

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 940 665**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2015** **PCT/EP2015/074179**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016** **WO16059254**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2015** **E 15791520 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2022** **EP 3206676**

54 Título: **Agente para la inmunomodulación de apoyo en esclerosis múltiple y psoriasis que contiene ácido propiónico**

30 Prioridad:

17.10.2014 DE 102014015314

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

10.05.2023

73 Titular/es:

FLEXOPHARM BRAIN GMBH & CO. KG (100.0%)
Industriestraße 40
44628 Herne, DE

72 Inventor/es:

GOLD, RALF;
HAGHIKIA, AIDEN y
LINKER, RALF

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 940 665 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

Agente para la inmunomodulación de apoyo en esclerosis múltiple y psoriasis que contiene ácido propiónico

5 La invención se refiere a un agente para su uso coadyuvante en la terapia de la esclerosis múltiple y la psoriasis.

10 Mientras que en las enfermedades autoinmunes las estructuras del propio organismo son el blanco de una respuesta inmunitaria mal dirigida, por ejemplo, en la esclerosis múltiple EM, en las enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas se producen inflamaciones de diversos tejidos como, por ejemplo, del intestino (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), la piel (psoriasis) o las articulaciones (enfermedades reumáticas). Lo que tienen en común todos los estados patológicos mencionados es que, como consecuencia de las inflamaciones, pueden aparecer otras enfermedades con una frecuencia superior a la media como, por ejemplo, obesidad, hipertensión arterial, arteriosclerosis, infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares.

15 Recientes hallazgos en el campo de los microbiomas han demostrado que la nutrición, el microbioma intestinal y la respuesta inmunitaria celular local están relacionados. Esto sugiere que las medidas dietéticas pueden influir en la respuesta inmunitaria celular y, por tanto, en el curso de las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas.

20 Los linfocitos T reguladores (Tregs) y la diversidad del microbioma desempeñan a este respecto un papel fundamental. A pesar de que hay muchas incógnitas, en particular qué componentes del microbioma son realmente responsables de una respuesta inmunitaria adaptativa diferenciada en el intestino, cada vez hay más indicios empíricos de que las especies bacterianas individuales y sus metabolitos bacterianos ejercen una gran influencia en la respuesta inmunitaria sistémica asociada a enfermedades y la autoinmunidad y a enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas, por ejemplo, en el caso de la diabetes de tipo 1 y la enfermedad de Crohn.

30 También se ha demostrado que el microbioma intestinal puede verse influido por el tipo de dieta y es capaz de adaptarse a los requisitos de la dieta concreta. Esto significa que una flora intestinal desfavorable para el estado inmunitario de un paciente puede modificarse mediante medidas dietéticas, de modo que el estado inmunitario del paciente mejore. DUSCHA Alexander y coautores han descubierto que, en un modelo de EAE, el ácido propiónico puede mejorar la sintomatología cuando se administra en la inducción de la enfermedad. Una administración posterior con síntomas ya presentes no tuvo ningún efecto. Teniendo en cuenta la producción de AGCC por las bacterias intestinales, se toma en consideración la adaptación de la dieta ("Beneficial effects of short chain fatty acids on the course of experimental autoimmune encephalomyelitis", JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY, vol. 275, n.º 1, 15, de octubre de 2014, página 59).

40 El microbioma intestinal y los hábitos alimentarios, como el consumo elevado de sal, se han identificado recientemente como factores ambientales que influyen en la patogénesis de la esclerosis múltiple (EM) como prototipo de una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central mediada por linfocitos T. Ya se ha mencionado la influencia del microbioma intestinal en enfermedades inflamatorias intestinales y la diabetes de tipo 1. También se han detectado peculiaridades en la flora intestinal de los pacientes que padecen diabetes de tipo 2.

