

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 549**

51 Int. Cl.:

A61K 36/889 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2014** **PCT/EP2014/070157**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2015** **WO15040223**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2014** **E 14772319 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020** **EP 3049094**

54 Título: **Polifenoles de cacao para su uso en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica**

30 Prioridad:

23.09.2013 EP 13185608

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2021

73 Titular/es:

SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

BLANCHARD, CARINE y
HOLVOET, SÉBASTIEN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 803 549 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

Polifenoles de cacao para su uso en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica

5 **Sector de la invención**

La presente revelación, se refiere al uso de polifenoles vegetales, para su uso en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica.

10 **Antecedentes**

La esofagitis eosinofílica, es una afección inflamatoria del esófago, la cual puede desencadenarse, o no, por un antígeno. Sus síntomas incluyen al dolor abdominal funcional, los vómitos, la dificultad para desarrollarse, la dificultad para tragar, compactación alimentaria y la acidez o ardor estomacal. La enfermedad se describió inicialmente en niños, pero ésta también se presenta en adultos. Los eosinófilos, generalmente, no se pueden encontrar en la mucosa esofágica normal. Sin embargo, en la esofagitis eosinofílica, los eosinófilos se infiltran en el epitelio del esófago y, a menudo, éstos se pueden encontrar en grupos, en las cercanías de la superficie del epitelio. Con frecuencia, la infiltración de los eosinófilos, se asocia con un engrosamiento de la capa basal, como reacción a las actividades inflamatorias en el epitelio.

Se encuentran disponibles diferentes estrategias, para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, las cuales incluyen a la terapia médica, la dilatación mecánica y la modificación de la dieta.

En la terapia médica, se ha descubierto el hecho de que, los corticosteroides y los inhibidores de la bomba de protones mitigan los síntomas. Así mismo, se ha observado el hecho de que, la respuesta alérgica, puede reducirse mediante la administración de antihistamínicos. Podría entrar en consideración la dilatación mecánica del esófago, en los casos severos, en donde, la hinchazón del epitelio, amenaza con bloquear el esófago.

Los regímenes de tratamiento nutricional previos, apuntan, principalmente a una modificación de la dieta, al excluir posibles alérgenos alimentarios de la dieta. Así, por lo tanto, se realiza una evaluación de alergia y, por lo tanto, se identifican los alérgenos los cuales podrían inducir la enfermedad. Subsiguientemente, la dieta se modifica, con objeto de excluir el alérgeno identificado. Otros planteamientos, apuntan a la provisión de una nutrición completa la cual carezca de alérgenos potenciales. Así por ejemplo, el documento de patente estadounidense US 2008 / 0 031 814, describe una composición nutricional, la cual carece de ingredientes alergénicos y que, así, por lo tanto, previene el desarrollo de las afecciones inflamatorias alérgicas. Así, de este modo, en lugar de tratar la enfermedad mediante la elección de ciertos ingredientes nutricionales, las dietas correspondientes al arte anterior de la técnica especializada, apuntan a evitar los ingredientes alergénicos en la dieta.

Los flavonoides de cacao se han relacionado con la inhibición de la 5-lipoxigenasa y la 15-lipoxigenasa-1 (H. Sies et al., "Cocoa polyphenols and inflammatory mediators 1 - 4", - Polifenoles del cacao y mediadores inflamatorios 1 - 4 "-", Am. J. Clin. Nutr. 2005; 8: 1: 304S - 12S). El documento de patente internacional WO 2007 / 05 3757, reporta sobre la inhibición in vitro de la expresión de ARNm de COX-2 mediante determinados polifenoles. Se ha reportado sobre el hecho de que, que el dímero de procianidina B1 y el trímero C1 deterioran la señalización de la respuesta inflamatoria en monocitos humanos (X. Terras et al., Free Radical Research, mayo de 2011; 45 (5): 611 - 619).

Así, por lo tanto, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de una composición la cual comprenda compuestos naturales, los cuales no únicamente carezcan de los alérgenos principales, sino que también pueda prevenir o tratar, de una forma activa la esofagitis eosinofílica.

50 **Resumen**

Es un objeto de la invención, el de proporcionar soluciones nuevas y alternativas al problema de prevenir o tratar la esofagitis eosinofílica. Se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, los fenoles vegetales son útiles para prevenir o tratar la esofagitis eosinofílica. La evaluación de los ingredientes los cuales son de utilidad en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica se lleva a cabo mediante la utilización de un modelo de ratón, establecido para la esofagitis eosinofílica (Akei et al., "Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice", - Sondas de exposición al antígeno epicutáneo para la esofagitis eosinofílica experimental, en ratones, - Gastroenterology (Gastroenterología), Septiembre de 2005; 129 (3): 985 - 94). Este modelo utiliza varios parámetros, incluido el número de eosinófilos en el esófago, como indicador del efecto sobre la esofagitis eosinofílica. Correspondientemente en concordancia, éste es idealmente apropiado, para la ensayar compuestos los cuales sean candidatos para el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica.

