

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 378**

51 Int. Cl.:

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/20 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2014 PCT/KR2014/007661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15026123**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2014 E 14838604 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3037093**

54 Título: **Composición que contiene un compuesto de monoacetildiacilglicerol como principio activo para la prevención o tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas**

30 Prioridad:

19.08.2013 KR 20130098184

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

14.09.2020

73 Titular/es:

**ENZYCHEM LIFESCIENCES CORPORATION
(50.0%)**

**Kaist-ICC F741 193 Munji-Ro, Yusung-gu
Daejeon 305-732, KR y**

**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIOSCIENCE
AND BIOTECHNOLOGY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**OH, SEI-RYANG;
AHN, KYUNG SEOP;
LEE, SU UI;
SHIN, IN SIK;
KWON, OK-KYOUNG;
KIM, SEUNG HYUNG;
CHUN, CHAN MI;
LEE, TAE-SUK;
HAN, YONG-HAE;
SOHN, KI YOUNG;
KANG, JONGKOO y
KIM, HYE KYUNG**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 782 378 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 un compuesto de monoacetildiacilglicerol como principio activo para la prevención o tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas

[Campo técnico]

[0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y un alimento funcional para la salud para prevenir o aliviar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que contiene, como principio activo, un compuesto de monoacetildiacilglicerol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Técnica anterior]

[0002] La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar que causa el estrechamiento de las vías respiratorias debido a una respuesta inflamatoria anormal en el pulmón. Se sabe que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es causada principalmente por la inhalación de partículas o gases nocivos, y, en particular, el tabaquismo es la principal causa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualmente, la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre las personas mayores de 40 años en Corea está aumentando cada año. Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la única enfermedad con un aumento de la incidencia y prevalencia en todo el mundo, y se prevé que se convierta en la tercera causa principal de muerte en el año 2020 en todo el mundo. El tabaquismo actúa como un potente estímulo en el tejido pulmonar para aumentar la producción de diversos factores proinflamatorios, factores de crecimiento, oxidantes y factores quimiotácticos y activa sistemas de señalización inflamatoria para de ese modo estimular la migración de numerosas células inflamatorias, incluyendo neutrófilos y macrófagos, empeorando así la inflamación pulmonar. Proteasas, tales como la metaloproteínasa derivada de humo de cigarrillo y células inflamatorias son activadas para destruir estructuras en el tejido intersticial. Esto da lugar a cambios anormales en el tejido pulmonar, por ejemplo, engrosamiento de la pared de las vías respiratorias y fibrosis pulmonar, que deterioran la función pulmonar. Por lo tanto, se han desarrollado varios agentes para la prevención y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un enfoque en el alivio de la inflamación pulmonar que es la causa principal de la enfermedad. Entre ellos, el tratamiento con agentes esteroideos y antibióticos para el alivio de la inflamación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede ser un procedimiento de tratamiento muy atractivo, similar al tratamiento del asma. Sin embargo, los agentes esteroideos y los antibióticos tienen limitaciones en cuanto a que pueden causar muchos efectos secundarios debido a la supresión inmune y la tolerancia y, por lo tanto, no son adecuados para los pacientes de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas con necesidad de tratamiento a largo plazo.

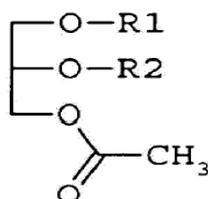
[0003] EC-18, como un tipo de compuestos de monoacetildiglicérido, se separó o extrajo del asta de ciervo natural. EC-18 es conocido por ser hematopoyesis. Además, se sabe que EC-18 aumenta la tasa de supervivencia de los animales en un experimento con modelo animal de sepsis utilizando una ligadura y punción cecal y no muestra toxicidad en ensayos de toxicidad de GLP (Buenas Prácticas de Laboratorio). Sin embargo, el efecto de los compuestos de monoacetildiacilglicerol, incluyendo EC-18, no es conocido o no se ha divulgado en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por consiguiente, los presentes inventores han realizado amplios esfuerzos para desarrollar un agente para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que se deriva de un material natural o es un compuesto nuevo. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que un compuesto de monoacetildiacilglicerol inhibe la secreción de CXCL-1, TNF- α o MIP-2 e inhibe la infiltración de células inflamatorias en los bronquios, y por lo tanto puede ser utilizado eficazmente para la prevención o el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, completando así la presente invención.

[Descripción]

[Problema técnico]

[0004] Un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y un alimento funcional para la salud para prevenir o aliviar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que contienen, como principio activo, un compuesto de monoacetildiacilglicerol representado por la siguiente fórmula 1.

[Fórmula 1]

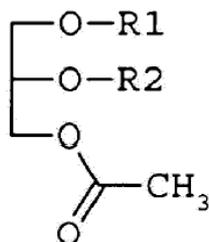


en la que R1 y R2 son independientemente un residuo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono.

[Solución técnica]

5 **[0005]** Para lograr los objetivos anteriores, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que contiene, como principio activo, un compuesto de monoacetildiacilglicerol representado por la siguiente fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



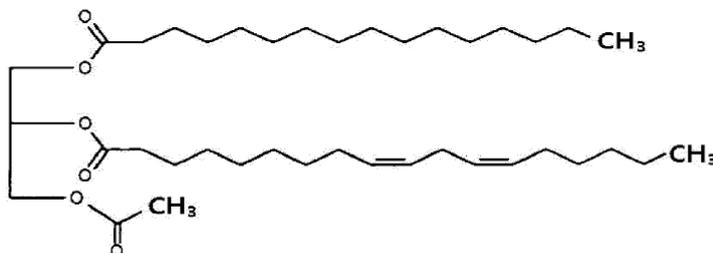
en la que R1 y R2 son independientemente un grupo ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono. En la memoria descriptiva, el grupo de ácido graso significa el grupo carboxilo de ácidos grasos del cual se extrae un grupo -OH.

25 **[0006]** En detalle, la composición farmacéutica para prevenir o tratar el asma de acuerdo con la presente invención incluye un compuesto de monoacetildiacilglicerol representado por la fórmula 1. En la presente invención, el término "compuesto de monoacetil diacil glicerol" significa compuestos de glicerol que tienen un grupo acetilo y dos grupos acilo, y se puede hacer referencia como "monoacetil diacil glicerol (MADG)".

