(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 774 969**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/231 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2014 PCT/KR2014/008229**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2015 WO15034247**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2014 E 14841734 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3042651**

(54) Título: **Composición que contiene el compuesto de monoacetil diacilglicerol como principio activo para prevenir o tratar la dermatitis atópica**

(30) Prioridad:

03.09.2013 KR 20130105752

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2020

(73) Titular/es:

ENZYCHEM LIFESCIENCES CORPORATION (50.0%)
KAIST-ICC F741, 193 Munji-ro, Yuseong-gu Daejon 305-732, KR y
KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE AND BIOTECHOLOGY (50.0%)

(72) Inventor/es:

KIM, JAE WHA;
OH, SEI-RYANG;
AHN, KYUNG SEOP;
KANG, HO BUM;
YOO, JAE MINE;
LEE, TAE-SUK;
KANG, JONGKOO;
KIM, HYE KYUNG;
YOOK, JIN SOO;
HAN, YONG-HAE y
SOHN, KI YOUNG

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 774 969 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

Composición que contiene el compuesto de monoacetil diacilglicerol como principio activo para prevenir o tratar la dermatitis atópica

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a una composición para uso en la prevención o tratamiento de la dermatitis atópica, en donde la composición es para administración oral y en donde la composición comprende un compuesto de monoacetil diacilglicerol de Fórmula 1. Este compuesto de monoacetil diacilglicerol reduce la secreción de IL-4 o la secreción de IgE.

[Antecedentes de la técnica]

La dermatitis atópica, una dermatitis prurítica recurrente crónica, ocurre comúnmente en grupos de bebés y niños y es una enfermedad acompañada de prurito, piel seca o eccema característico en los pacientes y sus familias. Los síntomas típicos de la dermatitis atópica aparecen en la mano, el cuero cabelludo, la cara, el cuello, los codos, las rodillas, y así sucesivamente. la piel se vuelve muy seca, la picazón y la inflamación aparecen en la piel, la piel se exfolia como las escamas y cuando el rascado en la piel es muy grave, aparece un fenómeno de liquenificación que hace arrugas profundas en la piel. La causa directa de la aparición de dermatitis atópica aún no se ha revelado claramente. Por lo tanto, los estudios para la dermatitis atópica se han realizado de forma continua. Para tratar esta dermatitis atópica, convencionalmente, se han propuesto materiales que incluyen ceramidas, ácido linoleico, aceite vegetal o aceite mineral, preparaciones de esteroides tales como hidrocortisona y materiales antibacterianos y antiinflamatorios de los mismos. Sin embargo, los esteroides pueden inhibir el crecimiento de la piel o causar efectos secundarios, lo que lleva a efectos adversos, y el peróxido de urea puede provocar una sobreestimulación de la piel. Los antibióticos tales como el antihistamínico, y así sucesivamente., pueden causar efectos secundarios de resistencia a las bacterias y fotosensibilidad y cuando los antibióticos se aplican a la piel durante un tiempo prolongado, existe la posibilidad de causar efectos secundarios de telangiectasia y/o el aumento del espesor o expansión del estrato córneo. Por otro lado, el ácido gamma-linolénico que se usa mucho en los últimos tiempos para aliviar la dermatitis atópica se oxida fácilmente. Por lo tanto, el ácido gamma-linoleico tiene no solo una baja estabilidad sino también una irritación de la piel relativamente fuerte, por lo que es difícil de aplicar en pieles sensibles.

El EC-18, como una especie de compuestos monoacetil diglicéridos, se separó o extrajo del asta de ciervo natural. Se sabe que el EC-18 aumenta la tasa de supervivencia de los animales en el experimento de modelo animal con sepsis usando ensayo de ligadura cecal, y no muestra toxicidad en el ensayo de toxicidad GLP (Good Laboratory Practice). Sin embargo, el efecto de los compuestos de monoacetil diacilglicerol que incluyen EC-18 no se conoce ni se describe en la dermatitis atópica. Por lo tanto, los presentes inventores pretendieron encontrar un compuesto derivado de productos naturales o un nuevo compuesto para la prevención o el tratamiento de la dermatitis atópica y descubrieron que el compuesto de monoacetil diacilglicerol inhibe la secreción de IL-4 e IgE y puede usarse para prevenir o tratar la dermatitis atópica.

Los documentos KR20100105346A y KR 2009 0132137 describen polvo de asta de ciervo para uso tópico sin purificación para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Cualquier referencia en la descripción de tratamientos o métodos de tratamiento se refiere a la composición de la presente invención para uso en un método de tratamiento.

[Descripción]

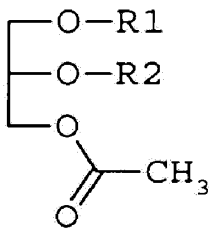
[Problema técnico]

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para prevenir, tratar o mejorar la dermatitis atópica. También se describe un método para prevenir o tratar la dermatitis atópica que comprende una etapa de administrar la composición farmacéutica a un sujeto que tiene la posibilidad de aparición de dermatitis atópica o que padece dermatitis atópica.

[Solución técnica]

En un ejemplo para lograr estos y otros objetos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de monoacetil diacilglicerol representado por la siguiente Fórmula 1 como principio activo para prevenir o tratar la dermatitis atópica.

[Fórmula 1]



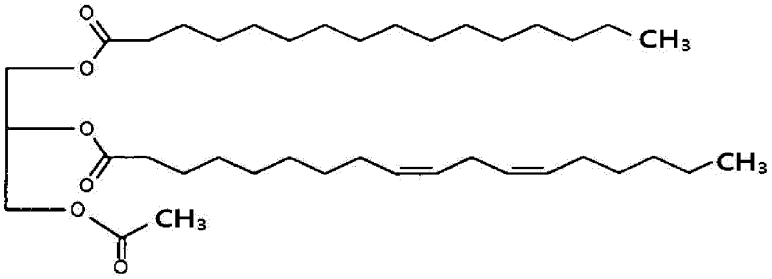
en donde R1 y R2 son independientemente un grupo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono.

En detalle, la composición farmacéutica para prevenir o tratar la dermatitis atópica según la presente invención incluye un compuesto de monoacetil diacilglicerol representado por la fórmula 1. En la presente invención, el término "compuesto de monoacetil diacilglicerol" significa derivados de glicerol que tienen un grupo acetilo y dos grupos acilo, y puede denominarse "monoacetil diacilglicerol (MADG)".

En el compuesto de monoacetil diacilglicerol de fórmula 1, R1 y R2 son independientemente un residuo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono. El residuo de ácido graso se refiere al resto acilo resultante de la formación de un enlace éster por reacción de un ácido graso y un alcohol. Ejemplos no limitativos de R1 y R2 incluyen, por lo tanto, palmitoilo, oleoilo, linoleoilo, linolenoilo, estearoilo, miristoilo, araquidonoilo, y así sucesivamente. Las combinaciones preferibles de R1 y R2 (R1/R2) incluyen oleoilo/palmitoilo, palmitoilo/oleoilo, palmitoilo/linoleoilo, palmitoilo/linolenoilo, palmitoilo/araquidonoilo, palmitoilo/estearoilo, palmitoilo/palmitoilo, oleoilo/estearoilo, linoleoilo/palmitoilo, linoleoilo estearoilo, estearoilo/linoleoilo, estearoilo/oleoilo, miristoilo/linoleoilo, miristoilo/oleoilo, y así sucesivamente. En actividad óptica, el compuesto de monoacetil diacilglicerol de fórmula 1 puede tener forma (R), forma (S) o una mezcla racémica, y puede incluir sus estereoisómeros.

En una realización, el compuesto de monoacetil diacilglicerol es un compuesto de la siguiente Fórmula 2.

[Fórmula 2]



El compuesto de Fórmula 2 es 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol (PLAG), a veces denominado "EC-18" en esta especificación. R1 y R2 del compuesto de Fórmula 2 son palmitoilo y linoleoilo, respectivamente.