45 Los ácidos grasos ejercen una influencia particular en los linfocitos T reguladores y en el microbioma del intestino. Se ha descubierto que los ácidos grasos de cadena larga tienen un efecto inhibitorio tanto sobre los linfocitos T reguladores del intestino como sobre la flora intestinal. Sorprendentemente, los ácidos grasos de cadena corta tienen un efecto positivo en la proliferación y, por tanto, en el número de linfocitos T reguladores tanto en el intestino como en la sangre. Esto se cumple en particular para el ácido propiónico, al ácido butírico y a sus sales y ésteres fisiológicamente aceptables. También se ha descubierto que la administración dirigida de ácidos grasos de cadena corta con entre tres y ocho átomos de carbono influye positivamente en la aparición y la evolución de enfermedades neuroinmunológicas con aspectos neurodegenerativos como, por ejemplo, la EM.

50 En consecuencia, la invención se refiere a un agente del tipo mencionado al principio, que contiene ácido propiónico, sus sales y/o ésteres fisiológicamente aceptables con alcoholes alquílicos C₁-C₈.

55 El agente según la invención puede utilizarse como complemento alimenticio con efecto inmunomodulador, así como para la preparación de un medicamento coadyuvante de la terapia de enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas, así como sus secuelas, a saber, la esclerosis múltiple y la psoriasis.

60 Las enfermedades autoinmunes son principalmente aquellas cuyo desarrollo está asociado a anomalías en la flora intestinal y a la presencia de linfocitos T reguladores, concretamente, la esclerosis múltiple y la psoriasis.

El efecto según la invención se limita a los ácidos carboxílicos de cadena corta, concretamente, el ácido propiónico. Con los ácidos carboxílicos de cadena más larga, el efecto se convierte en el contrario; los ácidos carboxílicos con doce o más átomos de carbono muestran por regla general una influencia negativa en el desarrollo y el curso de la enfermedad.

65

Las sales fisiológicamente aceptables son principalmente sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, además de sales de metales pesados fisiológicamente inocuos o esenciales, como el zinc o el hierro. Se prefieren particularmente el sodio y el potasio entre los metales alcalinos y el magnesio y el calcio entre las sales alcalinotérreos.

5 Entre los ésteres, se prefieren los ésteres metílicos y etílicos.

El ácido propiónico y sus ésteres y sales según la invención pueden combinarse con ésteres y sales de ácido fumárico, así como con vitaminas A y D, por ejemplo, con dimetilfumarato y sales de éster monometílico de ácido fumárico.

10 En principio, el agente según la invención puede presentarse en cualquier forma comercializable.

Son preferibles cápsulas y comprimidos. Si se utilizan los ácidos o ésteres líquidos, se recurre a una cápsula. Los ácidos en forma de sal sólida, por ejemplo, como propionato sódico, también pueden prensarse para formar comprimidos utilizando los agentes habituales de compresión.

15 Las cápsulas y los comprimidos contienen por regla general una dosis unitaria de 0,2 a 5 g, en particular de 0,5 a 3 g.

Los agentes según la invención pueden administrarse en una dosis diaria de hasta 10 g. Sin embargo, por regla general, basta con una cápsula o comprimido de un máximo de 5 g al día.

20 Además, el agente puede utilizarse como complemento alimenticio con efecto inmunomodulador.

El agente según la invención tiene efectos sobre la fisiología intestinal y el microbioma intestinal. De este modo, influye en la composición del microbioma. El número de bacterias que degradan el propionato aumenta significativamente; sin embargo, la influencia sobre la flora intestinal normal sigue siendo baja. Por el contrario, los ácidos carboxílicos de cadena larga (ácido láurico) reducen significativamente el número de *Provatellaceae* y algunas familias del filo *Bacteroidetes* en ratones.

En los ratones tratados con ácido propiónico, el número de linfocitos T reguladores (Treg CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺) también aumenta con el cambio en la flora. Los análisis de la expresión génica de las citocinas características muestran un aumento de los niveles de TGFβ1, IL-10 -mensajeros generalmente antiinflamatorios- y Foxp3 en ratones alimentados con ácido propiónico que padecen encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE).