Así, por lo tanto, la invención se refiere a una composición la cual comprende un extracto de cacao que comprende por lo menos una procianidina B1 y / o uno o más multímeros de la misma; y por lo menos una procianidina B2 ó / y uno o más multímeros de la misma; y por lo menos una procianidina que no es procianidina B1 ó B2 B1 ó uno o más multímeros de la misma, siendo dicho multímero de 2 a 10 meros, para su uso en la prevención o el tratamiento

de la esofagitis eosinofílica.

La composición, puede comprender unos porcentajes comprendidos dentro de unos márgenes que van de un 0,01 % a un 0,5 %, o de un 0,02 % a un 0,1 %, ó de un 0,04 % a un 0,07 %, en peso, de procianidina B1 o de multímeros de dicha procianidina.

La composición, puede comprender unos porcentajes comprendidos dentro de unos márgenes que van de un 0,01 % a un 1,0 %, ó de un 0,1 % a un 0,9 %, ó de un 0,2 % a un 0,3 %, en peso, de procianidina B2 ó de multímeros de dicha procianidina.

La composición, puede comprender unos porcentajes comprendidos dentro de unos márgenes que van de un 0,5 % a un 10 %, ó de un 1 % a un 5 %, ó de un 1,5 % a un 0,3 %, en peso, de una procianidina la cual no sea ni procianidina B1 ni procianidina B2, ni multímeros de dichas procianidinas.

La composición puede administrarse por vía oral, de una forma opcional, mediante alimentación por sonda o tópico-oral. La composición, puede administrarse, a un ser humano o a un animal de compañía o doméstico, de una forma particular a un gato o a un perro. El ser humano puede ser un niño pequeño de una edad comprendida entre 1 mes y seis años, un niño mayor de una edad comprendida entre los 6 y 18 años, o una persona adulta. Así, de este modo, la composición nutricional, puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en una composición alimenticia infantil para lactantes, una fórmula de seguimiento, una leche de crecimiento, un cereal infantil para lactantes, o una composición nutricional para bebés. La composición también puede ser una composición nutricional, una composición nutricional para animales domésticos o de compañía un suplemento nutricional oral o un producto farmacéutico. De una forma particular, la composición nutricional, se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en un producto de bebida, un producto de yogur, leche fermentada, un jugo de fruta, o una barra de cereal. La composición nutricional puede ser un alimento para fines médicos específicos, tal como una composición nutricional para el cuidado de la salud para la alimentación oral, un producto nutricional para la alimentación enteral o un producto de alimentación parenteral.

Descripción resumida de las figuras

Figura 1. Protocolo experimental.

Figura A. Número de eosinófilos en el esófago. Se procedió recolectar los esófagos y se realizó una histología tisular. Se procedió a identificar los eosinófilos y éstos se contaron mediante pletinas portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) por campo de alta potencia (hpf – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a high powered field] -). Se muestra el número máximo de eosinófilos encontrados en un campo hpf, en la totalidad del esófago.

Definiciones

La "esofagitis eosinofílica" es una afección inflamatoria del esófago. Los síntomas incluyen al dolor abdominal funcional, los vómitos, la dificultad para desarrollarse, la dificultad para tragar, la compactación alimentaria y la acidez estomacal. Ésta se caracteriza por la presencia de infiltrados eosinófilos en el epitelio del esófago. La infiltración de los eosinófilos puede encontrarse asociada con un engrosamiento de la capa basal. Mediante la CIE-9 (clasificación internacional de enfermedades, revisión 9 – [CIE-9 – de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a "international classification of diseases, revision 9"] -), ésta se designa como 530.13. Si se encuentran más de 15 eosinófilos por "alta potencia archivada" (la cual se define abajo, a continuación) en una biopsia de la mucosa del esófago, entonces, la esofagitis eosinofílica, puede considerarse como habiendo sido diagnosticada.

Los "fenoles vegetales" o fenoles de plantas, son una clase de compuestos orgánicos naturales. Éstos comprenden uno o más grupos fenólicos. Aquí solo se consideran los fenoles que se originan en las plantas y los fenoles sintetizados de una forma artificial, los cuales son idénticos a los fenoles que se originan de una forma natural en las plantas.

Los "grupos fenólicos" son grupos los cuales comprenden un grupo fenilo unido a un grupo hidroxilo. El hidrógeno de los carbonos del anillo de los grupos fenólicos, puede sustituirse con otros residuos (tales como hidroxilo, alcano, residuos alquenos, anillo C formado como carboxilo, etc.). Una sustitución particular preferida es un grupo hidroxilo adicional. Los "polifenoles vegetales" (o polifenoles de plantas), en el sentido de la invención, son fenoles los cuales comprenden más de 2 grupos fenólicos.

La "procianidina" es una forma de un polifenol. Los polifenoles consisten en más de un anillo aromático, cada uno de los cuales contiene por lo menos un grupo hidroxilo. Los flavonoides son una subclase de polifenoles que tienen una estructura principal C6-C3-C6. Un grupo de flavonoides, las procianidinas, se componen de monómeros flavan-3-ol y sus respectivos oligómeros, comúnmente unidos a través de un enlace 4 → 6 ó 4 → 8. Las formas multiméricas de dicha procianidina también acontecen de una forma natural. Para una definición de procianidinas en el sentido de la invención, hacemos referencia a Hammerstone, John F.; Lázaro, Sheryl A.; Schmitz, Harold H. (agosto de 2000; "Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods", - Contenido de procianidina y variación en

algunos alimentos comúnmente consumidos -. The Journal of Nutrition 130 (8S Suppl): 2086S - 92S. PMID 10917927), de una forma particular, la introducción.