Los compuestos de monoacetil diacilglicerol pueden separarse y extraerse del asta de ciervo natural o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos (patentes coreanas registradas n.º 10-0789323) Más específicamente, el asta de los ciervos se extrae con hexano, seguido de la extracción del residuo con cloroformo y la eliminación del cloroformo para proporcionar extractos de cloroformo. El volumen de los disolventes para esta extracción es suficiente para sumergir el asta de los ciervos. En general, se usan aproximadamente 4-5 litros de hexano y/o cloroformo por 1 kg de asta de ciervo, pero sin limitarse a los mismos. Los extractos obtenidos por este método se fraccionan y purifican adicionalmente usando una serie de cromatografía en columna de gel de sílice y un método de TLC para obtener el compuesto de monoacetil diacilglicerol para la presente invención. Se selecciona un disolvente para la extracción entre cloroformo/metanol, hexano/acetato de etilo/ácido acético, pero sin limitarse a los mismos.

Un método químico sintético para la preparación de compuestos de monoacetil diacilglicerol se muestra en las patentes coreanas registradas n.º 10-0789323. Específicamente, el método comprende (a) una etapa de preparar 1-R1-3-grupo de protección-glicerol mediante la adición de un grupo protector en la posición 3 de 1-R1-glicerol; (b) una etapa de preparar 1-R1-2-R2-3-grupo protector-glicerol mediante la introducción de R2 en la posición 2 del grupo protector 1-R1-2-R2-3-glicerol; y (c) una etapa de preparar del compuesto de monoacetil diacilglicerol deseado mediante la realización de una reacción de desprotección y la reacción de acetilación del grupo protector 1-R1-2-R2-3 -glicerol al mismo tiempo. El compuesto de monoacetil diacilglicerol puede purificarse adicionalmente si es necesario. Alternativamente, los compuestos de monoacetil diacilglicerol se pueden preparar por descomposición ácida de

fosfatidilcolina (acetolisis) pero sin limitarse a los mismos. Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (1) también están dentro del alcance de la invención.

En la presente invención, se muestra que los compuestos de monoacetil diacilglicerol son capaces de reducir la secreción de IL-4 e IgE y, por lo tanto, los compuestos de monoacetil diacilglicerol pueden usarse eficazmente para la prevención o el tratamiento de la dermatitis atópica.

En la presente invención, el término "prevención" significa cualquier actividad para suprimir o retrasar la aparición de dermatitis atópica mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención y "tratamiento" significa cualquier acción para mejorar los síntomas causados por la dermatitis atópica o para cambiar los síntomas por dermatitis atópica a estados más beneficiosos. En la presente invención, el término "dermatitis atópica" es una enfermedad cutánea inflamatoria recurrente crónica y se refiere a una enfermedad acompañada de prurito (picazón), piel seca y eccema característicos. En las lesiones agudas de dermatitis atópica, un aumento significativo en la inmunoglobulina E (IgE) en suero aparece como una característica de la dermatitis atópica. Además de esto, sometidos a la evaluación sensorial de los cambios patológicos de la lesión del tejido y la lesión de dermatitis, se determina el diagnóstico y la gravedad de la dermatitis atópica. Aunque la causa exacta de la dermatitis atópica aún no se ha entendido completamente, se ha informado que los mecanismos inmunológicos y no inmunológicos con predisposición genética están involucrados en la dermatitis atópica. La dermatitis atópica extrínseca, la mayoría de la dermatitis atópica, es causada por mecanismos inmunes asociados con la IgE. Hay muchos informes de que la respuesta inmune retardada debido a células T anormales en lugar de una respuesta inmune de tipo inmediato a un alergeno específico está involucrada en la dermatitis atópica extrínseca. Además, recientemente, se informó que las citocinas relacionadas con Th2, tales como la IL-4, que induce la producción de IgE a partir de las células B, son la causa de la atopia (JS Kang et al., Inhibition of atopic dermatitis by topical application of silymarin in NC/Nga mice. Int. Immunopharm. (2008) 8:1475-1480). La figura 1 es una vista esquemática para explicar la causa de la atopia. La figura 1 muestra que las células Th1 (T_H1) y Th2 (T_H2) juegan un papel crucial en el mantenimiento del equilibrio en la respuesta inmune y cuando la expresión Th1 y Th2 pierde su equilibrio, puede ocurrir la atopia.

Los ejemplos de la presente invención confirmaron que los animales modelo de dermatitis atópica inducidos mediante la aplicación del compuesto DNCB (1-cloro-2,4-dinitrobenceno), los grupos experimentales tratados con el EC-18, en comparación con el grupo no tratado (grupo de tratamiento con aceite de oliva), mostraron que los niveles de IL-4 e IgE disminuyeron significativamente (Ejemplos 1 y 2). Esto muestra que los compuestos de monoacetil diacilglicerol son efectivos en el tratamiento de la dermatitis atópica.

La composición farmacéutica que contiene compuestos de monoacetil diacilglicerol de la presente invención puede incluir adicionalmente vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables convencionales. La cantidad de compuestos de monoacetil diacilglicerol en la composición farmacéutica puede variar ampliamente sin limitación específica, y es específicamente del 0,0001 al 100,0% en peso, preferiblemente del 0,001 al 50% en peso, más preferiblemente del 0,01 al 20% en peso con respecto a la cantidad total de la composición.

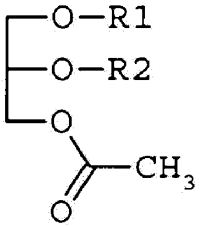
La composición farmacéutica puede formularse en diversas formas para administración oral o no oral, por ejemplo, una seleccionada de un grupo que consiste en comprimido, bolo, polvo, gránulo, cápsula tal como cápsula de gelatina dura o blanda, emulsión, suspensión, jarabe, concentrado emulsionable, disolución acuosa esterilizada, disolución no acuosa, formulación liofilizada, supositorio, y así sucesivamente. Al formular la composición, se pueden usar excipientes o diluyentes convencionales tales como carga, agente de expansión, aglutinante, agente humectante, agente desintegrante y tensioactivo. La formulación sólida para administración oral incluye comprimido, bolo, polvo, gránulo, cápsula, y así sucesivamente, y la formulación sólida se puede preparar mezclando uno o más de los componentes activos y al menos un excipiente como almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, gelatina, y así sucesivamente. Además del excipiente, también se puede usar un lubricante como el estearato de magnesio y el talco. La formulación líquida para administración oral incluye emulsión, suspensión, jarabe, y así sucesivamente, y puede incluir diluyentes convencionales tales como agua y parafina líquida o puede incluir varios tales como agente humectante, agente edulcorante, agente aromatizante y agente conservante. La formulación para administración no oral, que no está dentro del alcance de las reivindicaciones, incluye disolución acuosa esterilizada, disolución no acuosa, formulación liofilizada, supositorio, y así sucesivamente, y el disolvente para dicha disolución puede incluir propilenglicol, polietileno glicol, aceite vegetal como el aceite de oliva y éster para inyección con jeringas tal como el oleato de etilo. Los materiales de base del supositorio pueden incluir witepsol, macrogol, Tween 61, manteca de cacao, laurina y glicerogelatina.

La composición de la presente invención puede administrarse en una cantidad farmacéuticamente efectiva. El término "cantidad farmacéuticamente efectiva" se usa para referirse a una cantidad que es suficiente para lograr un resultado deseado en un tratamiento médico. La "cantidad farmacéuticamente efectiva" se puede determinar según el tipo, edad y sexo de un sujeto, gravedad y tipo de enfermedad, actividad del fármaco, sensibilidad al fármaco, tiempo de administración, período y vía, tasa de excreción y otros criterios bien conocidos. en el campo de la medicina. La composición de la presente invención puede administrarse sola o con otras medicinas secuencial o simultáneamente, o administrarse una o varias veces. Teniendo en cuenta todos los factores anteriores, es importante dosificar la cantidad que puede lograr el efecto máximo con la cantidad mínima sin efectos secundarios, que pueden determinar fácilmente los expertos en la técnica. La cantidad preferible de la composición de la presente invención se puede variar según la condición y el peso del paciente, la gravedad de la enfermedad, el tipo de formulación del fármaco, la vía de

administración y el período del fármaco. La cantidad total apropiada de administración por 1 día puede ser determinada por un médico con antecedentes médicos relacionados, y generalmente de 0,001 a 1000 mg/kg, preferiblemente de 0,05 a 200 mg/kg, más preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg una o varias veces dividido en 1 día. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede administrarse no solo a seres humanos sino también a animales no humanos (específicamente mamíferos) tales como mono, perro, gato, conejo, conejillo de indias, rata, ratón, vaca, oveja, cerdo, cabra , y así sucesivamente.