La longitud de la cadena alifática de los ácidos carboxílicos tiene además un efecto sobre la autoinmunidad mediada por Th1/Th7 y la respuesta reguladora de los Treg en el modelo de ratón *in vivo*. Los ratones con una dieta enriquecida en ácido láurico mostraron una reducción significativa de los linfocitos TH1 y TH17 en el intestino delgado en el modelo EAE y simultáneamente una acumulación de Th1/Th17 en el sistema nervioso central, lo que sugiere que se promueve el control de las células inflamatorias desde el intestino hasta el cerebro/médula espinal. Por otra parte, el ácido propiónico provocó un aumento significativo de TGFβ1, IL-10 y Foxp3 en condiciones idénticas. En general, en el modelo de EM sometido a una dieta que contenía ácidos grasos de cadena larga, en comparación con un grupo de control, se produjo un empeoramiento del estado tras el inicio de la enfermedad inducida y, en los ratones que recibieron ácido propiónico, cuando se utilizó de forma profiláctica, se produjo una notable mejoría.

Como resultado, el ácido propiónico parece ser capaz de cambiar o normalizar un equilibrio alterado de linfocitos Treg y linfocitos T efectores (Th1/Th17). Precisamente los pacientes con esclerosis múltiple presentan un equilibrio alterado de esta manera.

Experimento

50 Los ratones mantenidos en condiciones normalizadas fueron alimentados con una dieta normal enriquecida en ácidos grasos de cadena larga (30,9 %. Ácido láurico) y 200 µl diarios de propionato administrado por vía oral. El propionato se administró en el momento de la inducción de la enfermedad (DI) o al inicio de la enfermedad (OD).

Para inducir la EAE, se anestesió a los ratones y se les trató con un total de 200 µg de MOG₃₅₋₅₅ y 200 µg de adyuvante de Freund (CFA) con 4 mg/ml de M. tuberculosis en dos inyecciones subcutáneas de 50 µl de emulsión en el lado izquierdo y derecho de la base de la cola. Se administró toxina Pertussis (200 mg/ratón) por vía intraperitoneal los días 0 y 2 tras la inducción. La evaluación clínica se realizó diariamente según una escala de 5 puntos (SEM). La evaluación fue la siguiente:

60 0 = normal

1 = parálisis de la cola, enderezamiento impedido

2 = ataxia de la marcha

65 3 = paraparesia de los miembros posteriores

4 = tetraparesia

5 = muerte

5

Se excluyeron los ratones con un SEM de 4 o 5.

Los resultados se muestran en las figuras.

10

La Figura 1 muestra un desglose de la población de ratones alimentados con una dieta rica en ácido láurico frente a un grupo de control. La enfermedad comenzó al cabo de unos diez días y alcanzó su punto máximo a los diecisiete días. El grupo de control obtuvo mejores resultados en términos de valores SEM que el grupo con la dieta rica en ácido láurico.

15

La Figura 2 muestra un diagrama en el que la población de ratones alimentados con ácido propiónico se compara con un grupo de control. A este respecto, el ácido propiónico se administró el día de la inmunización (DI) o el día del inicio de los síntomas (OD). Se observó que el grupo al que se administró ácido propiónico el día de la enfermedad tuvo una evolución de la enfermedad significativamente más favorable que el grupo de control.

20

La Figura 3 muestra la influencia del ácido propiónico en la densidad axonal relativa, la desmielinización de la sustancia blanca y el recuento de células CD3⁺. En cada caso, la administración de ácido propiónico produce una mejora significativa del estado en comparación con el grupo de control de ácido propiónico.

25

La Figura 4 muestra el efecto de la administración de ácido propiónico sobre las células CD4⁺ CD25⁺ Foxp3, con un aumento significativo en comparación con el grupo de control.