"Campo de alta potencia (HPF)", cuando se usa en relación con la invención, se refiere al área visible bajo la potencia de aumento máxima del objetivo de un microscopio el cual se esté usando. Esto puede representar un nivel de aumento de 400 x.

"Tópica-oral" cuando se usa en la presente invención, se trata de una forma de administración en la que, una composición, se aplica tópicamente a la mucosa esofágica, para la adsorción directa de la composición por la mucosa esofágica. Esta forma de administración, está destinada a evitar la adsorción de la composición a través del tracto digestivo, la cual comienza después del esófago. Una forma típica de administración tópica-oral es la administración en forma de aerosol, el cual proyecta de forma pulverizada (en forma de "spray"), a través de la cavidad oral y luego se engulle hacia el interior del esófago.

Descripción detallada de la invención

Los títulos de las secciones sirven para aclarar el tema y no deben interpretarse como limitando el tema tratado. Si se divulgan rangos de valores, entonces, cada valor individual, se considera como encontrándose cubierto por el rango, de una forma particular, cada número entero. En el caso en el que no se indique de otro modo, los valores en %, se refieren a los valores de peso / peso (p / p). Se ha descubierto, de una forma sorprendente, el hecho de que, ciertos polifenoles de cacao, son de utilidad para disminuir la cantidad de eosinófilos. Este descubrimiento, se realizó en un modelo de ratones para la esofagitis eosinofílica. Así, por lo tanto, se puede concluir el hecho de que, los fenoles vegetales, se pueden usar en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica, la cual es una enfermedad caracterizada por un aumento del número de eosinófilos en ciertos tejidos.

Composiciones

Las composiciones de la invención pueden comprender varios ingredientes, de una forma particular, polifenoles. De una forma particular, la composición de la invención comprende extractos o concentrados de cacao, los cuales, a su vez, comprenden polifenoles que comprenden por lo menos una procianidina B1 ó / y uno o más multímeros de los mismos; y por lo menos una procianidina B2 ó / y uno o más multímeros de la misma; y por lo menos una procianidina que no es procianidina B1 ó B2 B1 ó / y uno o más multímeros de la misma, siendo, dicho multímero, cualquiera de entre un 2-mero a 10 meros. En una forma de presentación particular, la composición comprende polifenoles que comprenden por lo menos una procianidina y otros polifenoles. En una forma de presentación preferida adicional, los polifenoles, se encuentran presentes en una concentración en los extractos o concentrados o / y en un factor de relación que se puede encontrar en los extractos o concentrados de cacao.

Polifenoles vegetales

Los polifenoles vegetales comprenden por lo menos 2, 3, 4, 5 ó 6 residuos fenólicos. Se prefieren, de una forma particular, los fenoles vegetales que comprenden 2 residuos fenólicos. Los fenoles vegetales de una forma preferible consisten simplemente en hidrógeno, carbonos y oxígeno. Los fenoles vegetales de una forma preferible, comprenden o consisten en un residuo seleccionado de entre el grupo que consiste en por lo menos un residuo de ciclohexano, un residuo fenólico, un residuo de H, un residuo OH, un residuo de C =, residuo H₂CO, un residuo de etilo, un residuo de -O-.

La composición puede comprender por lo menos tres, o por lo menos cuatro polifenoles vegetales diferentes. Se puede esperar el hecho de que una combinación de polifenoles vegetales, muestre unos efectos sinérgicos sobre la esofagitis eosinofílica. Los fenoles son fenoles que se encuentran en fuentes vegetales naturales. Las fuentes naturales, pueden ser las consistentes en cacao o uva. Los fenoles pueden extraerse de dichas fuentes naturales, por mediación de cualquier técnica de extracción la cual sea conocida, tal como la consistente en una extracción con agua o en un disolvente orgánico, tal como el etanol ó el éter.

Las composiciones, comprenden "Procianidina". De una forma particular, la composición, puede comprender por lo menos una procianidina B1 (cis, trans "-4,8" -Bi- (3,3', 4', 5,7-pentahidroxiflavano)), por lo menos una procianidina B2 (4,8"-Bi - [(+) - epicatequina], cis, cis" -4,8"-Bi (3,3', 4', 5,7-pentahidroxiflavano)), y por lo menos otra procianidina que no sea procianidina B1 ó B2. De una forma particular, la composición, puede comprender multímeros de dichas procianidinas. Se prefiere, de una forma particular de 2 a 10 meros, ó de 7 a 10 meros.

La composición, puede comprender por lo menos una procianidina B1 y / ó uno o más multímeros de la misma; y por lo menos una procianidina B2 ó / y uno o más multímeros de la misma; y por lo menos una procianidina que no sea procianidina B1 ó B2 B1 ó / y uno o más multímeros de la misma.