Como otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un alimento funcional saludable para prevenir o mejorar la dermatitis atópica que comprende derivados de monoacetil diacilglicerol de Fórmula 1 como componente(s) activo(s),

[Fórmula 1]



en donde R1 y R2 son independientemente un grupo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono, pero sin limitarse a los mismos.

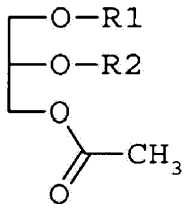
Para prevenir o mejorar la dermatitis atópica, los derivados de monoacetil diacilglicerol de la presente invención pueden incluirse en el alimento funcional saludable. Los compuestos de monoacetil diacilglicerol, dermatitis atópica, se explicaron previamente en detalle. El término "mejorar" significa cada cambio que reduce o cambia ventajosamente los síntomas en un sujeto que tiene o sospecha de tener dermatitis atópica.

Cuando la composición de la presente invención se incluye en el alimento funcional saludable, la composición se puede incluir sola o con otro componente activo. La cantidad de los compuestos de la presente invención en el alimento funcional saludable puede determinarse según el uso pretendido del alimento funcional saludable. Generalmente, cuando se prepara un alimento o bebida funcional saludable, la composición de la presente invención se puede incluir en una cantidad de menos de 15 partes en peso, preferiblemente menos de 10 partes en peso. En caso de administración a largo plazo para mantener la salud, se puede reducir la cantidad de la composición. Sin embargo, dado que el componente activo no causa ningún efecto adverso, la cantidad de la composición puede aumentarse en más de la cantidad mencionada anteriormente. El alimento funcional saludable que incluye la composición de la presente invención puede ser cualquier alimento o bebida convencional. Ejemplos específicos de la comida incluyen carne, salchichas, pan, chocolate, dulces, bocadillos, galletas, pizza, ramen, fideos, chicle, helado, productos lácteos, sopas, bebidas, té, refrescos, bebidas alcohólicas, complejos vitamínicos, y así sucesivamente. Si es necesario, el alimento de la presente invención también puede incluir alimento para un animal.

Cuando el alimento funcional saludable es un bebida, el bebida puede incluir edulcorante convencional, agente aromatizante, carbohidrato natural, y así sucesivamente. Los ejemplos de carbohidratos naturales incluyen monosacáridos como glucosa y fructosa, disacáridos como maltosa y sacarosa, polisacáridos tales como dextrina y ciclodextrina y alcohol de azúcar como xilitol, sorbitol y eritritol. La cantidad preferible de carbohidrato natural puede ser de aproximadamente 0,01 a 0,04 g, más preferiblemente de aproximadamente 0,02 a 0,03 g con respecto a 100 ml de la bebida de la presente invención. Ejemplos del edulcorante incluyen edulcorantes naturales como el extracto de taumatina y stevia y edulcorantes artificiales como la sacarina y el aspartamo. El alimento funcional saludable de la presente invención puede incluir además un suplemento nutricional, vitamina, electrolito, agente saborizante, agente colorante, ácido péctico y su sal, ácido algínico y su sal, ácido orgánico, coloide protector, espesante, ajustador de pH, estabilizador, conservante, glicerina, alcohol, zumo, y así sucesivamente.

Las composiciones cuasi-fármacéuticas para prevenir o mejorar la dermatitis atópica pueden comprender derivados de monoacetil diacilglicerol de Fórmula 1 como componente(s) activo(s).

[Fórmula 1]



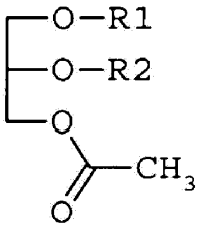
en donde R1 y R2 son independientemente un grupo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono, pero sin limitarse a los mismos.

Para prevenir o mejorar la dermatitis atópica, los derivados de monoacetil diacilglicerol pueden incluirse en las composiciones cuasi-farmacéuticas. Los compuestos de monoacetil diacilglicerol, dermatitis atópica, se explicaron previamente en detalle.

El término "cuasi-fármacos" significa un producto que se encuentra dentro de cualquiera de los siguientes: (a) Fibras, productos de caucho o productos similares utilizados con el propósito de tratar, aliviar o prevenir enfermedades humanas o animales; (b) Productos no aparatos, no maquinaria o similares que tienen influencias insignificantes o que no actúan directamente sobre los cuerpos humanos; y (c) Preparaciones usadas para esterilización, insecticida y propósitos similares a los mismos para prevenir enfermedades transmisibles. Sin embargo, el término "cuasi-fármacos" no incluye (a) productos utilizados con fines de diagnóstico, atención médica, alivio, tratamiento o prevención de enfermedades de seres humanos o animales, excluyendo aparatos, maquinaria y equipo; o (b) productos, que no sean aparatos, maquinaria o equipo, utilizados con el fin de ejercer efectos farmacológicos sobre la estructura o funciones de seres humanos o animales. Los cuasi-fármacos incluyen las preparaciones externas para la piel y productos de cuidado personal. La composición de cuasi-fármacos para prevenir o mejorar la dermatitis atópica puede consistir en monoacetil diacilgliceroles solos o sustancialmente puros, o puede incluir el monoacetil diacilglicerol y otros principios convencionales de cuasi-fármacos. La cantidad de monoacetil diacilglicerol en la composición cuasi-fármaco se puede determinar adecuadamente según el uso previsto. Las preparaciones externas para la piel a las que se puede añadir el compuesto incluyen, por ejemplo, ungüentos, lociones, agentes de pulverización, parches, cremas, polvos, suspensiones y geles, pero no se limitan a los mismos.

Las composiciones cosméticas para prevenir o mejorar la dermatitis atópica pueden comprender derivados de monoacetil diacilglicerol de Fórmula 1 como componente(s) activo(s),

[Fórmula 1]



en donde R1 y R2 son independientemente un grupo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono, pero sin limitarse a los mismos.

Para prevenir o mejorar la dermatitis atópica, los derivados de monoacetil diacilglicerol Fórmula 1 pueden incluirse en las composiciones cosméticas. Los compuestos de monoacetil diacilglicerol, dermatitis atópica, se explicaron previamente en detalle. Las composiciones cosméticas para prevenir o mejorar la dermatitis atópica incluyen compuestos de monoacetil diacilglicerol de 0,001 a 50% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 20% en peso, lo más preferiblemente de 0,1 a 10% en peso, con respecto al peso total de la composición, pero no está limitado a los mismos.

Además, la composición cosmética puede incluir, sin limitación, los componentes típicamente permitidos además del principio activo, por ejemplo, adyuvantes convencionales tales como antioxidantes, estabilizantes, solubilizantes, vitaminas, pigmentos y perfumes, y vehículos.

Las composiciones cosméticas pueden formularse en varias formas, por ejemplo, disolución, ungüentos tópicos, cremas, espumas, lociones nutricionales, longevidad suavizante, paquete, yuyeonsu, loción, base de maquillaje, esencia, jabón, tasa de limpieza líquida y baño, crema de protección solar, aceite solar, suspensiones, emulsiones, pastas, geles, lociones, polvos, jabones, limpiadores que contienen tensioactivos, aceite, base en polvo, base en emulsión, base de cera, parche y aerosol, pero sin limitarse a los mismos. Además, la composición cosmética puede incluir uno o más vehículos cosméticamente aceptables que se formulan con la composición cosmética química general de la piel adicionalmente, por ejemplo, aceite, agua, tensioactivos, humectantes, alcoholes inferiores, espesantes, agentes quelantes, colorantes, conservantes, fragancias, pero sin limitarse a los mismos.

