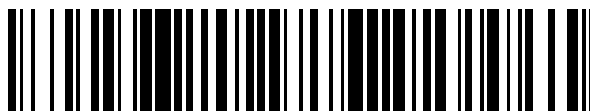


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 075**

51 Int. Cl.:

A61K 31/685 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61P 15/14 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/38 (2006.01)
A61K 36/48 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2013 PCT/EP2013/069466**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14063868**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2013 E 13774088 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2908828**

54 Título: **Composiciones galactogogas basadas en fosfatidilserina**

30 Prioridad:

22.10.2012 IT MI20121784

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

24.01.2018

73 Titular/es:

**VELLEJA RESEARCH SRL (100.0%)
Via Natta, 28
29010 Pontenure (PC), IT**

72 Inventor/es:

DI PIERRO, FRANCESCO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 651 075 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 galactogogas basadas en fosfatidilserina

La presente invención se refiere a composiciones galactogogas basadas en fosfatidilserina.

Técnica anterior

- 5 La leche materna es un alimento completo para los bebés tanto en términos cualitativos como de aporte energético. La cantidad de leche secretada diariamente varía en los diferentes periodos, y existe una cierta variabilidad individual entre las mujeres: de media, desde 200 g el 3^{er} día después del parto, aumentando gradualmente hasta 1.200-1.500 ml hacia el 6^o mes de lactancia, tras lo cual disminuye gradualmente.
- 10 El periodo de lactancia de las mujeres se corresponde con la actividad funcional de la mama: consecuentemente, comienza poco después del parto, y finaliza con el destete. Sin tener en consideración el periodo inicial (la etapa de producción del calostro), la fase productora de leche comienza aproximadamente 48 horas después del parto. Este retraso es debido a la glándula pituitaria, que en los primeros pocos días después del parto, todavía está bajo la influencia inhibitoria de las hormonas de la placenta acumuladas durante el embarazo, y por lo tanto es incapaz de producir prolactina. La lactogénesis no tiene lugar hasta el 3^{er}/4^o día después del parto.
- 15 La ausencia completa de secreción de leche (agalactia) es excepcional. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en primíparas, puede observarse una secreción particularmente baja en la primera semana después del parto (hipogalactia). La mujer que elimina menos de 280 g de leche en un periodo de 24 horas el 5^o día después del parto se clasifica como hipogaláctica (hipogalactia primaria). La hipogalactia secundaria aparece después de un periodo de secreción normal de leche.
- 20 La hipogalactia primaria, que era muy rara antes de los años 50, se ha hecho progresivamente más frecuente recientemente. La hipogalactia puede estar causada por un defecto en la secreción debido al retraso en la lactogénesis o por unas condiciones biológicas, neurohumorales o fisiológicas particulares, especialmente en las mujeres que van a trabajar, por trastornos locales o generales o por un estancamiento de la secreción (causado por una succión insuficiente o por un obstáculo para el vaciado).
- 25 En la hipogalactia se observó una reducción en el nivel sanguíneo de lactosa: en las mujeres con una secreción normal de leche, el nivel sanguíneo de lactosa varía entre 0,30 y 0,80 g por mil, mientras que en las mujeres que padecen hipogalactia está por debajo de 0,20 g por mil. El tratamiento de la hipogalactia se basa principalmente en la identificación y la eliminación del factor causante.
- 30 Algunos de los medicamentos propuestos actualmente para el tratamiento de la hipogalactia, tales como la metoclopramida, la sulpirida, la clorpromazina, la domperidona y la GH inducen efectos secundarios (efectos extrapiramidales y neurolépticos, aumentan el peso y la presión arterial) que limitan su eficacia. El uso de plantas o de extractos de las mismas conocidas a partir de la medicina tradicional (fenogreco, hipérico, malva, anís, cardo mariano y ruda cabruna) está sustancialmente desprovisto de efectos secundarios, pero todavía no están sustancialmente caracterizadas desde el punto de vista farmacológico.
- 35 La fosfatidilserina (PS) pertenece a la clase de los fosfolípidos, es decir, las moléculas que constituyen las membranas celulares. Además de la fosfatidilserina, que está presente en baja cantidad en los tejidos animales, algunos fosfolípidos incluyen ácido fosfatídico, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerofosfato, difosfatidilgliceroles y fosfatidilinositol.
- 40 Desde hace mucho se sabe que la PS tiene unos efectos favorables sobre la memoria y las facultades cognitivas (documento EP 148045). Diversos estudios confirman las propiedades de la fosfatidilserina en términos de restauración de la capacidad de memoria, especialmente si está asociada con el envejecimiento. La PS también se usa como un coadyuvante ergogénico en deportes, como un antidepresivo en neurología y como un sedante en la ansiedad.
- 45 El documento EP 965597 desvela que la actividad de varios fármacos puede ser mejorada si se combinan con sustancias que tienen afinidad por los fosfolípidos, particularmente por la fosfatidilserina.
- La actividad galactogénica de la silimarina se desvela en el documento EP 1774963. El documento US 2012/189734 desvela composiciones nutricionales útiles para mujeres en el periodo de lactancia que comprenden proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas y extractos vegetales.
- 50 Los documentos US 2007/160659 y US 2007/253941 desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden fosfatidilserina para su uso como complementos nutricionales.
- El documento US 2009/110674 desvela composiciones que incluyen, entre otros, fosfatidilserina y silimarina, útiles como un complemento antienvjecimiento y antioxidante para la salud.
- El documento CN101129763 desvela una composición para el tratamiento de la hipogalactia post parto que

comprende extractos vegetales tradicionales chinos.

