, parada cardíaca, acúfenos, pérdida de audición aguda, ablepsia senil, degeneración macula relacionada con la edad, parodontitis, gingivitis, cáncer, tumor sólido, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDHA) autismo, trastorno de déficit de atención (TDA), parkinsonismo, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastornos olfatorios, migraña, dolor neuropático, prurito, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea, diálisis, aféresis, incontinencia, neurodermatitis, psoriasis, cicatrización de heridas, diabetes de tipo 2, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, esclerosis múltiple, alergia.
10. Gas terapéutico para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el incremento del nivel de coenzima Q10 en el plasma de un paciente.