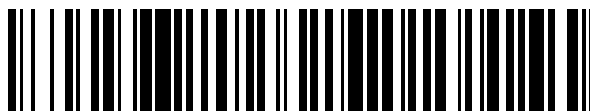


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 009**

51 Int. Cl.:

A61K 31/685 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)
A61K 35/54 (2015.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2010 E 10154498 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2322184**

54 Título: **Composiciones para aliviar los síntomas del síndrome premenstrual**

30 Prioridad:

27.10.2009 US 606975

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

31.10.2017

73 Titular/es:

**LIPOGEN LTD. (100.0%)
39 Yefe Nof St.
34371 Haifa, IL**

72 Inventor/es:

**RUTENBERG, DAVID y
PERRY FAIERWERGER, RINA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 640 009 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 para aliviar los síntomas del síndrome premenstrual

5 **CAMPO Y ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a composiciones para aliviar los síntomas asociados con el síndrome premenstrual (PMS).

10 The U.S. Department of Health and Human Services, Office on Women's Health, resume que el PMS es un grupo de síntomas unidos con el ciclo menstrual. Los síntomas de PMS ocurren en la semana o dos semanas antes de la menstruación. Los síntomas suelen desaparecer después de la menstruación. El síndrome premenstrual puede afectar a las mujeres con menstruación de cualquier edad, y es diferente para cada mujer. PMS puede ser sólo una molestia mensual, o puede ser tan grave que hace que sea difícil incluso pasar el día. Hasta el 80% de las mujeres
15 experimentan algunos síntomas de PMS. Las causas de PMS no son claras, y están vinculadas a cambios hormonales durante el ciclo menstrual. El estrés y los problemas emocionales no parecen causar PMS.

P.M. Kidd describe en "Omega-3 DHA and EPA for Cognition, Behavior, and Mood: Clinical Findings and Structural Functional Synergies with Cell Membrane Phospholipids," *Alternative Medicine Review*, Volume 12, Number 3, 2007,
20 una revisión sistemática que evalúa los efectos del consumo de aceite de pescado en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares adversos.

Sería deseable disponer de composiciones para aliviar los síntomas asociados con PMS.

25 **RESUMEN DE LA INVENCION**

Es el propósito de la presente invención proporcionar composiciones para aliviar síntomas asociados con PMS.

30 Las realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones para disminuir los síntomas de PMS, incluyendo fosfatidil-L-serina, ya sea obtenidas a partir de materia prima láctea (por ejemplo, lecitina de la leche) o producidas mediante una conversión enzimática utilizando fosfolipasa-D de materia prima lecitina (esto es, mezcla de fosfolípidos) seleccionada de lecitina vegetal (por ejemplo, lecitina de soja, lecitina de colza y lecitina de girasol) o lecitina de yema de huevo.

35 Las realizaciones de la presente invención proporcionan composiciones que incluyen fosfatidil-L-serina, o la sal de la misma, como un ingrediente efectivo, en el que la fosfatidil-L-serina tiene una cadena estructural de ácidos grasos derivada de al menos una materia prima lecitina (por ejemplo, lecitina de leche, lecitina vegetal o lecitina de yema de huevo).

40 Las realizaciones de la presente invención proporcionan métodos de tratamiento para PMS incluyendo administración intravenosa o administración oral de tales composiciones. Tales composiciones también pueden incluir otros excipientes (por ejemplo, fosfolípidos adicionales, lisofosfolípidos, azúcares y proteínas) para preparar cápsulas y gránulos con un manejo y una vida útil mejorados. Debido a la ausencia de cualquier problema de seguridad, tales composiciones se pueden mezclar en alimentos y bebidas diarias, en polvo o en forma líquida, o
45 como una sustancia hidrogenada para usar en la disminución de los síntomas de PMS.