30 **[0007]** En el compuesto de monoacetil diacil glicerol de Fórmula 1, R1 y R2 son independientemente un residuo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, los ejemplos no limitantes de R1 y R2 incluyen palmitoílo, oleoílo, linoleoílo, linoleñoílo, estearoílo, miristoílo, araquidonoílo, y así sucesivamente. Las combinaciones preferibles de R1 y R2 (R1/R2) incluyen oleoílo/palmitoílo, palmitoílo/oleoílo, palmitoílo/linoleoílo, palmitoílo/linoleñoílo, palmitoílo/araquidonoílo, palmitoílo/estearoílo, palmitoílo/palmitoílo, oleoílo/estearoílo, linoleoílo/palmitoílo, linoleoílo/estearoílo, estearoílo/linoleoílo, estearoílo/oleoílo, miristoílo/linoleoílo, miristoílo/oleoílo, y así sucesivamente. En actividad óptica, el compuesto de monoacetil diacil glicerol de Fórmula 1 puede ser forma (R), (S) o una mezcla racémica.

40 **[0008]** En una realización, el compuesto de monoacetil diacil glicerol es un compuesto de la siguiente Fórmula 2.

[Fórmula 2]



55 **[0009]** El compuesto de Fórmula 2 es 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol, a veces se hace referencia como "EC-18" en esta memoria descriptiva. R1 y R2 del compuesto de Fórmula 2 son palmitoílo y linoleoílo, respectivamente.

60 **[0010]** El compuesto de monoacetildiacilglicerol puede extraerse/aislarse de asta de ciervo o prepararse mediante un procedimiento de síntesis orgánica conocido (patente coreana No. 10-0.789.323). Específicamente, un extracto de cloroformo de asta de ciervo se puede preparar mediante la extracción de asta de ciervo con hexano, extrayendo adicionalmente el residuo de la extracción con cloroformo y, a continuación, destilando el extracto resultante a presión reducida. La cantidad de cada uno de hexano y cloroformo que se utilizan como los disolventes de extracción en el proceso de extracción se utiliza en una cantidad suficiente para sumergir el asta de ciervo. Generalmente, cada uno de hexano y cloroformo puede usarse en una cantidad de aproximadamente 4-5 litros por kg de asta de ciervo, pero los tipos y cantidades de disolventes de extracción utilizados no se limitan a los mismos. El extracto de cloroformo de asta de ciervo obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente puede posteriormente fraccionarse y purificarse mediante una serie de cromatografía de gel de sílice y procedimientos CCF, obteniendo así el compuesto de

monoacetildiacilglicerol que se utiliza en la presente invención. Como eluyente en la etapa de purificación cromatográfica, se pueden utilizar cloroformo/metanol, hexano/acetato de etilo, hexano/acetato de etilo/ácido acético, o similares, pero no está limitado a los mismos.

5 **[0011]** Paralelamente, un procedimiento para sintetizar químicamente el compuesto de monoacetildiacilglicerol que se utiliza en la presente invención se da a conocer en la patente coreana nº 10-0.789.323. Específicamente, el procedimiento para sintetizar el compuesto de monoacetildiacilglicerol deseado puede comprender los procesos de: (a) unir un grupo protector a la posición 3 de 1-R1-glicerol para preparar 1-R1-3-grupo protector-glicerol; (b) introducir un grupo R2 en la posición 2 de 1-R1-3-grupo protector-glicerol para preparar 1-R1-2-R2-3-grupo protector-glicerol; y (c) llevar a cabo una desprotección simultánea y acetilación de 1-R1-2-R2-3-protector-glicerol. El compuesto acetilado puede, si es necesario, purificarse. En otro procedimiento, el compuesto de monoacetildiacilglicerol también se puede obtener mediante acetólisis de fosfatidilcolina, pero no está limitado al mismo. Todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula 1 pueden caer dentro del alcance de la presente invención.

15 **[0012]** Se ha descubierto en la presente invención que el compuesto de monoacetildiacilglicerol puede reducir la secreción de IL-4, CXCL-1, TNF- α o MIP-2, lo que indica que puede ser utilizado con eficacia para la prevención o el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "enfermedad pulmonar obstructiva crónica" se refiere a una enfermedad respiratoria en la que una respuesta inflamatoria anormal en el pulmón es causada por la inhalación de partículas o gases nocivos, y por esta razón, progresa la obstrucción del flujo de aire para deteriorar la función del pulmón y causar dificultad en la respiración. Los síntomas principales de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyen falta de aliento, tos crónica y producción crónica de esputo, y se utilizan normalmente broncodilatadores, tales como beta-agonistas, anticolinérgicos o fármacos de metilxantina, o corticosteroides inhalados, como agentes para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En la presente invención, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede ser preferentemente de bronquitis crónica o enfisema, pero no se limita a las mismas. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "bronquitis crónica" se refiere a una enfermedad que se prolonga durante dos o más años y en la que la tos con producción de esputo continúa durante tres meses por año. Se cree que la bronquitis crónica es causada por una lesión bronquial resultante de estímulos, tales como el tabaquismo, la contaminación del aire, la exposición ocupacional y similares, y los síntomas principales de la misma incluyen tos crónica, producción de esputo y dificultad en la respiración en el ejercicio. Además, puede aparecer la exacerbación aguda que es la característica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y al mismo tiempo, la dificultad en la respiración se exagera rápidamente durante un período que va desde algunas horas a algunos días, y aumenta la cantidad de esputo o cambios de esputo de mucosa a purulenta, teniendo un color amarillo oscuro o azulado, y se vuelve espeso y difícil de expulsar. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "enfisema" se refiere a la ampliación permanente anormal y la destrucción de los espacios de aire distales a los bronquiolos terminales, con la destrucción de los alveolos. Se sabe que el enfisema es causado por la inhalación de partículas y gases nocivos y que el factor de riesgo más clínicamente significativo del enfisema es el tabaquismo. Los síntomas principales del enfisema incluyen tos crónica y producción de esputo, dificultad en la respiración, etc. Tal como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se refiere a todas las acciones que inhiben o retrasan el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante la administración de la composición, y el término "tratar" se refiere a todas las acciones que alivian o ayudan beneficiosamente los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante la administración de la composición.