El vehículo cosméticamente aceptable químicamente contenido en la composición cosmética varía con la formulación de la misma.

Si la formulación es un ungüento, pasta, crema o gel, se puede usar como un componente vehículo, aceites animales, aceites vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, sílice, talco, óxido de zinc o una mezcla de los mismos. Si la formulación es en polvo o en aerosol, como componente vehículo, se puede usar lactosa, talco, sílice, hidróxido de aluminio, cámara de calcio Kate, polvo de poliamida o

mezclas de los mismos. En particular, en el caso de una formulación en aerosol, puede incluirse adicionalmente un propulsor tal como clorofluorocarbono, propano/butano o dimetiléter. Cuando la formulación es una disolución o emulsión, se usa un disolvente, un solubilizante o un agente emulsionante como el componente vehículo, por ejemplo, se puede usar agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-propilenglicol, y aceite de butilglicol. En particular, se puede usar aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de colza de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, éster alifático de glicerol, éster de ácido graso de polietileno o éster de ácido graso de sorbitán de glicol. En el caso de la formulación de una suspensión, como componentes vehículo, se pueden usar diluyentes líquidos tales como agua, etanol o propilenglicol, alcoholes de isoestearilo etoxilado, agentes de suspensión tales como ésteres de polioxietilen sorbitol y ésteres de polioxietilensorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar o tragacanto, etc. En el caso de la formulación de jabón, como componente vehículo, se pueden usar las sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sal de hemiéster de ácido graso, hidrolizados de proteínas de ácido graso, isetionatos, derivados de lanolina, alcohol graso, aceite vegetal, glicerol, azúcar y similares. Si la formulación es una limpieza que contiene un agente tensioactivo, como componente vehículo, se pueden usar sulfato de alcohol alifático, sulfato de éter de alcohol alifático, monoéster de sulfosuccinato, isetionato, derivados de imidazolinio, tauratos de metilo, sarcosito, amida de ácido graso, sulfato de éter de amida, alquil amido betaína, alcohol alifático, glicérido de ácido graso, dietanolamida de ácido graso, aceites vegetales, derivados de lanolina o ésteres de ácido graso de glicerol etoxilado, y similares.

Como otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar la dermatitis atópica que comprende una etapa de administrar la composición farmacéutica a un sujeto que se sospecha que tiene dermatitis atópica.

El "sujeto que se sospecha que tiene dermatitis atópica" incluye no solo un animal que incluye el ser humano, que tiene dermatitis atópica, sino que potencialmente tiene dermatitis atópica. El sujeto que se sospecha de dermatitis atópica puede tratarse eficazmente administrando la composición farmacéutica que contiene la composición o la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención. La dermatitis atópica se explicó previamente en detalle. El término "administrar" significa introducir la composición farmacéutica de la presente invención en el sujeto que se sospecha que tiene dermatitis atópica por cualquier medio. La vía de administración puede ser cualquier vía tal como oral o no oral. Más específicamente, puede administrarse en un modo de administración transdérmico a través de la aplicación tópica, etc., pero sin limitarse a la misma.

El método para tratar el cáncer de sangre, que no está comprendido en las reivindicaciones, comprende una etapa de administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de monoacetil diacilglicerol de fórmula I a un paciente que lo necesite. Un médico puede determinar una cantidad total apropiada de administración por 1 día, y generalmente es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 200 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg. La cantidad de administración total por día se puede administrar una vez al día o se puede administrar en dosis divididas varias veces al día. Sin embargo, la cantidad terapéuticamente efectiva específica del monoacetil diacilglicerol administrado a un paciente en particular se puede variar dependiendo del tipo y grado de respuesta que se logrará en el tratamiento, la composición específica, incluso si se incluye otro agente en la composición, la edad del paciente, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, la proporción de composición, período de tratamiento, otros fármacos usados juntos en el tratamiento y una variedad de factores bien conocidos en el campo médico.

[Efecto de la invención]

Los compuestos de monoacetil diacilglicerol de la invención son excelentes en el efecto de inhibir la expresión de IL-4 e IgE, superando así los efectos secundarios del remedio usado actualmente para la dermatitis atópica, sin tener toxicidad y un excelente efecto de tratamiento para que los compuestos de monoacetil diacilglicerol puedan usarse de manera útil para la prevención, tratamiento y mejora de la dermatitis atópica.

[Breve descripción de los dibujos]

La figura 1 es una vista esquemática para explicar las causas del atópico.

La figura 2 es un diagrama que muestra el nivel de expresión de IL-4 durante hasta dos semanas después del tratamiento de EC-18 en ratones.

La figura 3 es un diagrama que muestra el nivel de expresión de IgE durante hasta dos semanas después del tratamiento de EC-18 en ratones.

La figura 4 es una fotografía que muestra el grado de enfermedad atópica durante 3 semanas en ratones del grupo de administración de EC-18 y los ratones del grupo de administración de aceite de oliva (grupo de control).

La figura 5 es un gráfico que muestra el nivel de expresión de citocina Th2 (IL-4) cuando se administró EC-18 a sujetos normales durante 4 semanas.

La figura 6 es un gráfico que muestra el nivel de expresión de citocina Th1 (IFN-γ) cuando se administró EC-18 a sujetos normales durante 4 semanas.

La figura 7 es una fotografía del cambio de los síntomas atópicos después de que se administró EC-18 a un paciente que tenía un síntoma atópico fuerte.

La figura 8 es una fotografía del cambio de los síntomas atópicos después de que se administró EC-18 a un paciente que tenía un síntoma atópico débil.

[Descripción detallada de la invención]

Se hará una descripción más detallada de la invención haciendo referencia a los dibujos adjuntos, que están destinados a una mejor comprensión de la presente invención y no limitarán la presente invención. De aquí en adelante, a menos que se indique lo contrario, las relaciones y los porcentajes son en peso.

Ejemplo: Inducción de dermatitis atópica por aplicación de DNCB

El DNCB (1-cloro-2,4-dinitrobenceno, Sigma Aldrich) se diluyó al 0,2% por el disolvente en el que se mezclaron aceite de oliva y acetona en una proporción de 1:4. Se aplicaron 200 µl de DNCB diluido en la parte posterior de cada ratón Balb/c de 7 semanas de edad cuyos pelos en la parte posterior se eliminaron. Durante la primera semana, la aplicación se realizó siete veces seguidas, y desde la segunda semana, la aplicación se realizó cada dos días para inducir atopia.