También se contempla, así mismo, incluir polifenoles adicionales, los cuales no sean procianidinas, en la composición.

En una forma particular de presentación, la epicatequina, se excluye de la composición. También se contemplan, así mismo, mezclas de estos fenoles vegetales. De una forma particular, la mezcla, puede comprender por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 de los polifenoles los cuales se han descrito anteriormente, arriba. La composición, puede comprender cualquier permutación de los fenoles descritos anteriormente, arriba, en la composición.

5 En una forma preferida de presentación, las composiciones las cuales comprenden polifenoles que comprenden procianidina para usarse en el tratamiento o prevención de la esofagitis eosinofílica se obtienen del cacao y, así, por lo tanto, de extractos de polifenoles de cacao.

10 La cantidad total de polifenoles en el extracto o concentrado puede encontrarse comprendida dentro de unos márgenes situados entre un 20 % y un 60 %, entre un 30 % y un 55 %, o entre un 40 % y un 50 %, en peso.

Los extractos o concentrados pueden comprender un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 0,01 % a un 5 %, o de un 0,1 % a un 0,5 %, o de un 0,5 % a un 0,15 %, en peso, de procianidina B1 o multímeros de dicha procianidina.

15 En una forma preferida de presentación, los extractos o concentrados comprenden un porcentaje que va de un 1 % a un 0 %, o de un 2 % a un 7 %, o de un 3% a un 5 %, en peso, de procianidina B2 ó multímeros de dicha procianidina. En una forma de presentación preferida, los extractos o concentrados comprenden de un 0,5 % a un 10 %, o de un 1 % a un 5 %, o de un 1,5 % a un 2 %, en peso, de otras procianidinas que no son procianidina B1 ó B2 o multímeros de dichas procianidinas.

Los extractos o concentrados, se pueden diluir, para su uso en una composición, en la prevención o el tratamiento de la esofagitis eosinofílica.

25 En algunas forma de presentación, la composición puede comprender los extractos o concentrados, en una cantidad de aproximadamente un 1 % a un 20 %, de un 2 % a un 15 %, de un 3 % a un 10 %, o de un 5 % a un 7 %, en peso, basado en el peso de la composición.

30 En una forma preferida de presentación, la composición para uso en la prevención o el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, comprende un porcentaje que va de un 0,01 % a un 0,5 %, o de un 0,02 % a un 0,1 %, o de un 0,04 % a un 0,07 %, en peso, de procianidina B1 ó multímeros de dicha procianidina.

35 En una forma de presentación preferida, la composición comprende de un 0,01 % a un 1,0%, o de un 0,1 % a un 0,9 %, o de un 0,2 % a un 0,3 %, en peso, de procianidina B2 ó multímeros de dicha procianidina. En una forma de presentación preferida, la composición comprende de un 0,5 % a un 10 %, o de un 1 % a un 5 %, o de 1,5 % a un 2 %, en peso, de otras procianidinas que no son ni procianidina B1 ni B2 ni multímeros de dichas procianidinas.

40 Se prefiere, de una forma particular de 2 a 20 meros, de 5 a 15 meros, o de 7 a 10 meros de procianidina B1, procianidina B2 u otras procianidinas que no son procianidina B1 ó B2.

Formulaciones

45 Las composiciones descritas anteriormente, arriba, pueden formularse en forma líquida o en forma sólida. La forma líquida, puede formularse para estar en una forma adecuada para una proyección por pulverización, es decir, en forma de una proyección pulverizada o "spray". Esto, se puede conseguir procediendo a conectar un compartimento que contiene la composición en cuestión, a una boquilla de proyección por pulverización. Cuando se transporta el líquido a través de la boquilla de proyección pulverizada, se produce la atomización de éste, permitiendo que las gotitas de este modo obtenidas, se distribuyan de una forma uniforme, sobre una superficie. Las personas expertas en el arte especializado de la técnica, conocen varias formas de transportar un líquido a través de una boquilla de proyección por pulverización. Así, por ejemplo, el recipiente que contiene la composición, puede encontrarse bajo presión, en comparación con la presión del aire atmosférico circundante. De una forma alternativa, un mecanismo de bomba puede transportar la pulverización a través de la boquilla de proyección pulverizada. El uso de una proyección pulverizada, permite, por ejemplo, el rociar la composición a través de la cavidad oral en el esófago y así, de este modo, poner la composición en cuestión, en contacto directo con la mucosa esofágica. Subsiguientemente, la composición, puede ser absorbida por la mucosa y posteriormente, conseguir una distribución sistémica en el interior del cuerpo.

60 Las composiciones pueden comprender, de una forma adicional, por lo menos un agente activo adicional, un portador o soporte, un vehículo, un excipiente, o un agente auxiliar, susceptible de poderse identificar por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica, tras la lectura de la presente revelación.

65 La composición puede encontrarse en forma de un suplemento nutricional oral, una composición nutricional o un producto farmacéutico. Una composición nutricional, un suplemento nutricional oral, o un producto farmacéutico, puede comprender la composición o equipo a modo de kit de la invención.