45 **[0013]** Las citocinas, tales como IL-4, están estrechamente asociadas no sólo con la inflamación bronquial, sino también con la hiperreactividad de las vías respiratorias, y la hiperreactividad de las vías respiratorias es el principal factor de riesgo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Chest 2004, 126 (6), 1832-9). Por lo tanto, la inhibición de la expresión de IL-4 puede inhibir la inflamación bronquial y reducir la hiperreactividad de las vías respiratorias para inhibir de este modo la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se sabe que las citocinas, tales como TNF- α y quimiocinas CXC, tales como MIP-2, están implicadas en el tráfico de neutrófilos desde la circulación pulmonar a los alvéolos. Estas son todas las citocinas o quimiocinas asociadas con la inflamación, y en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aumenta el número de neutrófilos y se secretan estas citocinas o quimiocinas. Por lo tanto, la inflamación se produce en las vías respiratorias, la pared muscular se vuelve más gruesa y aumenta la secreción de moco, dando como resultado la obstrucción bronquial. Cuando se obstruye el bronquio, los alvéolos se agrandan de manera que se deteriora la capacidad de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono y aumenta la aparición de insuficiencia respiratoria. En particular, se encontró que aumenta la expresión de estas citocinas y quimiocinas en pacientes que sufren de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo que indica que estas citocinas y quimiocinas están asociadas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por lo tanto, los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden inhibirse mediante la inhibición de la secreción de una proteína seleccionada del grupo que consiste en IL-4, CXCL-1, TNF- α y MIP-2.

60 **[0014]** En los ejemplos de la presente invención, i) se midieron las actividades inhibitoras de los compuestos de monoacetildiacilglicerol contra la expresión de IL-4 inducida por forbol miristato acetato (PMA) en células EL-4 que son células de linfoma de células T de ratón, y como resultado, se encontró que un conjunto de compuestos de monoacetildiacilglicerol, incluyendo EC-18, mostró actividades inhibitoras significativas (Ejemplo 2), y ii) se midieron los niveles de expresión de CXCL-1, TNF- α y MIP-2 en los fluidos de lavado broncoalveolar de modelos animales inducidos con asma, y como resultado, aumentaron ampliamente todos los niveles de expresión de CXCL-1, TNF- α y MIP-2 en el grupo inducido con EPOC en comparación con los del grupo de control normal, mientras que las expresiones de estos

factores en el grupo administrado con el compuesto de monoacetildiacilglicerol (EC-18) se redujeron significativamente (Ejemplo 6). Esto sugiere que el compuesto de monoacetildiacilglicerol es eficaz para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5 **[0015]** Además, se ha encontrado en la presente invención que el compuesto de monoacetildiacilglicerol puede reducir el número de células inflamatorias alrededor de los bronquios o puede reducir el número de células CD4⁺ y neutrófilos (células Gr-1⁺). Las células CD4⁺ células son conocidas como células que mejoran la inmunidad, y cuando las células CD4⁺ aumentan excesivamente, puede tener lugar la autoinmunidad. Se sabe que el número de células CD4⁺ en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica aumenta en comparación con el de las personas normales (Proceedings of the American Thoracic Society, Vol. 4, No. 7 (2007), págs. 512-521.). Paralelamente, el número de neutrófilos (células Gr-1⁺) en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica también aumenta (Eur Respir J 2011; 38: 285-294; Nikota et al Respiratory Research 2011, 12:39.). Por lo tanto, los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden ser inhibidos mediante la reducción del número de células CD4⁺ y neutrófilos (células Gr-1⁺).

15 **[0016]** En los ejemplos de la presente invención, se midieron las células inflamatorias en el tejido pulmonar mediante tinción con azul de tripano, y se observaron las células CD4⁺ y neutrófilos (células Gr-1⁺) mediante tinción por inmunofluorescencia y citometría de flujo. Como resultado, i) se observó que el número de células inflamatorias en el grupo inducido con EPOC aumentó significativamente, mientras que el número de células inflamatorias en todos los grupos administrados con los compuestos de monoacetildiacilglicerol (EC-18) se redujo (Ejemplo 4), y ii) se observó que el número de células CD4⁺ y neutrófilos (células GR-1⁺) en el grupo inducido con EPOC aumentó, mientras que el número de células CD4⁺ y neutrófilos (células GR-1⁺) en todos los grupos administrados con los compuestos de monoacetildiacilglicerol (CE-18) se redujo significativamente (Ejemplo 5). Dichos resultados también sugieren que los compuestos de monoacetildiacilglicerol son eficaces para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25 **[0017]** La composición farmacéutica que contiene compuestos de monoacetildiacilglicerol de la presente invención puede incluir adicionalmente portadores, excipientes, o diluyentes convencionales farmacéuticamente aceptables. La cantidad de compuestos de monoacetildiacilglicerol en la composición farmacéutica puede variar ampliamente sin limitación específica, y es específicamente de 0,0001 a 100,0% en peso, preferiblemente de 0,001 a 50% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 20% en peso con respecto a la cantidad total de la composición.

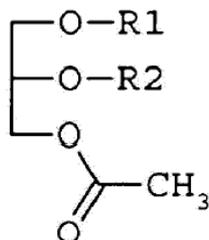
35 **[0018]** La composición farmacéutica puede formularse en diversas formas para la administración oral o no oral, por ejemplo una seleccionada de un grupo que consiste en comprimidos, bolo, polvo, gránulo, cápsula, tal como cápsula de gelatina dura o blanda, emulsión, suspensión, jarabe, concentrado emulsionable, solución acuosa esterilizada, solución no acuosa, formulación liofilizada, supositorio, y así sucesivamente. En la formulación de la composición, se pueden utilizar excipientes o diluyentes convencionales, tales como relleno, agente de carga, aglutinante, agente humectante, agente disgregante y tensioactivo. La formulación sólida para administración oral incluye comprimidos, bolo, polvo, gránulo, cápsula y así sucesivamente, y la formulación sólida se puede preparar mediante la mezcla de uno o más de los componentes activos y al menos un excipiente, tal como almidón, carbonato de calcio, sacarosa, lactosa, gelatina, y así sucesivamente. Además del excipiente, también se puede utilizar un lubricante, tal como estearato de magnesio y 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 diversos, tales como agente humectante, agente edulcorante, agente aromatizante y agente conservante. La formulación para la administración no oral incluye solución acuosa esterilizada, solución no acuosa, formulación liofilizada, supositorio, y así sucesivamente, y disolvente para dicha solución puede incluir propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal, tal como aceite de oliva, y éster para la inyección de la jeringa, tal como oleato de etilo. Los materiales de base del supositorio pueden incluir witepsol, macrogol, tween 61, manteca de cacao, laurin y glicerogelatina.