La fosfatidil-L-serina del concentrado lácteo se vende libremente por empresas comerciales (por ejemplo, LACPRODAN® PL-20 de Arla Foods). Alternativamente, se proporciona en este documento la síntesis de fosfatidil-L-serina mediante una reacción enzimática de una materia prima lecitina con fosfolipasa-D como ejemplo de una
50 ruta de síntesis. Una materia prima lecitina (por ejemplo, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina) seleccionada de lecitina vegetal, lecitina de productos lácteos o lecitina de yema de huevo se somete al procedimiento de transfosfatidilación con fosfolipasa-D (por ejemplo, fosfolipasa-D vegetal, fosfolipasa-D de origen bacteriano y una combinación de fosfolipasa-D vegetal y enzima fosfolipasa-D de origen bacteriano) en presencia de L-serina y agua, sustituyendo así el grupo colina y el grupo etanolamina por el grupo serina para producir la fosfatidil-L-serina reordenada.
55

Cualquier lecitina vegetal comercialmente disponible, lecitina de productos lácteos o lecitina de yema de huevo se puede usar, sin limitación, como materia prima. La fosfolipasa-D, para su uso en el procedimiento de conversión enzimática, puede derivarse de verduras (por ejemplo, col y mani), bacterias (por ejemplo, actinomyces) o cualquier
60 combinación de las mismas que tengan actividad sobre lecitina, lecitina hidrogenada o lisolecitina en presencia de L-serina y agua para producir fosfatidil-L-serina o lisofosfatidilserina. Un procedimiento específico y detallado para dicha conversión enzimática es conocido en la técnica anterior (por ejemplo, Eibl, A. and Kovatchev, S., "Preparation of phospholipids analogs by phospholipase-D," *Methods in Enzymology*, Vol. 72, pp.632-639, 1981).

65 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona por primera vez una composición farmacéutica/nutricional para uso en el alivio de los síntomas asociados con el síndrome premenstrual (PMS),

incluyendo la composición farmacéutica/nutricional: (a) al menos 2% (p/p) fosfatidil-L-serina, o las sales de la misma, de una composición total, como ingrediente efectivo para aliviar al menos un síntoma de PMS seleccionado del grupo que consiste en: acné, inflamación de los senos, sensibilidad en los senos, cansancio, dificultad para dormir, malestar estomacal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, dolores de cabeza, dolores de cabeza, cambios en el apetito, antojos de alimentos, dolor en las articulaciones, y dolor muscular, en la que: (i) la fosfatidil-L-serina tiene una cadena estructural de ácidos grasos derivada de al menos una materia prima lecitina; y (ii) al menos una materia prima lecitina se selecciona del grupo que consiste en: una lecitina vegetal, una lecitina de yema de huevo, y una lecitina de productos lácteos.

Preferiblemente, (iii) la fosfatidil-L-serina se produce por reacción enzimática de al menos una materia prima lecitina con fosfolipasa-D; (iv) la lecitina vegetal se selecciona del grupo que consiste en: lecitina de soja, lecitina de girasol y lecitina de colza; y (vi) la fosfolipasa-D se selecciona del grupo que consiste en: fosfolipasa-D vegetal, fosfolipasa-D de origen bacteriano, y una combinación de fosfolipasa vegetal-D y fosfolipasa-D de la enzima de origen bacteriano.

Preferentemente, (iii) la cadena estructural de ácidos grasos es una cadena de ácidos grasos hidrogenados, saturados.

Preferentemente, la composición farmacéutica/nutricional incluye, además: (b) un excipiente farmacéutico.

Preferiblemente, la composición farmacéutica/nutricional incluye, además: (b) un excipiente nutricional.

Estas y otras realizaciones resultarán evidentes a partir de la descripción detallada y ejemplos que siguen.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

La presente invención se refiere a composiciones para aliviar síntomas asociados con PMS y métodos de tratamiento para PMS usando tales composiciones. Los principios y el funcionamiento de tales composiciones y métodos, de acuerdo con la presente invención, se pueden entender mejor con referencia a la descripción adjunta. Ejemplos de realización de la presente invención se detallan a continuación en los siguientes tres ejemplos de los procedimientos de síntesis utilizados para producir las composiciones.

Ejemplo 1-1

Usando lecitina de soja como materia prima, se produce la fosfatidil-L-serina mediante el siguiente procedimiento:

Lecitina de soja (50 g de Epikuron 135, Cargill, Texturizing Solutions Deutschland GmbH & Co. KG) y aceite de soja (10 g.) se colocaron en un recipiente de 300 ml., seguido de la adición de acetato de etilo (50 ml.) para la solubilización. Se adicionó una solución (20 ml) de 0.30 g/ml de L-serina disuelta en solución reguladora de fosfato de sodio 0.1 M, pH 7.0, a la solución resultante para una mezcla completa. Una solución de 500 U/ml de fosfolipasa-D procedente de la col se adicionó entonces a la solución de mezcla para la reacción a 25°C, durante 5 h, mientras se agita.