Ejemplo experimental 1: Efecto de inhibición de la expresión de IL-4 por EC-18

Una mezcla de EC-18 y aceite de oliva se administró por vía oral al ratón 7 veces durante la primera semana por 100 µℓ cada vez en dosis de 2 mg/rata, y después de eso, durante 11 veces, se administró por vía oral por 100 µℓ cada vez en dosis de 1 mg/rata, es decir, la mezcla se administró por vía oral totalmente 18 veces. Para la medición de IL-4, se recogió sangre de las venas debajo de los ojos de ratones tratados, a través del método de sangre ocular (sangrado ocular). Se recogieron muestras de sangre antes de la administración, una semana después de la administración, 2 semanas después de la administración, 3 semanas después de la administración, un total de cuatro veces, usando una pipeta Pasteur (pipeta Pasteur, Hilgenberg). Después de recoger la sangre de aproximadamente 350 µℓ en el tubo EP, la sangre se centrifugó para separar solo el suero y la IL-4 presente en el suero se analizó mediante el método ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas). El anticuerpo de captura IL-4 de ratón (BD bioscience) se diluyó con PBS 1X a 2 µg/mℓ, se dispensó a cada una de las placas de 96 pocillos (Thermo) para el ELISA IL-4 de ratón por 200 µℓ, y después se recubrió durante la noche y se lavó con un tampón de lavado en el que el 0,05% de Tween 20 se diluyó en PBS 1X. Después de lavar tres veces, se dispensó 1% de BSA a cada pocillo por 200 µℓ y el tampón de bloqueo se colocó durante 1 hora a temperatura ambiente (RT), y el lavado se realizó tres veces en las mismas condiciones. Posteriormente, el suero obtenido de los ratones fue dispensado a cada pocillo por 100 µℓ, y los pocillos se colocaron para reacción a temperatura ambiente durante 2 horas después de la dispensación, y después se lavaron cinco veces en las mismas condiciones. Después del lavado, el anticuerpo de detección (1:500) conjugado-HRP (1:250) diluido con BSA al 1% se dispensó a cada pocillo por 100 µℓ y después se colocó para reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavado de siete veces, se dispensó una disolución de sustrato de 100 µℓ a cada pocillo, y se observó el evolución del color en un estado donde la luz está bloqueada. Cuando se completa el evolución del color, la disolución de parada (H_2SO_4 2N + DW) fue dispensada por 100 µℓ, y la cantidad de evolución del color a una longitud de onda de 450 nm se midió en ELISA Reader. Como resultado, se compararon los niveles de IL-4 (el promedio del valor medido 4 veces) en una semana después de la administración y dos semanas después de la administración, el nivel de IL-4 se redujo en aproximadamente un 50%v en el grupo de control administrado con aceite de oliva, por otro lado, el nivel de IL-4 se redujo en un 80% en el grupo de ensayo de la administración de EC-18. Es decir, se confirmó que el IL-4 producido por la inducción atópica se redujo rápidamente mediante la administración de EC-18 (Figura 2).

Ejemplo experimental 2: Efecto inhibidor de la expresión de IgE por EC-18

Usando el suero separado de la sangre de ratón, se midieron los niveles de expresión de IgE en el método ELISA como se muestra en el Ejemplo Experimental 1. En ELISA de IgE para el ratón, el anticuerpo de captura de IgE (BD bioscience) se diluyó con 1X PBS a 2 µg/mℓ, se dispensó a cada placa de 96 pocillos (Thermo) por 200 µℓ, se recubrió durante 12 horas, se lavó con un tampón de lavado en el que el 0,05% de Tween 20 se diluyó en PBS 1X. Después de lavar tres veces, se dispensó 1% de BSA a cada pocillo por 200 µℓ y el tampón de bloqueo se colocó durante 1 hora a temperatura ambiente (RT), y después se realizó el lavado final. Después, el suero obtenido de los ratones se dispensó a cada pocillo por 100 µℓ, y los pocillos se colocaron para reacción a temperatura ambiente durante 1 hora después de la dispensación, y la IgE sin reaccionar se lavó en las mismas condiciones. Después del lavado, el anticuerpo de detección (BD bioscience) se diluyó con BSA al 1% para ser 2 µg/mℓ y se dispensó a cada pocillo por 100 µℓ y después se colocó para reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de seis veces de lavado, la estreptoavidina-HRP (Thermo) se mezcló en BSA al 1% en una proporción de 1:10000 para ser dispensada por 100 µℓ para añadir el sustrato a la IgE reaccionante. Después de la incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, el lavado se realizó 6 veces, se dispensó una disolución de sustrato a cada pocillo, y se observó el evolución del color en un estado donde la luz está bloqueada. Cuando se completa el evolución del color, la disolución de parada (H_2SO_4 2N + DW) se dispensó por 50 µℓ, y se midió la cantidad de evolución del color a una longitud de onda de 450 nm.

Como resultado, al comparar los niveles de IgE en una semana después de la administración y dos semanas después de la administración, en el grupo de control administrado solo con aceite de oliva, el nivel de IgE se redujo en aproximadamente 22%, por otro lado, en el grupo de ensayo la administración de EC-18, el nivel de IgE se redujo en aproximadamente 50% (Figura 3).

Ejemplo experimental 3: Inspección visual sobre el efecto de mejora de bv EC-18 atópico

Los modelos de enfermedades atópicas comúnmente utilizados en el laboratorio son una técnica que induce hipersensibilidad de contacto (CHS) por sensibilización a DNCB (1-cloro-2,4-dinitro-benceno). Esta técnica es una técnica de inducción atópica diluyendo DNCB con un disolvente en el cual la acetona y el aceite de oliva se mezclan en una proporción de 4:1 para ser 0,2%, y después untando el diluido en la piel, y es para el experimento para ajustar y mantener el tiempo de expresión para que pueda aparecer una apariencia artificialmente severa similar a una atopia dos semanas después de untar. El grado de enfermedad atópica se evaluó dividiendo el estado de eritema/hemorragia, cicatrización/sequedad, edema), excoriación/erosión que se inducen en la piel, respectivamente, en tres etapas (0 = nula, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave) y después asignando el puntaje hasta 12 desde cero. Se indujo en el grupo experimental y en el grupo control que el momento en que se alcanza el estado atópico severo (índice de inspección visual de 10) fue dos semanas después de untar DNCB. Además, para mantener esta condición, después de dos semanas, se realizó un unte de DNCB cada dos días.

La figura 4 es una fotografía que muestra el grado de enfermedad atópica durante 3 semanas en ratones del grupo de administración de EC-18 (grupo de ensayo) y los ratones del grupo de administración de aceite de oliva (grupo de control). Como se muestra en la figura 4, en el grupo de control administrado con aceite de oliva, el índice de inspección visual se cambió a 3 puntos después de una semana, 10 puntos después de dos semanas y 6 puntos después de tres semanas. Por el contrario, en el grupo de ensayo, la administración de EC-18, el índice de inspección visual se cambió a 1 punto después de una semana, 8 puntos después de dos semanas y 3 puntos después de tres semanas. Esto demuestra que la eficacia terapéutica en las lesiones de dermatitis atópica también es superior en un grupo de administración de EC-18. Es decir, después de dos semanas, cuando el índice de inspección visual en el grupo de control era 10, el índice de inspección visual en el grupo de ensayo (grupo de administración de EC-18) permaneció en 8, lo que indica que la EC-18 inhibe la producción de atópico. Además, a partir del índice de inspección visual después de tres semanas, el grupo de ensayo (grupo alimentado continuamente con EC-18) mostró un tratamiento y recuperación atópicos rápidos que el grupo de control (en el grupo de ensayo el índice de inspección visual se redujo de 8 a 3, y en el grupo control el índice de inspección visual se redujo de 10 a 6).

Ejemplo experimental 4: Expresión de IL-4 e IFN-v después de la administración de EC-18

El EC-18 se administró a las personas sanas normales (36 personas) cuatro semanas. Los linfocitos de EC-18 separados de la sangre antes de la administración y después de la administración se incubaron con ConA (concanavalina A). Para medir la citocina (IFN-γ e IL-4) que se separa del linfocito (célula T) activado por ConA, el medio de cultivo se incubó durante 42 horas y se almacenó congelado. El anticuerpo purificado (anticuerpo de captura) de la citocina a medir se dispensó bien (Módulo Nunc-immuno, polysorp) en 0,2 μg/pocillo, y se dejó durante la noche a 4 °C para recubrir el antígeno. Después de lavar bien, se realizó un tratamiento de tampón de bloqueo (albúmina de suero bovino al 1%) durante aproximadamente 1 hora para inhibir la unión no específica. Después de lavar el pocillo, se colocó una disolución de cultivo celular en cada pocillo y el anticuerpo se combinó con el antígeno de recubrimiento durante 2 horas. Se añadió el anticuerpo al que se une una peroxidasa o biotina, y el pocillo se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se lavó. El sustrato TMB (3,3',5,5'-tetrametil bencidina) se añadió directamente al anticuerpo al que se une la peroxidasa, y se añadió SAv-HRP (estreptavidina-peroxidasa de rábano picante) al anticuerpo al que se une la biotina, para reaccionar 30 minutos, y después se lavó y se añadió sustrato TMB. Después de aproximadamente 10-30 minutos, se añadió disolución de parada al pocillo y se midió la absorbancia a 450-570 nm con un lector automático de microplacas (Molecular Devices, CA, EE. UU.). De la misma manera, se midió la absorbancia según la concentración de la disolución de citocina para trazar la curva estándar, y se calculó la cantidad de citocina contenida en la muestra sustituyendo la absorbancia del grupo de muestra. La cantidad de cambio de citocina calculada de esta manera y la significación ($P < 0,05$) se mostraron en la tabla 1 y las figuras 5-6.