45 **[0019]** La composición de la presente invención se puede administrar en una cantidad farmacéuticamente eficaz. El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" se utiliza para referirse a una cantidad que es suficiente para lograr un resultado deseado en un tratamiento médico. La "cantidad farmacéuticamente eficaz" se puede determinar de acuerdo con el tipo, la edad y el sexo de un sujeto, la gravedad y el tipo de enfermedad, la actividad del fármaco, la sensibilidad al fármaco, el tiempo de administración, el período y ruta, velocidad de excreción, y otros criterios bien conocidos en el campo de la medicina. La composición de la presente invención se puede administrar sola o con otros medicamentos secuencial o simultáneamente, o se administra una vez o varias veces. Teniendo en cuenta todos los factores anteriores, es importante dosificar la cantidad que puede lograr el máximo efecto con la cantidad mínima sin efectos secundarios, la cual puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica. La cantidad preferible de la composición de la presente invención se puede variar de acuerdo con el estado y peso del paciente, la gravedad de la enfermedad, tipo de formulación del fármaco, vía de administración y período del fármaco. La cantidad total apropiada de administración por 1 día puede determinarse por un médico del campo médico relacionado, y generalmente es 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 vez o varias veces dividiendo en 1 día. La composición de la presente invención se puede administrar a cualquier sujeto que requiere la supresión de cáncer de sangre o metástasis del cáncer. Por ejemplo, la composición de la presente invención se puede administrar no solamente a humanos, sino también a animales no humanos (específicamente mamíferos), tales como mono, perro, gato, conejo, cobaya, rata, ratón, vaca, oveja, cerdo, cabra, y así sucesivamente. La composición de

la presente invención puede administrarse mediante varios procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante administración oral o el recto, o por inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o cerebrovascular.

[0020] Como otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona un alimento funcional para la salud para prevenir o aliviar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende compuestos de monoacetildiacilglicerol de Fórmula 1 como componente o componentes activos,

[Fórmula 1]



en la que R1 y R2 son independientemente un grupo de ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono, pero no están limitados a la misma.

[0021] En detalle, los compuestos de monoacetildiacilglicerol de la presente invención pueden ser incluidos en un alimento funcional para la salud para prevenir o aliviar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los compuestos de monoacetildiacilglicerol, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se explican anteriormente en detalle. El término "que mejora" significa cada cambio que reduce o ventajosamente cambia los síntomas en un sujeto que tiene o es sospechoso de tener la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

[0022] Cuando la composición de la presente invención se incluye en el alimento funcional para la salud, la composición se puede incluir sola o con otro componente activo. La cantidad de los compuestos de la presente invención en el alimento funcional para la salud puede determinarse de acuerdo con el uso previsto del alimento funcional para la salud. Generalmente, cuando se prepara un alimento o bebida para la salud funcional, la composición de la presente invención puede estar incluida en la 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 de una persona, la cantidad de la composición se puede reducir. Sin embargo, dado que el componente activo no causa ningún efecto adverso, la cantidad de la composición se puede aumentar en más de la cantidad anterior mencionada. El alimento de la salud funcional incluyendo la composición de la presente invención, puede ser cualquier alimento o bebida convencional. Los ejemplos específicos de los alimentos incluyen carne, salchichas, pan, chocolate, dulces, aperitivos, galletas, pizza, ramen, fideos, chicles, helados, productos lácteos, sopas, bebidas, té, bebida, bebida alcohólica, complejos vitamínicos, y así sucesivamente. Si es necesario, el alimento de la presente invención también puede incluir alimentos para un animal.

[0023] Cuando el alimento funcional para la salud es una bebida, la bebida puede incluir un edulcorante convencional, un agente aromatizante, hidrato de carbono natural, y así sucesivamente. Ejemplos de hidratos de carbono naturales incluyen monosacárido, tal como glucosa y fructosa, disacárido, tal como maltosa y sacarosa, polisacárido, tal como dextrina y ciclodextrina, y alcohol de azúcar, tal como xilitol, sorbitol y eritritol. La cantidad preferible del 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, tales como extracto de taumatina y estevia, y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. El alimento funcional para la salud de la presente invención puede incluir además varios suplementos nutricionales, vitaminas, electrolitos, agentes aromatizantes, agentes colorantes, ácido péptico y su sal, ácido algínico y su sal, ácido orgánico, coloide protector, espesante, ajustador de pH, estabilizador, conservante, glicerina, alcohol, zumo y así sucesivamente.

[0024] La composición farmacéutica de la presente invención se puede usar para el tratamiento de un sujeto que es sospechoso de tener la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El "sujeto que es sospechoso de tener la enfermedad pulmonar obstructiva crónica" incluye no sólo un animal, incluyendo ser humano que tiene la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sino también que potencialmente tiene la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El sujeto que es sospechoso de tener la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se puede tratar eficazmente mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención. El término "administrar" significa introducir la composición farmacéutica de la presente invención en el sujeto que es sospechoso de tener la enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante cualquier medio. La vía de administración puede ser cualquier vía, tal como vía oral o no oral.

[0025] Para el uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se puede administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de monoacetildiacilglicerol de

fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La cantidad total por día del compuesto o composición de la presente invención se puede determinar por un médico dentro del conjunto de las decisiones médicas fiables. El compuesto de la presente invención se puede administrar una vez o varias veces al día en una cantidad de generalmente 0,001 a 1000 mg/kg, preferiblemente de 0,05 a 200 mg/kg, más preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg. Sin embargo, como para cualquier paciente específico, la cantidad terapéuticamente específica puede variar dependiendo de varios factores, incluyendo el tipo y grado de enfermedad que debe lograrse, las composiciones específicas de acuerdo a si otros agentes se utilizan o no con la misma, la edad, peso corporal, condiciones de salud, género y dieta del paciente, el tiempo y la vía de administración, la velocidad de secreción de la composición, el período de tiempo de la terapia, el fármaco o fármacos administrados en combinación o simultáneamente con la composición específica y factores similares bien conocidos en el sector de la medicina.