Con el fin de inactivar la enzima en la solución de reacción, el vial que contenía la solución de reacción se sumergió en agua caliente. Posteriormente, la solución de reacción se enfrió en hielo para separar la solución en dos capas, que luego se dejaron reposar durante 30 minutos. La capa superior se desechó entonces. La capa inferior restante se extrajo en cloroformo, que luego se secó a presión reducida.

Ejemplo 1-2

Utilizando la lecitina de yema de huevo (DS-PL95E, Doosan Corp., Venture BG Biotech BU, Corea) como sustrato, se produjeron fosfatidil-L-serina y ácido fosfatídico reordenados usando el método descrito en el ejemplo 1-1.

Ejemplo 2-1

La lecitina de soja (Epikuron 135, Cargill, Texturizing Solutions Deutschland GmbH & Co. KG) se procesó para hidrogenación. Usando la lecitina de soja hidrogenada como sustrato, se produjo fosfatidil-L-serina usando el método descrito en el ejemplo 1-1.

Ejemplo 2-2

La fosfatidil-L-serina derivada de lecitina de soja (1 g) producida en el ejemplo 1-1 se solubilizó en una solución de mezcla de n-hexano (15 g) y etanol (3 g). La adición de paladio al 10% de carbono (0.15 g) a la solución, se procesó la solución resultante para hidrogenación durante aproximadamente 5 horas, mientras se agita bajo las condiciones de temperatura ambiente y presión ambiental.

Ejemplo 3

El efecto de aliviar los síntomas de PMS vía administración oral se investigó en el siguiente experimento. La fosfatidil-L-serina fue preparada por Lipogen Products (9000) Ltd., mediante el procedimiento de reacción enzimática de un sustrato de lecitina de soja usando el método descrito en el ejemplo 1-1. Cinco mujeres voluntarias que normalmente sufren de síntomas de PMS recibieron 100 mg de fosfatidil-L-serina tres veces al día desde tres semanas antes de la menstruación mensual esperada hasta el comienzo de la menstruación. Los resultados se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. El efecto de aliviar los síntomas de PMS utilizando un tratamiento con fosfatidil-L-serina en un experimento de régimen de tratamiento inicial.

Edad del sujeto	Síntomas físicos del PMS con tratamiento	Síntomas del comportamiento de PMS con tratamiento	Síntomas acumulados de PMS con tratamiento
27	0	+	+
35	++	++	++
32	++	++	++
29	+	+	+
34	++	+	++

La escala de síntomas de PMS utilizada en la tabla 1 se basó en una evaluación por el sujeto. Ejemplos de los síntomas físicos del PMS incluyen acné, hinchazón y sensibilidad al pecho, sensación de cansancio, dificultad para dormir, malestar estomacal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, dolor de cabeza, dolor de espalda, cambios en el apetito, antojos de alimentos, y dolor articular y muscular. Los síntomas del comportamiento del PMS incluyen cualquier cambio que los sujetos observaron en el comportamiento cotidiano. Los resultados se correlacionan con la siguiente clasificación subjetiva: "0" = sin mejoría, "+" = ligera mejoría, y "++" = gran mejoría. Como se indica en la tabla 1, se observó una mejora significativa en los cinco participantes, independientemente de la edad.

Ejemplo 4

El efecto de aliviar los síntomas de PMS por vía oral se investigó adicionalmente en el siguiente experimento. La fosfatidil-L-serina fue preparada por Lipogen Products (9000) Ltd., mediante el procedimiento de reacción enzimática de un sustrato de lecitina de soja usando el método descrito en el ejemplo 1-1. Después de dos ciclos de menstruación después de la fecha de la menstruación del ensayo del ejemplo 3, las mismas cinco voluntarias que participaron en el ensayo descrito en el ejemplo 3, más arriba, informaron que después del cese del tratamiento sus síntomas usuales de PMS reaparecieron. Las cinco mujeres voluntarias siguientes recibieron entonces 100 mg de fosfatidil-L-serina tres veces al día desde tres semanas antes de la menstruación mensual esperada hasta el comienzo de la menstruación. Los resultados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. El efecto de aliviar los síntomas de PMS utilizando un tratamiento con fosfatidil-L-serina en un experimento de régimen de tratamiento secundario después del resurgimiento de los síntomas.