Composición nutricional

Tal como éste se usa en el presente documento, el término "composición nutricional" incluye, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las composiciones nutricionales completas, a las composiciones nutricionales parciales o incompletas, y a las composiciones nutricionales específicas para enfermedades o afecciones. Una composición nutricional completa (es decir, aquellas que contienen todos los macro- y micronutrientes esenciales) puede usarse como la única fuente de nutrición para el paciente. Los pacientes, pueden recibir el 100 % de sus requerimientos nutricionales de dicha composición nutricional completa. Una composición nutricional parcial o incompleta, no contiene todos los macro- y micronutrientes esenciales y no puede utilizarse como única fuente de nutrición para el paciente. Las composiciones nutricionales parciales o incompletas, pueden usarse como un suplemento nutricional. Una composición nutricional suplementaria oral, contiene, principalmente o de una forma exclusiva, los ingredientes activos esenciales de la composición reivindicada (los fenoles vegetales) y ésta puede consumirse, de una forma adicional a la nutrición regular de un paciente.

Una composición nutricional específica para una enfermedad o afección, es una composición la cual proporciona nutrientes o productos farmacéuticos y ésta puede consistir en una composición nutricional completa o parcial.

Una composición nutricional, puede comprender, de una forma adicional, los siguientes nutrientes y micronutrientes: una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, una fuente de hidratos de carbono, vitaminas y minerales. La composición, también puede contener, así mismo, antioxidantes, estabilizadores (cuando se proporciona en forma sólida) o emulgentes o emulsionante (cuando ésta se administra en forma líquida). En una forma preferida de presentación, la composición en cuestión, consiste en una fórmula basada en aminoácidos, es decir que, la única fuente de aminoácidos, son los aminoácidos libres.

La composición nutricional, incluye, de una forma adicional, uno o más aminoácidos. Los ejemplos no limitativos de aminoácidos incluyen a la alanina, la arginina, la asparagina, el aspartato, la citrulina, la cisteína, el glutamato, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxiprolina, la hidroxiserina, la hidroxitirosina, la hidroxilisina, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, las fenilalanina, la prolina, la serina, la taurina, la treonina, el triptófano, la tirosina, la valina, el HICA (ácido Alfa-hidroxiisocaproico), el VIHA (ácido alfa-hidroxiisovalérico), el HIMVA (ácido alfa-hidroximetilvalérico) o una combinación de entre éstos. En una forma preferida de presentación, los ejemplos no limitativos de aminoácidos incluyen a la prolina, la hidroxiprolina, la hidroxitirosina, la hidroxilisina y la hidroxiserina y combinaciones de entre éstos.

La composición nutricional, puede comprender minerales tales como el sodio, el potasio, el calcio, el fósforo, el magnesio, el cloruro, el hierro, el zinc, el cobre, el manganeso, el fluoruro, el cromo, el molibdeno, el selenio, el yodo o cualquier combinación de entre éstos.

La composición nutricional, comprende, de una forma adicional, vitaminas adicionales tales como la vitamina A, la vitamina E, la vitamina C, la vitamina B1, la vitamina B2, el ácido pantoténico, la vitamina B6, la vitamina B12, la niacina, el ácido fólico, la biotina y la colina o cualquier combinación de entre éstas.

En una forma de presentación, la composición nutricional, se selecciona de entre el grupo que consiste en una composición de alimentación infantil para niños pequeños lactantes, una fórmula de seguimiento, una leche de crecimiento, una composición infantil, de cereales, para niños pequeños lactantes, o una composición nutricional para bebés. Estos productos son, de una forma particular, perfectamente adecuados para abordar y resolver el problema de la prevención o reducción de los síntomas de la esofagitis eosinofílica en bebés y niños pequeños. Sin embargo, no obstante, también se pueden elegir otros productos, tales como bebidas y materias en polvo (en formato de bolsita o saquito) para niños mayores y adultos, tal como se describe abajo, a continuación.

En una forma adicional de presentación, la composición nutricional, se selecciona de entre el grupo que consiste en un producto de bebida, una bebida a base de aminoácidos, un producto de yogur, leche fermentada, un jugo de fruta, una materia en polvo, seca, en formato de bolsita o saquito, o una barra de cereal. Estas composiciones nutricionales son muy adecuadas para administrar fenoles vegetales a niños mayores y humanos adultos. Las composiciones nutricionales, se pueden enriquecer con fenoles vegetales y éstas tienen una imagen creíble para proporcionar, a los consumidores, una composición nutricional, funcional, orientada a la salud.

Una necesidad particular en cuanto al hecho de poder disponer de productos para reducir los síntomas de la esofagitis eosinofílica, es la que puede encontrarse en el entorno clínico, tal como en los hospitales, las clínicas y los hogares para personas mayores. Así, por lo tanto, en una forma adicional de presentación, la composición nutricional, se trata de un producto alimenticio para fines médicos específicos, tal como una composición nutricional para el cuidado de la salud, para la administración oral, y / o un producto nutricional para la administración enteral o parenteral. En este último caso, ésta solo incluirá ingredientes los cuales sean adecuados para la alimentación parenteral. Los ingredientes los cuales son adecuados para la alimentación parenteral, son bien conocidos por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica. De una forma particular, una composición para la administración parenteral contendrá los fenoles vegetales en forma pura o sustancialmente pura (es decir que, generalmente, ésta no se proporciona en forma de extractos de plantas, los cuales sólo están enriquecidos para el

fenol de la planta), pero la composición también puede comprender otros ingredientes, los cuales, sean conocidos como siendo adecuados para la nutrición parenteral. Una ventaja adicional de la invención es la consistente en que, el fenol vegetal se puede proporcionar en una concentración local relativamente alta y bajos volúmenes de una composición nutricional médica y, así, por lo tanto, que ésta se puede administrar de una forma eficaz, a pacientes con tal necesidad.