[Efecto de la invención]

[0026] Los compuestos de monoacetildiacilglicerol de acuerdo con la presente invención inhiben la expresión de IL-4 en células EL-4 e inhiben la infiltración de células inflamatorias en los bronquios en modelos animales. Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen un efecto de inhibición excelente de la expresión de CXCL-1, TNF- α o MIP-2, superan los efectos secundarios de los agentes disponibles actualmente para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no son tóxicos, y tienen excelentes efectos terapéuticos. Por lo tanto, estos compuestos pueden ser utilizados eficazmente para la prevención, tratamiento y alivio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

[Descripción detallada de la invención]

[0027] En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que estos ejemplos son para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo de Preparación 1: Preparación de extracto del humo de cigarrillos estándar (CS)

Ejemplo de Preparación 1-1: Materiales Experimentales

[0028] Se utilizaron 60 cigarrillos estándar CM7 (Coresta Monitoring Cigarette 7, Heinnr Borgwaldt, Alemania), isopropanol, etanol (Merck, Alemania) y n-heptadecano (Sigma-Aldrich, EE.UU.). Como sistema de laboratorio, se utilizó una máquina automática de fumar (estándar ISO 3308, modelo: RM20, Heinnr Borgwaldt).

Ejemplo de Preparación 1-2: Recogida de humo del cigarrillo

[0029] Se realizó la recogida de condensados de humo de cigarrillo estándar CM7 (Coresta Monitoring Cigarette 7, Heinnr Borgwaldt, Alemania) en una habitación para fumadores (temperatura: 22 ± 2 °C; humedad relativa: $60 \pm 5\%$) de acuerdo con la norma ISO 3402, y los cigarrillos fueron fumados utilizando una máquina automática de fumar RM20 (Heinnr Borgwaldt, Alemania) (norma ISO 3308) de acuerdo con la norma ISO 3308 en las siguientes condiciones: volumen de humo: $35,0 \pm 0,3$ ml; ciclo de fumar: $60 \pm 0,5$ segundos; tiempo de fumar: $2,00 \pm 0,02$ segundos; y longitud de papel de boquilla 3 mm (sobreenvolvura + 3 mm). Además, los condensados de humo de cigarrillos se recogieron en un filtro Cambridge de 92 mm, norma ISO 3308) (ISO 3308, 2000).

Ejemplo de Preparación 1-3: Extracción de condensados de humo de cigarrillo

[0030] El filtro Cambridge que tiene los condensados de humo de cigarrillo recogidos en el mismo se separó en un soporte de cigarrillo y se colocó en cada uno de matraces Erlenmeyer de 100 ml, y se añadieron 50 ml de disolvente de extracción isopropanol a los mismos y se agitaron bien. A continuación, el contenido en el matraz se extrajo dejándolo a temperatura ambiente durante 8 horas o más. Después de la extracción, el extracto se filtró y se concentró bajo presión reducida, y los concentrados en los tres matraces Erlenmeyer se recogieron en un vial de centelleo y se concentraron completamente usando gas nitrógeno.

Ejemplo de Preparación 1-4: Cálculo del contenido total de materia particulada (TPM)

[0031] El contenido de TPM en la corriente principal de humo se calculó utilizando la siguiente ecuación 1:

$$\text{Ecuación 1} \\ TPM = \frac{W_{FHA} - W_{FHB}}{N}$$

en el que

TPM: materia particulada total (mg/cig.); W_{FHA} : el peso del soporte del filtro después de fumar; W_{FHB} : peso del soporte del filtro antes de fumar; y N: el número de cigarrillos fumados por "trap" (cig.).

Ejemplo 1: Evaluación de la citotoxicidad de compuestos de monoacetildiacilglicerol en células EL-4

5 **[0032]** Se suspendieron células EL-4 que son células de linfoma T de ratón en medio RPMI (Gibco) que contenía suero bovino fetal al 10% a una concentración de 5×10^4 células/ml, y se sembraron 100 μ l de la suspensión celular en cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se cultivaron durante 12 horas. A continuación, el cultivo celular se trató con compuestos de monoacetildiacilglicerol (MADG) a las concentraciones mostradas en la Tabla 1 a continuación y, a continuación, se cultivaron adicionalmente durante 24 horas. A continuación, de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en un kit de CCK-8 (Dojindo) capaz de contar células, se añadieron 10 μ l de solución de CCK-8 al kit y se dejó reaccionar durante de 30 minutos a 4 horas y, a continuación, se midió la absorbancia (DO) a 570 nm. La viabilidad celular se calcula utilizando la siguiente ecuación 1, y los resultados del cálculo se muestran en la Tabla 1 a continuación. En la ecuación 1, el grupo de control negativo indica un cultivo celular tratado con DMSO al 0,2%. En la Tabla 1 a continuación, se utilizaron las siguientes abreviaturas: PLAG: 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol; POAG: 1-palmitoil-2-oleoil-3-acetilglicerol; PSAG: 1-palmitoil-2-estearoil-3-acetilglicerol; PPAG: 1-palmitoil-2-palmitoil-3-acetilglicerol; OPAG: 1-oleoil-2-palmitoil-3-acetilglicerol; OSAG: 1-oleoil-2-estearoil-3-acetilglicerol; LPAG: 1-linoleoil-2-palmitoil-3-acetilglicerol; y LSAG: 1-linoleoil-2-estearoil-3-acetilglicerol.