30

La Figura 5 muestra la influencia de la dieta rica en ácido láurico sobre las células CD4⁺ CD25⁺ Foxp3 en comparación con un grupo de control. La administración del ácido graso de cadena larga provoca una reducción de los linfocitos T en comparación con el valor de referencia. La reducción depende de la concentración del ácido graso de cadena larga.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente para el uso coadyuvante en la terapia de la esclerosis múltiple y la psoriasis, que contiene ácido propiónico, sus sales y/o ésteres fisiológicamente aceptables con alcoholes alquílicos C₁-C₈ en una dosis diaria de hasta 10 g.
- 10 2. Agente para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la psoriasis según la reivindicación 1, **caracterizado por que** las sales fisiológicamente aceptables son las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc y/o hierro.
- 15 3. Agente para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la psoriasis según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** contiene propionato de sodio.
- 20 4. Agente para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la psoriasis según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** los ésteres fisiológicamente aceptables son los ésteres metílicos o los ésteres etílicos.
- 25 5. Agente para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la psoriasis según una de las reivindicaciones anteriores, en forma de cápsula o de comprimido.
6. Agente para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la psoriasis según la reivindicación 5, **caracterizado por que** las cápsulas o los comprimidos contienen una dosis unitaria de 0,2 a 5 g, en particular de 0,5 a 3 g, de los ácidos carboxílicos, sus sales o ésteres.
7. Complemento alimenticio con actividad inmunomoduladora para su uso coadyuvante en la terapia de la esclerosis múltiple y la psoriasis según una de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene ácido propiónico, sus sales o ésteres fisiológicamente aceptables con alcoholes alquílicos C₁-C₈ según se define en una de las reivindicaciones 1 a 6.