La figura 5 es un gráfico que muestra el nivel de expresión de citocina Th2 (IL-4) cuando se administró EC-18 a sujetos normales durante 4 semanas. Como se muestra en la figura 5, la administración de EC-18 a sujetos normales durante 4 semanas redujo los niveles de expresión de citocina Th2 (IL-4). La figura 6 es un gráfico que muestra el nivel de expresión de citocina Th1 (IFN-γ) cuando se administró EC-18 a sujetos normales durante 4 semanas. Como se muestra en la figura 6, a pesar de que EC-18 se administró a sujetos normales durante 4 semanas, el cambio no se produjo de manera uniforme en los niveles de expresión de citocina Th1 (IFN-γ).

[Tabla 1]

	Antes de la administración de EC-18 (N = 36)	Después de la administración de EC-18 (N = 36)	Valor de p
IL-4 (pg/ml)	246,6 ± 186,9	96,1 ± 64,2	< 0,001
IFN-γ (pg/mL)	686,4 ± 162,2	611,9 ± 209,7	0,473

Ejemplo experimental 5: Observación del alivio de los síntomas atópicos en pacientes con atópico

A los pacientes con síntomas atópicos severos, se les administró el EC-18 todos los días a una dosis de 500 mg/día durante 2 semanas y el cambio de los síntomas atópicos que se tomó se mostró en la figura 7. A un paciente con una erupción cutánea leve, se le administró EC-18 todos los días a una dosis de 500 mg/día durante 2 días y el cambio de los síntomas atópicos que se tomó se mostró en la figura 8. Se confirmó que, como se muestra en las figuras 7 y 8, cuando el EC-1 fue administrado a pacientes con atópico, los síntomas atópicos son relajados.

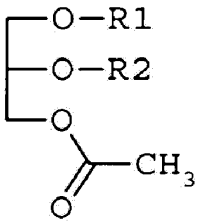
[Aplicabilidad industrial]

El compuesto de monoacetil diacilglicerol como se define en la fórmula 1 se puede usar para la preparación de una composición farmacéutica, composición funcional de alimentos saludables, composición de cuasi-fármacos y composición cosmética para prevenir, tratar o mejorar la dermatitis atópica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en la prevención o el tratamiento de la dermatitis atópica, en donde la composición es para administración oral y en donde la composición comprende un compuesto de monoacetil diacilglicerol de fórmula 1 como principio activo

[Fórmula 1]



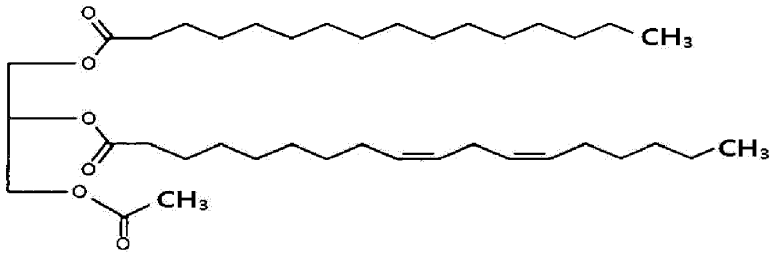
en donde R1 y R2 son independientemente un grupo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono, y en donde el compuesto de monoacetil diacilglicerol reduce la secreción de IL-4 o la secreción de IgE.

2. La composición según la reivindicación 1, en donde R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en palmitoilo, oleoilo, linoleoilo, linolenoilo, estearoilo, miristoilo y araquidonoilo.

3. La composición según la reivindicación 1, en donde R1 y R2 (R1/R2) se seleccionan del grupo que consiste en oleoilo/palmitoilo, palmitoilo/oleoilo, palmitoilo/linoleoilo, palmitoilo/linolenoilo, palmitoilo/araquidonoilo, palmitoilo/estearoilo, palmitoilo/palmitoilo, oleoilo/estearoilo, linoleoilo/palmitoilo, linoleoilo/estearoilo, estearoilo/linoleoilo, estearoilo/oleoilo, miristoilo/linoleoilo, miristoilo/oleoilo.

4. La composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto de monoacetil diacilglicerol es un compuesto de fórmula 2:

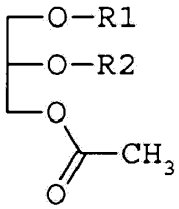
[Fórmula 2]



5. La composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto de monoacetil diacilglicerol de fórmula 1 se separa y se extrae del asta de ciervo natural.

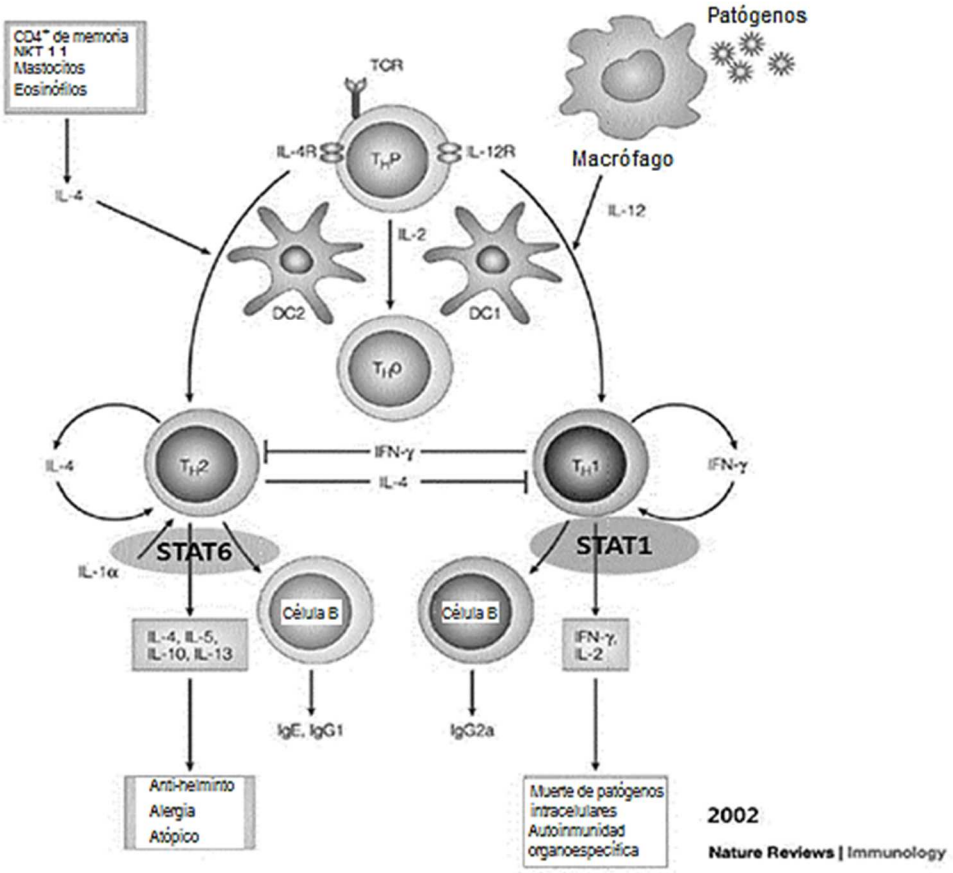
6. La composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto de monoacetil diacilglicerol de fórmula 1 está en una cantidad de 0,001 a 50% en peso de la composición.