“Kits”

Las composiciones anteriores también se pueden proporcionar como equipos a modo de “kits”. En estos kits, la totalidad o una parte de los ingredientes de las composiciones descritas anteriormente, arriba, se proporcionan en una forma separada (es decir, no mezclada). Un equipo a modo de kit de la invención, puede comprender los fenoles vegetales, por un lado, y la totalidad de los ingredientes restantes, por otro lado, de una forma separada. Un kit de la invención, puede comprender por lo menos dos o tres fenoles vegetales, proporcionados en una forma separada. Estos kits, pueden comprender cada uno de los ingredientes de la composición descrita anteriormente, arriba de una forma separada.

Usos y procedimientos terapéuticos

La composición o el kit de la invención, pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de la esofagitis eosinofílica o en la reducción del número de eosinófilos, de una forma particular, en el epitelio, de una forma particular, en el epitelio del esófago. La composición o el kit de la invención también se pueden usar en un procedimiento para el tratamiento o prevención de la esofagitis eosinofílica o para la reducción del número de eosinófilos, de una forma particular, en el epitelio, de una forma particular, en el epitelio del esófago.

Una reducción en el número de eosinófilos se define como la reducción de eosinófilos los cuales se encuentran en un campo de alta potencia de un microscopio, en una biopsia de la mucosa del esófago, por debajo de un valor de 10 - 20, de una forma particular, 15, en seres humanos que sufren de esofagitis eosinofílica. Así, de este modo, una reducción, en el sentido de la invención, es una reducción significativa, en comparación con un control positivo, en modelos animales. Una reducción, en el sentido de la invención puede ser una reducción a valores inferiores a 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ó 0 en un campo de alta potencia de un microscopio, en una biopsia de la mucosa del esófago humano. De una forma alternativa, la reducción, puede definirse haciendo referencia al número de eosinófilos que tiene o se espera que tenga un sujeto que padece esofagitis eosinofílica si no se toman medidas preventivas, mediante el uso de la composición de la invención. Así, por lo tanto, una reducción puede ser un porcentaje de reducción (de por lo menos un 50 %, un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 %, un 95 %, un 99 %, ó un 100 %) en referencia a una serie de eosinófilos encontrados en un campo de alta potencia de un microscopio en una biopsia de la mucosa del esófago de un animal o ser humano que sufre de esofagitis eosinofílica. De una forma alternativa, una reducción, en el sentido de la invención, puede ser una reducción, en números absolutos, en 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 ó más de 20, en referencia al número de eosinófilos encontrados en un campo de alta potencia de un microscopio, en una biopsia de la mucosa del esófago de un ser humano que sufre de esofagitis eosinofílica. El valor de referencia, puede estar comprendido dentro de un rango de 10 - 20, ó bien, éste puede ser de 15. La reducción, puede observarse después de los 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 120 días de tratamiento.

Las composiciones y kits, pueden proporcionarse en una forma que sea adecuada para la administración oral o tópica y entonces, administrarse de una forma correspondientemente en concordancia. La administración, puede comenzar antes de que acontezcan los síntomas de la esofagitis eosinofílica en un sujeto, de una forma simultánea con la aparición de los síntomas, o después de que los síntomas hayan aparecido. La administración, se puede llevar a cabo durante un transcurso de tiempo de 1, 20, 30, 60, 120, 360 días o más. Si el sujeto se trata de un ser humano, entonces, el sujeto al que se le administre la composición, puede ser de una edad comprendida entre los 4 meses y los 6 años, entre los 6 años y los 18 años, o éste puede tratarse de una persona adulta.

En una forma de presentación, la composición, está destinada a su consumo por parte de un animal, de una forma preferible un gato o un perro. De la misma forma que sucede con los humanos, la esofagitis eosinofílica, se puede observar en animales, de una forma particular, en animales domésticos o de compañía y en animales mantenidos como mascotas. De una forma ventajosa, la presente invención, proporciona un líquido, el cual puede administrarse, por parte de su propietario, a un animal de compañía o doméstico.

La suma de fenoles vegetales en la composición, se administra, a un ser humano, en una cantidad correspondiente, de una forma preferible, a una dosis comprendida dentro de un rango que va desde los 3 mg / kg de peso corporal, por día, hasta los 100 mg / kg de peso corporal, por día, administrándose ésta, de una forma preferible, a una dosis comprendida dentro de un rango que va desde los de 10 a 50 mg / kg de peso corporal por día. De una forma preferible, la composición proporciona de aproximadamente de 25 mg a 10 g por día, de 50 mg a 10 g por día, de una forma preferible de 100 mg a 5 g por día, y de una forma todavía más preferible, de 300 mg a 1 g por día. Estas dosis preferidas, permiten proporcionar, por un lado, suficientes fenoles vegetales a un paciente relevante, por día, para proporcionar el beneficio para la salud esperado y, por otro lado, no sobredosificar los fenoles vegetales, con objeto de evitar el riesgo de posibles efectos tóxicos o no deseables para el paciente.