Figura 1

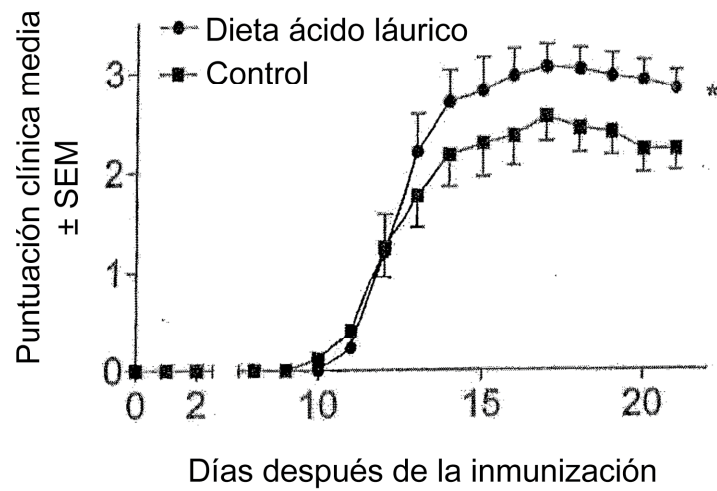


Figura 2

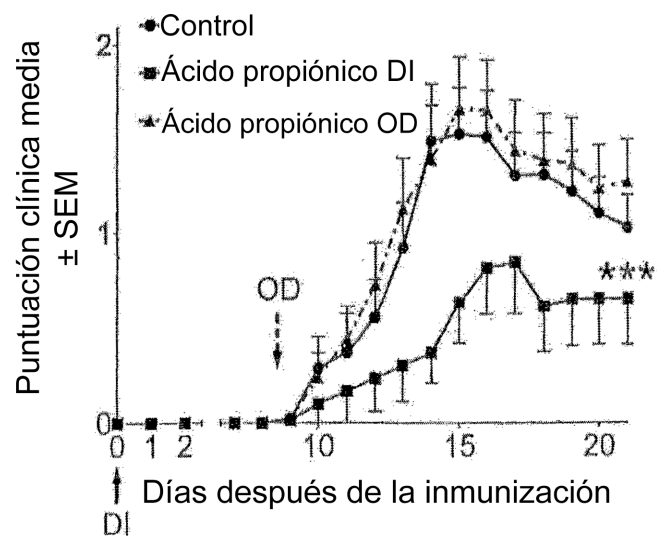


Figura 3

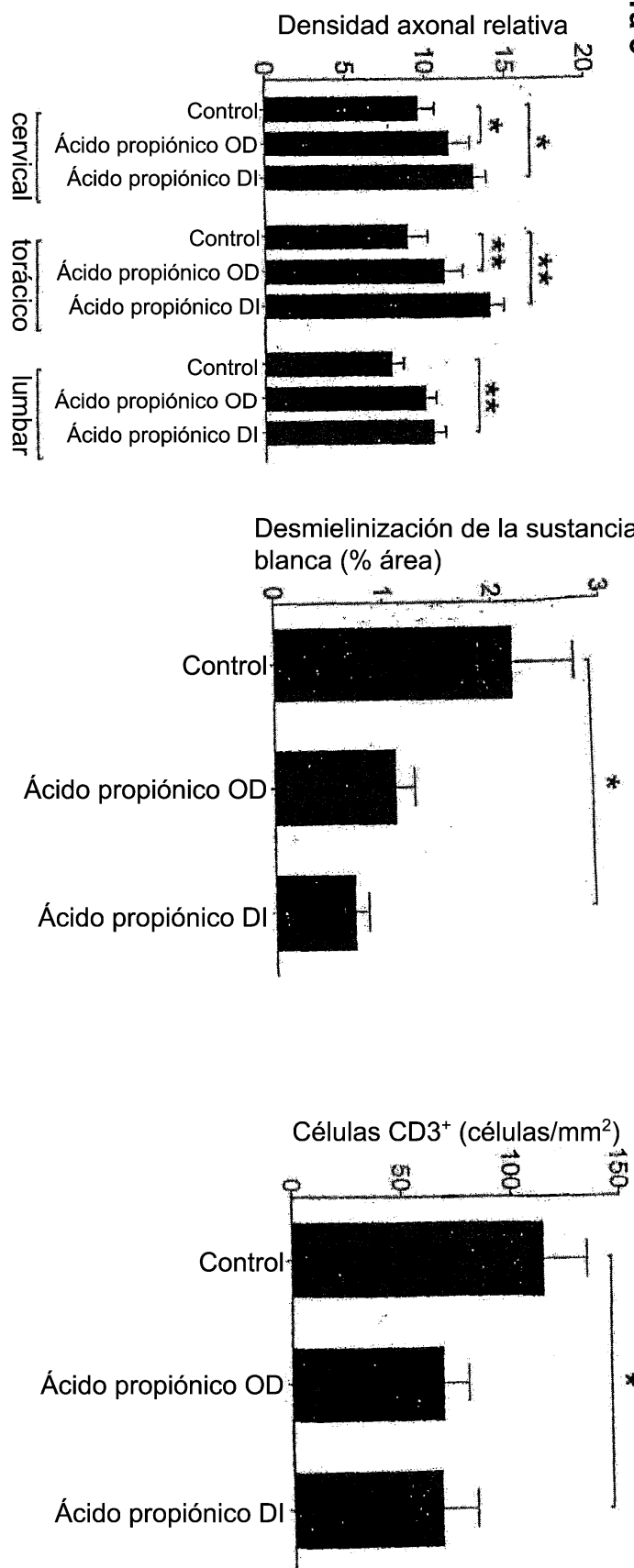


Figura 4

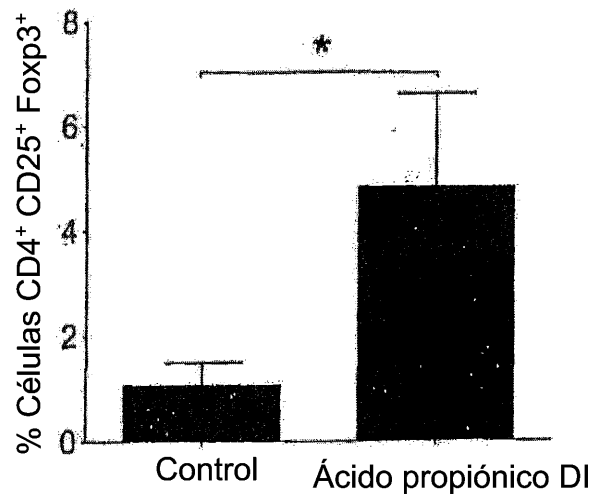


Figura 5