Ecuación 1

25 Viabilidad celular (%) = [(Valor de DO 570 nm de grupo tratado con MADG)/(Valor de DO570 nm de grupo de control negativo)] x 100

Tabla 1

Muestra	Concentración μ g/ml)	Viabilidad de células EL-4 (% , media \pm SD)	Muestra	Concentración μ g/ml)	Viabilidad de células EL-4 (% , media \pm SD)
Grupo de control negativo	0	100,0 \pm 0,58	Grupo de control negativo	0	100,00 \pm 2,20
PLAG (EC-18)	5	101,94 \pm 1,47	PPAG	5	106,28 \pm 1,39
	10	97,54 \pm 8,05		10	105,84 \pm 1,38
	20	91,82 \pm 3,48		20	96,59 \pm 0,69
	50	92,67 \pm 3,43	OPAG	5	98,04 \pm 0,94
	100	95,29 \pm 2,89		10	98,91 \pm 1,68
POAG	200	99,74 \pm 6,14	20	99,56 \pm 2,86	
	5	106,94 \pm 2,69	OSAG	5	102,61 \pm 2,18
	10	106,39 \pm 1,19		10	100,98 \pm 2,37
20	98,90 \pm 1,16	20		100,22 \pm 0,68	
PSAG	5	98,46 \pm 0,33	LPAG	5	99,67 \pm 1,15
	10	100,66 \pm 1,25		10	98,91 \pm 0,50
	20	103,30 \pm 2,15		20	99,13 \pm 1,18
			LSAG	5	103,82 \pm 1,80
				10	101,85 \pm 1,00
				20	98,16 \pm 1,82

30 **[0033]** Tal como se muestra en la Tabla 1 anterior, se analizaron las viabilidades celulares de células EL-4 a concentraciones variables de los compuestos de monoacetildiacilglicerol (MADG), y como resultado, se demostró que EC-18 no mostró ninguna citotoxicidad a una concentración de 200 μ g/ml o menos, y los otros compuestos no mostraron citotoxicidad a una concentración de 20 μ g/ml o menos.

Ejemplo 2: Inhibición de la expresión de ARNm en EL-4 por compuestos de monoacetildiacilglicerol

40 **[0034]** En base a los resultados del Ejemplo 1, cada uno de los compuestos de monoacetildiacilglicerol se añadió a las células EL-4 a una concentración de 20 μ g/ml, y se midió el efecto de los mismos sobre la inhibición de la expresión inducida por PMA de ARNm de IL-4 en las células EL-4. Específicamente, el nivel de expresión de ARNm de IL-4 inducida por PMA (1 ng/ml) se midió usando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR en tiempo real) y la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real cuantitativa (qPCR). Para la preparación celular, se sembraron células EL-4 en una placa de 6 pocillos a una concentración de 1×10^6 células/pocillo y se cultivaron durante 12 horas, después de lo cual las células fueron tratadas con cada uno de los compuestos de monoacetildiacilglicerol a una concentración de 20 μ g/ml durante 1 hora y se trataron con PMA a una concentración de 1 ng/ml, seguido de cultivo durante 12 horas. El ARN total se extrajo de las células usando Trizol B (Invitrogen, EE.UU.) y se cuantificó y, a

5 continuación, se sintetizó ADNc a partir del ARN total usando un kit Omniscript RT (Qiagen, GmbH, Hilden, Alemania). El ADNc sintetizado como plantilla se mezcló con cada uno de los cebadores de IL-4 y GAPDH que se muestran en la Tabla 2 a continuación y se sometió a PCR utilizando una mezcla de PCR (PCR Master Mix, Bioneer, Corea) bajo las siguientes condiciones: desnaturalización a 94 °C durante 5 minutos; y, a continuación, 30 ciclos, consistiendo cada uno en 30 segundos a 95 °C, 45 segundos a 60 °C y 45 segundos a 72 °C; seguido por la inactivación de la enzima a 72 °C durante 10 minutos. Los resultados de la medición del porcentaje de inhibición de la expresión de ARNm de IL-4 en células EL-4, tal como se describe anteriormente, se muestran en la Tabla 3 a continuación. La designación de cada una de las muestras mostradas en la Tabla 3 a continuación es tal como se describe con respecto a la Tabla 1 anterior.

10

Tabla 2

Genes	Cebadores	
IF-4	Sentido	5'- GAA ACC TGT AGG AGC CAT ATC -3'
	Antisentido	5'- CTC AGT AGT AAT ACG ACT CCA -3'
GAPDH	Sentido	5'- AAC TTT GTG GGC ATT GAA GG -3'
	Antisentido	5'- ACA TGG GGG CAT TAG CA GAA -3'

15

Tabla 3

Muestra	Concentración (µg/ml)	PMA (1 ng/ml)	Nivel de expresión de ARNm de IL-4 (porcentaje relativo con respecto a grupo tratado con PMA)	Inhibición (%)
Grupo de control negativo	0	-	72,13 ± 7,13	-
Grupo tratado con PMA	0	+	100,01 ± 5,91	-
PLAG	20	+	78,17 ± 6,26	21,83
POAG	20	+	75,47 ± 13,15	24,53
PSAG	20	+	70,49 ± 17,78	29,51
PPAG	20	+	48,62 ± 19,38	51,38
OPAG	20	+	58,58 ± 21,74	41,42
OSAG	20	+	55,84 ± 25,77	44,16
LPAG	20	+	61,11 ± 27,49	38,89
LSAG	20	+	41,62 ± 17,61	58,38

20

[0035] Tal como se muestra en la Tabla 3 anterior, el nivel de expresión de IL-4 en el grupo tratado con PMA aumentó, y los compuestos de monoacetilglicerol inhibieron la expresión de IL-4 en un 20-50% en comparación con el del grupo tratado con PMA (100%).

Ejemplo 3: Modelos de enfermedad pulmonar obstructiva crónicas y administración de la muestra

25

30

35

[0036] Para producir modelos EPOC de ratón, se anestesiaron ratones BALB/c macho de 8 semanas de edad con hidrato de cloral al 7%, y a continuación inhalaban por vía intratraqueal 100 µl de una mezcla 1:1 de 100 µg/ml de LPS y 4 mg/ml de extracto de humo de cigarrillo estándar (CS) (mezcla LPS + CS) una vez a la semana durante 3 semanas. Específicamente, cuando los ratones eran inactivos después de anestesia ligera, se inhalaban por vía intratraqueal 100 µl de la mezcla LPS + CS en la nariz (50 µl) y la boca (50 µl) en un estado en el que los dientes frontales de los ratones se fijaron con bandas de goma. Se disolvió EC-18 en CMC (carboximetilcelulosa sódica) al 0,5% a concentraciones de 30 mg/kg y 60 mg/kg, y se administró por vía oral a los ratones 1 hora antes de la inhalación intratraqueal de 100 µl de la mezcla de PS + CS. Los ratones se dividieron en: (i) un grupo normal no tratado (intacto); (ii) un grupo de control tratado con LPS + CS (control de EPOC); (iii) un grupo de ensayo administrado por vía oral con 30 mg/kg de EC-18 1 hora antes del tratamiento con LPS + CS; y (iv) un grupo de ensayo administrado por vía oral con 60 mg/kg de EC-18 1 hora antes del tratamiento con la mezcla LPS + CS. Después de completar el experimento, se aislaron sangre, fluido de lavado broncoalveolar y tejido pulmonar de los ratones de cada uno de los grupos.