Procedimientos de producción

Se proporciona un procedimiento para producir la composición descrita anteriormente, arriba, y el cual comprende el proporcionar por lo menos uno de los fenoles vegetales descritos anteriormente, añadiendo, de una forma opcional, por lo menos un ingrediente adicional, seleccionado, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en uno o más aminoácidos, grasas o hidratos de carbono, añadiendo, de una forma opcional, por lo menos un nutriente o micronutriente, añadiendo un portador o soporte, o agua.

Ejemplos

EJEMPLO 1:

EFFECTO DE LOS POLIFENOLES EN EL RECUENTO EOSINÓFILO

Se procedió a sensibilizar ratones Balb / c hembra, de 5 - 8 semanas de edad, mediante la aplicación epicutánea de 200 µg de un extracto alérgico. Se afeitó una pequeña parte de la espalda del ratón. Se procedió a fijar un parche de gasa estéril (de 1 x 1 cm) con el alérgeno, a la piel, con un apósito transparente biooclusivo 2461 (Johnson y Johnson) y un vendaje adhesivo del tipo esparadrapo o "tiritita". El parche, permaneció en la piel, durante un período de sensibilización de 4 a 7 días consecutivos, hasta que éste se cayó, o bien, se retiró el día 8. Pocos días después del último día de sensibilización (días 21 a 28), los ratones, se expusieron, el día 30, a un reto intranasal (100 mg) en ratones anestesiados y, los ratones, se recogieron el día 32.

El extracto de antígeno de *Aspergillus fumigatus* y el extracto de ácaros del polvo doméstico, se obtuvieron de procedencia de la firma Greer Laboratories, Lenoir, NC y se diluyeron a una tasa de 100 mg / µl, con solución salina (suero fisiológico) normal.

Se procedió a someter a test de ensayo el efecto de los fenoles vegetales, en el producto alimenticio de extracto de cacao, el cual comprendía un 6 % (p / p – [peso con respecto a peso] -) de un extracto de cacao (dilución de "extracto de cacao con un porcentaje del 45 % de polifenoles", de procedencia de la firma Monteloeder, España, en agua), un 3 % (p / p) de un extracto de manzana que comprendía polifenoles (de procedencia de la firma Monteloeder, España; los polifenoles, eran a un 80 % de floridzina y floretina; y epicatequina) y al 1 % (p / p) de epicatequina de Monteloeder (España). Mediante el uso de dicha dilución se logró que se encontrara un nivel de epicatequina del 0, 5 % - 1% (p / p) en la dieta final. Así, por lo tanto, la epicatequina, puede excluirse como un factor relevante para cualquier diferencia observada.

	Número de ratones	Sensibilización epicutánea	Retos	Tratamiento
Grupo A	8	3 x salino	1 x ASP	Ninguno
Grupo B	8	3 x ASP	1 x ASP	Ninguno
Grupo C	8	3 x ASP	1 x ASP	Extracto de cacao
Grupo D	8	3 x ASP	1 x ASP	Extracto de manzana
Grupo E	8	3 x ASP	1 x ASP	Epicatequina

Se recolectaron los esófagos y, éstos, se tiñeron con hematoxilina eosina y se procedió al recuento de los eosinófilos (campo de potencia máxima / alta, véase la Figura 2).

En comparación con el control positivo, se observó una reducción significativa de los eosinófilos en el esófago, con los polifenoles del cacao en el esófago y en el epitelio esofágico. Esto sugiere un efecto más amplio de los fenoles derivados del cacao en la reducción de la carga eosinofílica inducida por los alérgenos. La observación de que la epicatequina no tiene ningún efecto, implica el hecho de que los otros componentes principales del extracto de cacao utilizado, a saber, un 1,0 % de procianidina B1, un 4,0 % de procianidina B2, un 30 % de 1 a 10 meros de otras procianidinas, son los responsables del beneficio observado.

EJEMPLO 2: ENSAYO CLÍNICO

Siete cohortes de 20 - 30 personas de una edad de 18 - 60 años, los cuales sufrían de esofagitis eosinofílica, según venía indicado por la presencia de más de 15 eosinófilos por campo de alta potencia, en una biopsia de la mucosa obtenida durante la esofagogastroduodenoscopia, recibieron una composición a base de aminoácidos VIVONEX® PEDIATRIC, la cual contenía extractos, de una forma adicional, tal como se indica en la tabla que se facilita abajo, a continuación.