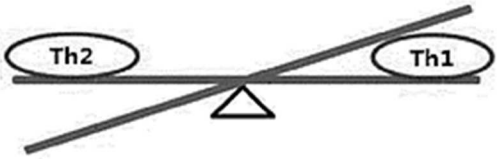
[Fórmula 1]



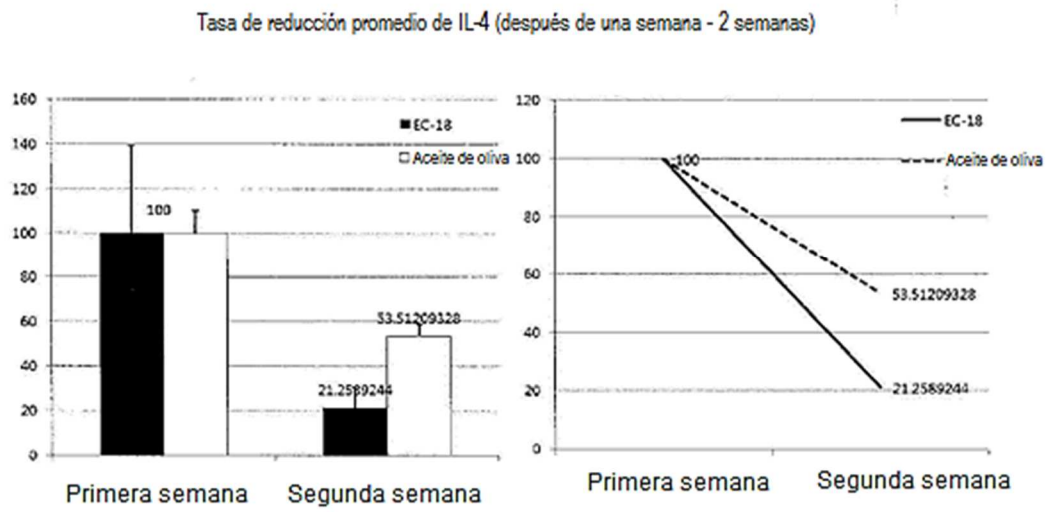
en donde R1 y R2 son independientemente un grupo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono.

【FIG. 1】

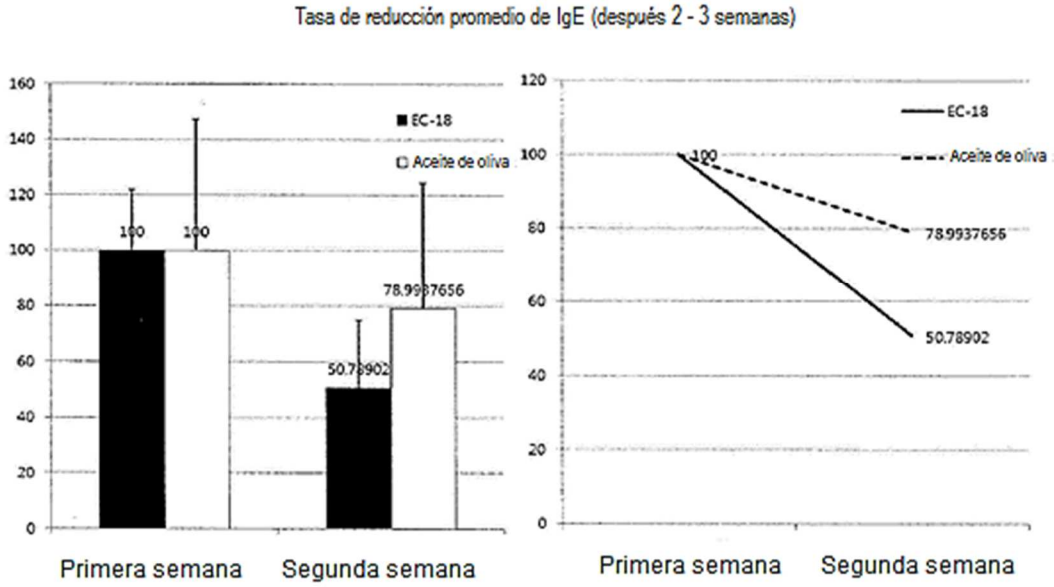

CD4+ de memoria
NKT 1 1
Mastocitos
Eosinófilos
TCR
Patógenos
Macrófago
IL-4R
IL-12R
IL-4
IL-2
IL-12
DC2
DC1
IFN-γ
IL-4
IFN-γ
IL-4
STAT6
STAT1
IL-1α
Célula B
Célula B
IL-4, IL-5, IL-10, IL-13
IFN-γ, IL-2
IgE, IgG1
IgG2a
Anti-helminto
Alergia
Atópico
Muerte de patógenos intracelulares
Autoinmunidad organoespecífica
2002
Nature Reviews | Immunology


Th2
Th1

【FIG. 2】

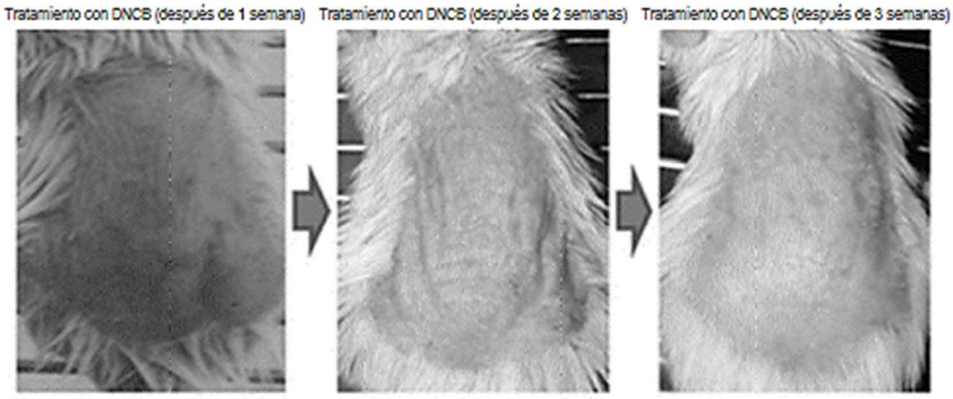

Tasa de reducción promedio de IL-4 (después de una semana - 2 semanas)
EC-18
Aceite de oliva
100
53.51209328
21.2589244
Primera semana
Segunda semana
EC-18
Aceite de oliva
100
53.51209328
21.2589244
Primera semana
Segunda semana

【FIG. 3】

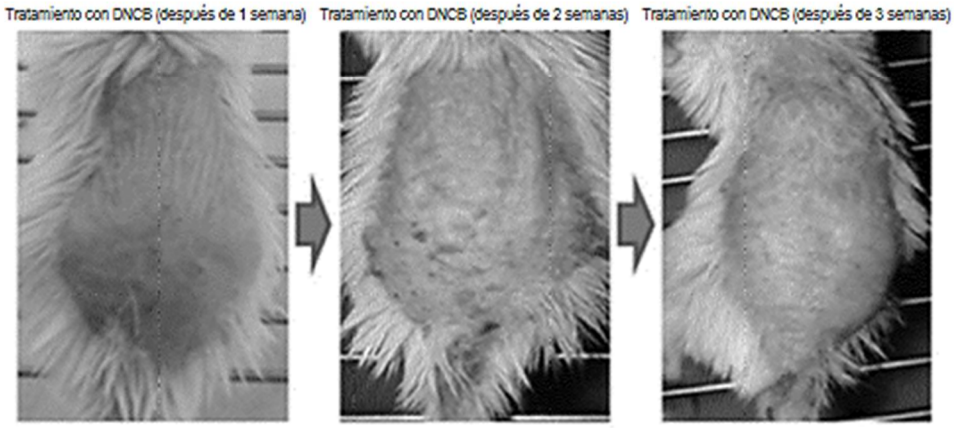

Tasa de reducción promedio de IgE (después 2 - 3 semanas)
EC-18
Aceite de oliva
100
100
78.9937656
50.78902
Primera semana
Segunda semana
EC-18
Aceite de oliva
100
78.9937656
50.78902
Primera semana
Segunda semana