Ejemplo 4: Aislamiento del fluido de lavado broncoalveolar (BALF) y recuento de células totales

40

[0037] Después de la recogida de sangre, se diseccionaron los ratones. Para aislar células del fluido de lavado broncoalveolar (BALF), se inyectó una jeringa que contenía 1 ml de medio DMEM libre de FBS en la tráquea y se fijó con una cadena y, a continuación, las células se separaron mediante la realización de la circulación tres veces y se trataron con una solución de ACK a 37 °C durante 5 minutos para lisar los glóbulos rojos. A continuación, las células se

lavaron con medio DMEM libre de FBS y después se tiñeron con azul de tripano al 0,04%, después de lo cual se midió el número de células totales. Los resultados de la medición se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Grupo	Recuento de células inflamatorias			
	Células totales (10 ⁶)	% de inhibición	Neutrófilos	% de inhibición
NC	20,1 ± 4,41	-	0,5 ± 0,12	-
COPD	95,4 ± 16,99 [#]	-	202,8 ± 24,48 [#]	-
EC18-30	81,0 ± 12,14	15,1	196,9 ± 31,61	3
EC18-60	52,8 ± 10,41 [*]	44,8	116,8 ± 37,43 [*]	42

[0038] Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 4 anterior, la inflamación pulmonar es la característica importante de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y se observó un aumento en el número de neutrófilos entre las células inflamatorias. En el caso del grupo inducido con EPOC, se observó un aumento en el número de células inflamatorias en el fluido de lavado broncoalveolar en comparación con el del grupo de control normal, y el número de neutrófilos entre las células inflamatorias aumentó significativamente. Sin embargo, en el caso del grupo administrado con fármaco administrado con 30 mg/kg de EC-18, el número de células inflamatorias totales fue inhibido en un 15,1%, y no se observó un gran cambio en el número de neutrófilos. En el caso del grupo administrado con 60 mg/kg de EC-18, el número de células inflamatorias totales fue inhibido en un 44,8% (P < 0,05), y el número de neutrófilos también se inhibió en un 42% (P < 0,05).

Ejemplo 5: Medición de la cantidad de células CD4+ y neutrófilos (células Gr-1+) mediante citometría de flujo

[0039] Las células BAL separadas se ajustaron a 5 x 10⁵ células y, a continuación, se sometieron a tinción con inmunofluorescencia a 4 °C. Se añadieron PE-anti-CD4 (553047, BD Pharmingen) y PE-anti-Gr-1 (553128, BD Pharmingen) a las células que se incubaron, a continuación, en hielo durante 30 minutos. Después de la incubación, las células se lavaron tres veces o más con solución salina tamponada con fosfato y, a continuación, se analizó la frecuencia de las células CD4+ y los neutrófilos Gr-1+ utilizando el programa Cell Quest (643274, BD Biosciences) de un citómetro de flujo. A continuación, en base a las células totales, se calculó el número absoluto de células en cada tejido.

Tabla 5

Grupo	Recuento de células			
	Células CD4+ (10 ⁴)	% de inhibición	Neutrófilos Gr-1*	% de inhibición
NC	7,5 ± 1,49	-	0,4 ± 0,08	-
COPD	510,1 ± 157,65	-	33,9 ± 8,19	-
EC18-30	308,2 ± 66,78	39,6	20,0 ± 6,97	40,9
EC18-60	152,8 ± 66,25	70,0	12,6 ± 4,93	62,7

[0040] Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 5 anterior, el número de células CD4+ y de neutrófilos Gr-1+ en el grupo inducido con EPOC aumentaron enormemente en comparación con el del grupo de control normal. Sin embargo, en el grupo administrado con 30 mg/kg de EC-18, el número de células CD4+ fue inhibido en un 39,6% y el número de neutrófilos Gr-1+ fue inhibido en un 40,9% (P < 0,05), en comparación con el del grupo inducido con EPOC. Además, en el grupo administrado con 60 mg/kg de EC-18, el número de células CD4+ fue inhibido en un 70,0% y el número de neutrófilos Gr-1+ fue inhibido en un 62,7% (P < 0,05).

Ejemplo 6: Medición de los niveles de expresión de CXCL-1, TNF-α y MIP-2 en fluido de lavado broncoalveolar mediante ELISA

[0041] Los niveles de CXCL-1, TNF-α y MIP-2 en el lavado broncoalveolar aislado de los ratones se midieron mediante un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Se diluyó un anticuerpo específico para cada uno de CXCL-1, TNF-α y MIP-2 en tampón de recubrimiento (291195, R & D Systems), recubrió los micropocillos y, a continuación, se incubó durante la noche a 4 °C. Cada pocillo se lavó tres veces con tampón de lavado y, a continuación, se añadieron 100 µl de suero (diluido 10 veces) a cada pocillo. Cada pocillo se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se lavó dos veces con anticuerpo en tampón de lavado, después de lo cual cada pocillo se trató con 100 µl de HRP conjugada a avidina (DY998, R & D System) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de lavado. Se añadieron 100 µl de un sustrato de TMB a cada pocillo que, a continuación, se dejó reposar en una habitación oscura durante 30 minutos y se trató con 50 µl de una solución de desactivación. A continuación, se midió la absorbancia a 450 nm usando un lector de ELISA (Emax, Molecular Devices), y se calculó el porcentaje de inhibición de la expresión. Los resultados del cálculo se muestran en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Grupo	CXCL-1	% de inhibición
NC	71,9 ± 15,93	-
COPD	312,6 ± 63,16	-
EC18-30	264,3 ± 79,77	15,4
EC18-60	142,9 ± 26,99	54,3

5 [0042] Tal como se muestra en la Tabla 6 anterior, la producción de CXCL-1 en el fluido de lavado broncoalveolar en el grupo inducido con EPOC aumentó significativamente en comparación con la del grupo de control normal. Sin embargo, la producción de CXCL-1 en el grupo administrado con 30 mg/kg de EC-18 fue inhibida en un 15,4% en comparación con la del grupo inducido con EPOC y la producción de CXCL-1 en el grupo administrado con 60 mg/kg de EC-18 fue inhibida en un 54,3% (P <0,01) en comparación con la del grupo inducida con EPOC.