A una elución estándar, VIVONEX® PEDIATRIC es una fórmula de 0,8 kcal / ml, la cual tiene, en % de kcal: un 12 % de proteína (aminoácidos libres); un 63 % de hidratos de carbono y un 25 % de grasas. Un factor de relación MCT : LC de 70 : 30; un factor de relación n6 : n3 de 7,7: 1; una osmolalidad (mOsm / kg de agua) de 360; agua libre en

una proporción del 89 %; cumple o supera el 100 % de DRIs para proteínas y 25 vitaminas y minerales clave; Glutamina suplementaria: 3,0 g / l; L-Arginina suplementaria: 2,0 g / l.

Los extractos de cacao, contienen un porcentaje del 6 % de polifenoles (preparado a partir de extracto de cacao con un 45 % de polifenoles, de procedencia de la firma Monteloeder, España). Este extracto de cacao de Monteloeder contiene un 1,0 % de catequina, un 9,0 % de epicatequina, un 1,0 % de procianidina B1, un 4,0% de procianidina B2, un 30 % de 1 a 10 meros de otras procianidinas). El extracto de manzana, comprende un 3 % (p / p) de polifenoles (Monteloeder, España; los polifenoles contienen un 80 % de floridzina y floretina), un 1 % de epicatequina de Monteloeder (España).

	Número de sujetos	Agente(s)
Grupo A	15	Agua
Grupo B	15	6 % de extracto de cacao
Grupo C	15	3 % de extracto de manzana
Grupo D	15	1 % de epicatequina

Los sujetos reciben los extractos en una cantidad tal que se administran diariamente 500 mg de los respectivos polifenoles. El número de eosinófilos se determina como el número de eosinófilos visibles en el campo de alta potencia de una biopsia de la mucosa obtenida durante la esofagogastroduodenoscopia en los días 15 y 30 después del inicio del estudio. En el estudio también se observan síntomas asociados conocidos como la dificultad para tragar, la impactación alimentaria y la acidez estomacal.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición, la cual comprende un extracto de polifenol de cacao que comprende por lo menos una procianidina B1 y / o uno o más multímeros de la misma; y por lo menos una procianidina B2 ó / y uno o más multímeros de la misma; y por lo menos una procianidina que no es procianidina B1 ó B2 B1 ó uno o más multímeros de la misma, siendo dicho multímero de 2 a 10 meros, para uso en la prevención o el tratamiento de la esofagitis eosinofílica.
5
- 2.- Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde, la composición, comprende de un 0,01 % a un 0,5 %, ó de un 0,02 % a un 0,1 %, ó de un 0,04 % a un 0,07 % (p / p) de procianidina B1 ó multímeros de dicha procianidina.
10
- 3.- Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde, la composición comprende de un 0,01 % a un 1,0 %, ó de un 0,1 % a un 0,9 %, ó de un 0,2 % a un 0,3 % (p / p) de procianidina B2 ó multímeros de dicha procianidina.
15
- 4.- Composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende 0.5% a 10%, o 1% a 5%, o 1.5% a 2% (p / p) de procianidinas que no son procianidina B1 o B2 o multímeros de dichas procianidinas.
20
- 5.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada composición se administrará por vía oral o tópica-oral.
25
- 6.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, las citadas composiciones, se administran en forma de un proyección pulverizada como un spray.
25
- 7.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada composición, es para administrarse a un ser humano o a un animal de compañía, de una forma particular, a un gato o un perro.
30
- 8.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, el ser humano es un niño pequeño entre la edad de 1 mes y seis años, un niño mayor entre las edades de 6 a 18 años, o una persona adulta.
35
- 9.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la composición, es una composición nutricional, un suplemento nutricional oral o un producto farmacéutico.
35
- 10.- Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la composición nutricional, se selecciona de entre el grupo que consiste en una composición de alimentación infantil para niños lactantes, una bebida o fórmula a base de aminoácidos, una fórmula de seguimiento, una leche de crecimiento, un infantil de cereales para niños pequeños lactantes, o un composición nutricional para bebés.
40
- 11.- Composición para uso según la reivindicación 9, en donde, la composición nutricional, se selecciona de entre el grupo que consiste en un producto de bebida, un producto de yogur, leche fermentada, un zumo de fruta, una materia en polvo, seca, en formato de bolsita, o una barra de cereal.
45
- 12.- Composición para su uso según la reivindicación 9, en donde, la composición nutricional, es un alimento para propósitos médicos específicos tales como una composición nutricional para el cuidado de la salud para alimentación oral, un producto nutricional para la alimentación enteral o un producto de alimentación parenteral.

Figura 1

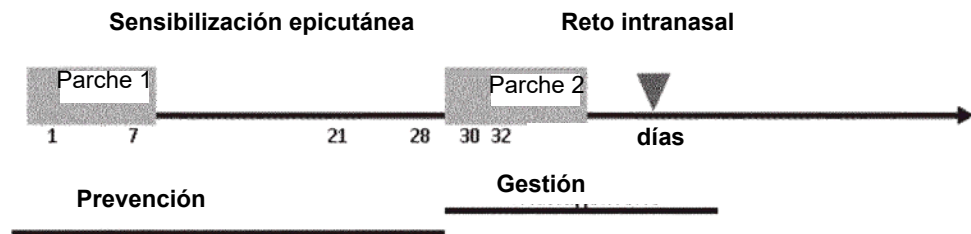


Figura 2