【FIG. 4】

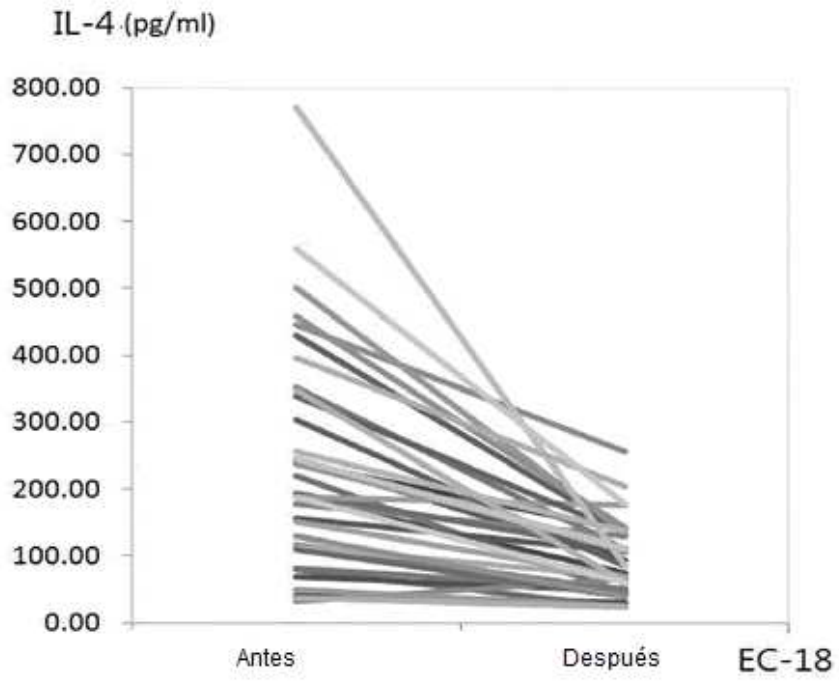
A) Grupo tratado con EC-18



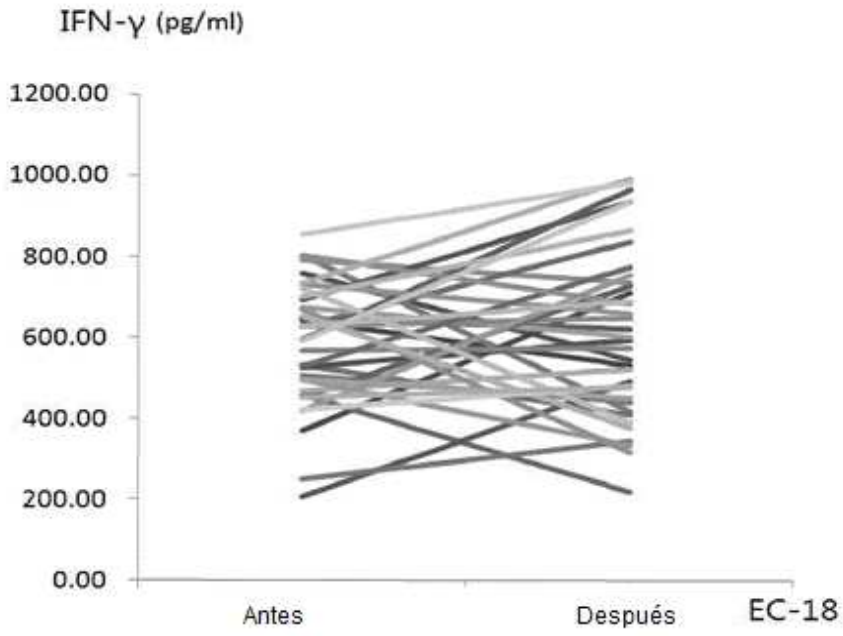
B) Grupo de control - oliva



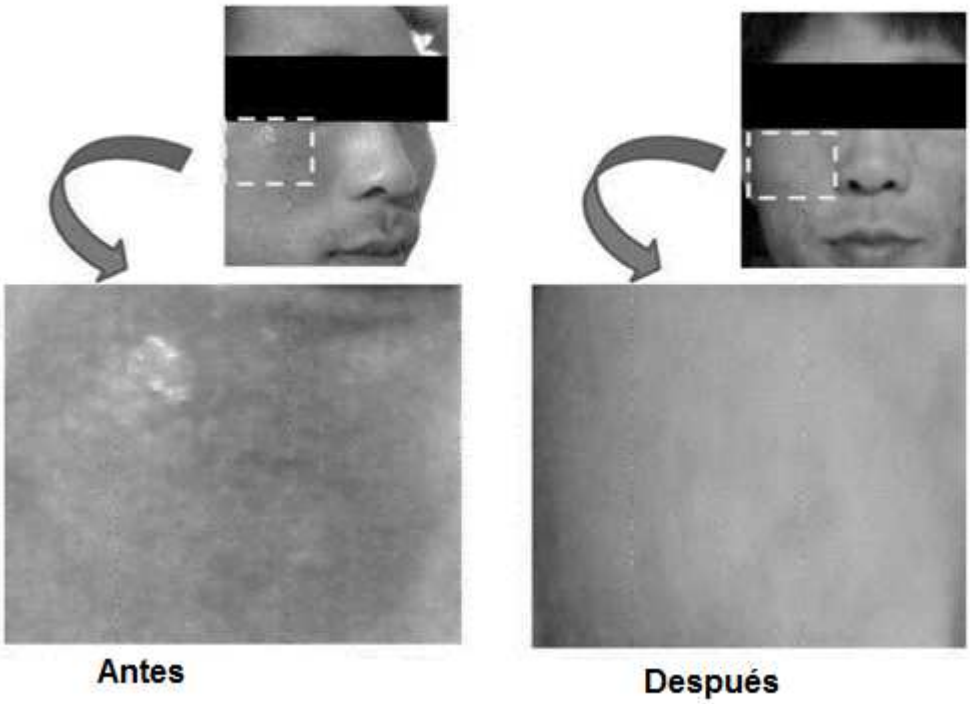
【FIG. 5】


IL-4 (pg/ml)
800.00
700.00
600.00
500.00
400.00
300.00
200.00
100.00
0.00
Antes
Después
EC-18

【FIG. 6】

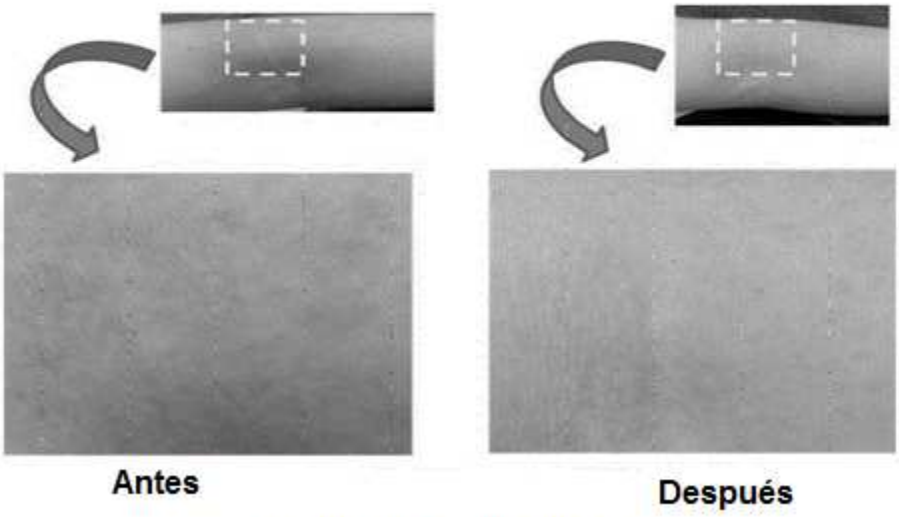

IFN-γ (pg/ml)
1200.00
1000.00
800.00
600.00
400.00
200.00
0.00
Antes
Después
EC-18

【FIG. 7】



(EC-18: 500 mg/día durante 2 semanas)

【FIG. 8】



(EC-18: 500 mg/día durante 2 semanas)