Tabla 7

Grupo	TNF- α (pg/ml)	% de inhibición
NC	1,5 ± 0,34	-
COPD	35,0 ± 9,68	-
EC18-30	22,4 ± 13,98	36,0
EC18-60	13,4 ± 5,33	61,8

10 [0043] Además, tal como se muestra en la Tabla 7 anterior, la producción de TNF- α en el fluido de lavado broncoalveolar en el grupo inducido con EPOC aumentó significativamente en comparación con la del grupo de control normal. Sin embargo, la producción de TNF- α en el grupo administrado con 30 mg/kg de EC-18 fue inhibida en un 36,0% en comparación con la del grupo inducido con EPOC, y la producción de TNF- α en el grupo administrado con 60 mg/kg de EC-18 fue inhibida en un 61,8% (P <0,05) en comparación con la del grupo inducido con EPOC.

Tabla 8

Grupo	MIP-2 (pg/ml)	% de inhibición
NC	12,0 ± 1,75	-
COPD	48,7 ± 15,02	-
EC18-30	28,9 ± 5,72	40,6
EC18-60	17,6 ± 4,07	63,8

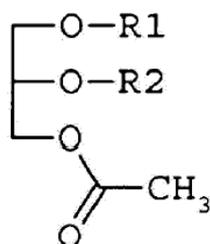
20 [0044] Además, tal como se muestra en la Tabla 8 anterior, la producción de MIP-2 en el fluido de lavado broncoalveolar en el grupo inducido con EPOC aumentó significativamente en comparación con la del grupo de control normal. Sin embargo, la producción de MIP-2 en el grupo administrado con 30 mg/kg de EC-18 fue inhibida en un 40,6% en comparación con la del grupo inducido con EPOC, y la producción de MIP-2 en el grupo administrado con 60 mg/kg de EC-18 fue inhibida en un 63,8% (P <0,05) en comparación con la del grupo inducido con EPOC.

25

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de monoacetildiacylglicerol de Fórmula 1 como principio activo para utilizar en la prevención o el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

[Fórmula 1]



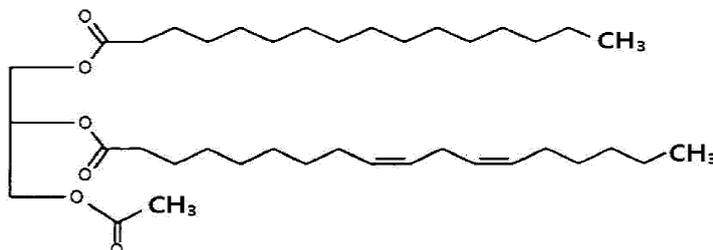
en la que R1 y R2 son independientemente un grupo ácido graso de 14 a 20 átomos de carbono.

2. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en palmitoílo, oleoílo, linoleoílo, linolenoílo, estearoílo, miristoílo y araquidonoílo.

3. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que R1 y R2 (R1/R2) se seleccionan del grupo que consiste en oleoílo/palmitoílo, palmitoílo/oleoílo, palmitoílo/linoleoílo, palmitoílo/linolenoílo, palmitoílo/araquidonoílo, palmitoílo/estearoílo, palmitoílo/palmitoílo, oleoílo/estearoílo, linoleoílo/palmitoílo, linoleoílo/estearoílo, estearoílo/linoleoílo, estearoílo/oleoílo, miristoílo/linoleoílo, miristoílo/oleoílo.

4. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de monoacetildiacylglicerol es un compuesto de Fórmula 2:

[Fórmula 2]



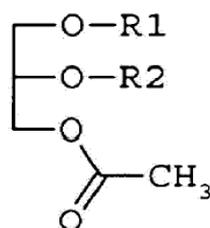
5. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de monoacetildiacylglicerol de Fórmula 1 se separa y se extrae de asta de ciervo natural.

6. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es bronquitis crónica o enfisema.

7. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de monoacetildiacylglicerol reduce la secreción de una o más proteínas seleccionadas de un grupo que consiste en los niveles de IL-4, CXCL-1, TNF- α y MIP-2.

8. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de monoacetildiacylglicerol reduce el número de células inflamatorias alrededor de los bronquios o los vasos o el número de células CD4⁺ y neutrófilos Gr-1⁺.

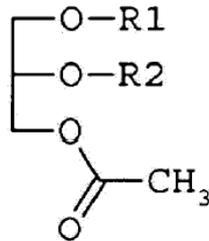
9. Composición para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el compuesto de monoacetildiacylglicerol de fórmula 1 está en una cantidad de 0,001 a 50 % en peso de la composición



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

10. Composición de alimento funcional para la salud que comprende un compuesto de monoacetildiacylglicerol de Fórmula 1 como principio activo para utilizar en la prevención o el alivio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

[Fórmula 1]



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

11. Composición para utilizar, según la reivindicación 10, en la que R1 y R2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en palmitoilo, oleoilo, linoleoilo, linoleñoilo, estearoilo, miristoilo y araquidonoilo.

12. Composición para utilizar, según la reivindicación 10, en la que R1 y R2 (R1/R2) se seleccionan del grupo que consiste en oleoilo/palmitoilo, palmitoilo/oleoilo, palmitoilo/linoleoilo, palmitoilo/linoleñoilo, palmitoilo/araquidonoilo, palmitoilo/estearoilo, palmitoilo/palmitoilo, oleoilo/estearoilo, linoleoilo/palmitoilo, linoleoilo/estearoilo, estearoilo/linoleoilo, estearoilo/oleoilo, miristoilo/linoleoilo, miristoilo/oleoilo.