Edad del sujeto	Síntomas físicos del PMS con tratamiento	Síntomas del comportamiento de PMS con tratamiento	Síntomas acumulados de PMS con tratamiento
27	+	+	+
35	++	++	++
32	++	++	++
29	+	+	+
34	++	+	++

La escala de síntomas de PMS utilizada en la tabla 2 se basó en una evaluación por el sujeto. Ejemplos de los síntomas físicos del PMS incluyen acné, hinchazón y sensibilidad al pecho, sensación de cansancio, dificultad para dormir, malestar estomacal, distensión abdominal, estreñimiento, diarrea, dolor de espalda, cambios en el apetito, antojos de alimentos y dolor articular y muscular. Los síntomas del comportamiento del PMS incluyen cualquier cambio que los sujetos observaron en el comportamiento cotidiano. Los resultados se correlacionan con la siguiente clasificación subjetiva: "0" = sin mejoría, "+" = ligera mejoría, y "++" = gran mejoría. Como se indica en la tabla 2, se observó una mejora significativa en los cinco participantes, independientemente de la edad.

Como se ha descrito anteriormente, el tratamiento tiene un efecto prominente para aliviar los síntomas asociados con PMS usando composiciones que incluyen fosfatidil-L-serina como un ingrediente eficaz, ya sea a partir de una materia prima láctea (por ejemplo lecitina de leche), o producida por una conversión enzimática con fosfolipasa-D en presencia de L-serina y agua de al menos una materia prima lecitina seleccionada de lecitina vegetal (por ejemplo, lecitina de soja, lecitina de colza y lecitina de girasol) o lecitina de yema de huevo. El tratamiento se puede

administrar de forma continua y rápida sin dolor porque la fosfatidil-L-serina suministrada en las composiciones descritas anteriormente se ingiere libremente. Además, las composiciones de fosfatidil-L-serina para aliviar los síntomas de PMS se pueden producir a bajo coste y a gran escala utilizando el procedimiento de conversión enzimática.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica/nutricional para uso en el alivio de síntomas asociados con el síndrome premenstrual (PMS), comprendiendo la composición farmacéutica/nutricional:
- 10 (a) al menos 2% (p/p) de fosfatidil-L-serina, o las sales de la misma, de una composición total, como un ingrediente efectivo para aliviar al menos un síntoma de PMS seleccionado del grupo que consiste en: acné, inflamación de los senos, sensibilidad en los senos, cansancio, dificultad para dormir, malestar estomacal, distensión, abdominal, estreñimiento, diarrea, dolores de cabeza, dolores de cabeza, cambios en el apetito, antojos de alimentos, dolor en las articulaciones, y dolor muscular, en la que:
- 15 (i) dicha fosfatidil-L-serina tiene una cadena estructural de ácidos grasos derivada de al menos una materia prima lecitina; y
- (ii) dicha al menos una materia prima lecitina se selecciona del grupo que consiste en: una lecitina vegetal, una lecitina de yema de huevo y una lecitina de productos lácteos.
- 20 2. La composición farmacéutica/nutricional de la reivindicación 1, en la que:
- (iii) dicha fosfatidil-L-serina se produce por reacción enzimática de al menos una materia prima lecitina con fosfolipasa-D;
- 25 (iv) dicha lecitina vegetal se selecciona del grupo que consiste en: lecitina de soja, lecitina de girasol y lecitina de colza; y
- (v) dicha fosfolipasa-D se selecciona del grupo que consiste en: fosfolipasa-D vegetal, fosfolipasa-D de origen bacteriano, y una combinación de fosfolipasa vegetal-D y fosfolipasa-D de origen bacteriano.
- 30 3. La composición farmacéutica/nutricional de la reivindicación 1, en la que:
- (iii) dicha cadena estructural de ácidos grasos es una cadena de ácidos grasos hidrogenados, saturados.
- 35 4. La composición farmacéutica/nutricional de la reivindicación 1, comprendiendo además la composición farmacéutica/nutricional:
- (b) un excipiente farmacéutico.
- 40 5. La composición farmacéutica/nutricional de la reivindicación 1, comprendiendo además la composición farmacéutica/nutricional:
- (b) un excipiente nutricional.