El documento CN102578436 desvela composiciones de extractos vegetales para su uso como aditivo alimenticio para cerdas en el período perinatal, que favorecen la secreción de leche y permiten el crecimiento de unos lechones sanos.

5 **Descripción de la invención**

Ahora se ha averiguado que la fosfatidilserina (PS) ejerce una fuerte acción galactogoga, aumentando la producción de leche sin alterar la calidad de la leche. El sujeto de la invención es, por lo tanto, composiciones que contienen fosfatidilserina para uso en el tratamiento de la hipogalactia.

10 Las composiciones según la invención contienen el complejo de silimarina con fosfatidilserina con uno o más ingredientes seleccionados entre ruda cabruna, malva, hipérico, fenogreco y anís, preferentemente silimarina y/o ruda cabruna. La fosfatidilserina también se usa en forma de complejos de la misma con los constituyentes de los extractos de dichas plantas medicinales. La preparación de dichos extractos es conocida, y se desvela, por ejemplo, en el documento EP 209038. La PS se administra normalmente a unas dosis diarias de entre 20 y 500 mg, preferentemente de entre 20 y 250 mg, y más preferentemente de entre 20 y 100 mg, opcionalmente divididas en dos o tres administraciones al día. Las dosis de los demás ingredientes, si los hubiera, también varían en unos amplios límites, que se corresponden con las dosis de los mismos ingredientes usadas para diferentes indicaciones. Por ejemplo, la dosis de la silimarina puede variar entre 50 y 500 mg, en particular entre 100 y 200 mg.

20 La eficacia de la PS fue evaluada en ratas Wistar hembra (con un peso de 300 g \pm 35): la administración de 100 mg/kg/os/día produjo un aumento en el valor de la prolactina en plasma por encima del 25 %, mayor del que se obtiene mediante la administración de metoclopramida a la dosis de 2,2 mg/kg/ip/día. La administración de PS, de nuevo a la dosis de 100 mg/kg/os/día, también antagonizó el efecto anti-galactagogo obtenido mediante la administración de 1 mg/kg/ip/día de bromocriptina.

25 La acción galactogoga de la PS también fue confirmada en un ensayo clínico llevado a cabo con 2 grupos de 10 mujeres, que por razones éticas ya habían alcanzado el 4º mes de lactancia. El primer grupo se trató con 30 mg/día de PS durante 30 días consecutivos, y el segundo con un placebo.

Al final del ensayo se observó que la cantidad de leche producida por las mujeres del grupo tratado con PS era aproximadamente un 30 % mayor que la misma cifra (en t = 30) para el grupo con placebo (que aumentó en aproximadamente un 15 % en comparación con t = 0). Dichas modificaciones eran únicamente cuantitativas: los parámetros bioquímicos (agua, grasas, carbohidratos y proteínas) permanecieron invariables en ambos grupos.

30 Las composiciones según la invención pueden ser formuladas de una forma adecuada para su administración oral, y serán preparadas mediante los procedimientos convencionales bien conocidos en la tecnología farmacéutica, tales como los descritos en "Remington's Farmaceutical Handbook", Mack Publishing Co., N.Y., EE.UU., usando excipientes, diluyentes, agentes de relleno, agentes antiapelmazantes, saborizantes y edulcorantes aceptables para su uso final. Algunos ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen cápsulas, comprimidos, granulados, polvos, soluciones y suspensiones. La PS puede introducirse opcionalmente en alimentos funcionales adecuados.

Un ejemplo de una formulación en sobrecillos de dosis única se establece a continuación:

| | | |
|----|-----------------------|----------|
| | Fosfatidilserina | 28 mg |
| | Silimarina | 140 mg |
| | Ruda cabruna | 200 mg |
| 40 | Sacarosa refinada | 4.000 mg |
| | Ácido cítrico anhidro | 200 mg |
| | Éster de sacarosa | 30 mg |
| | Aroma de naranja | 200 mg |

45

REIVINDICACIONES

1. Fosfatidilserina para su uso en el tratamiento de la hipogalactia.
2. Composiciones que comprenden fosfatidilserina complejada con silimarina y uno o más ingredientes seleccionados entre ruda cabruna, malva, hipérico, fenogreco y anís.
- 5 3. Composiciones según la reivindicación 2, que comprenden ruda cabruna.