

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 095**

51 Int. Cl.:

A61K 31/232 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

C07C 69/587 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2019 PCT/CA2019/050587**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2019 WO19210424**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2019 E 19796232 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 3787614**

54 Título: **Monoglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados, composiciones y uso de los mismos para modular la composición de la microbiota de un sujeto**

30 Prioridad:

03.05.2018 US 201862666375 P

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

09.12.2024

73 Titular/es:

**SCF PHARMA INC. (100.0%)
235 Rte du Fleuve O.
Sainte-Luce, QC G0K 1P0, CA**

72 Inventor/es:

FORTIN, SAMUEL C.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 992 095 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

Monoglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados, composiciones y uso de los mismos para modular la composición de la microbiota de un sujeto

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud US 62/666,375 presentada el 3 de mayo de 2018.

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

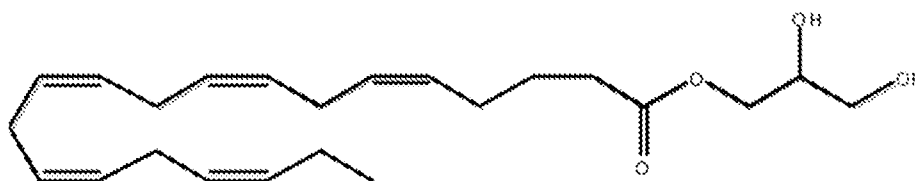
[0002] El presente documento se refiere al campo de la microbiota. Más particularmente, se refiere a compuestos monoglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados y combinaciones de los mismos. También proporciona un uso en la modulación de la composición de la microbiota para mejorar la población de al menos una cepa probiótica.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

[0003] La microbiota intestinal humana no es estática y puede ser modulada rápidamente por varios factores (Faith y col., The long-term stability of the human gut microbiota 2013. Science 341 6141: 1237439). Los cambios en la dieta y en los ácidos grasos omega-3 de cadena larga (LCn3) pueden modular la microbiota intestinal tanto de pacientes sanos como de pacientes con cáncer de próstata (PCa) (Costantini, L. y col., Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota 2017. Int J Mol Sci 18, 12, 2645). La ingesta diaria de 4 g de LCn3 durante 8 semanas se asoció con una firma bacteriana reversible y el ácido eicosapentaenoico (EPA) promueve la prevalencia de bacterias antiinflamatorias como las especies de Lactobacillus y Akkermansia de la microbiota intestinal (Piazzini, G. y al., Eicosapentaenoic acid free fatty acid prevents and suppresses colonic neoplasia in colitis-associated colorectal cancer performing on Notch signaling and gut microbiota 2014. Int J Cancer 135(9): 2004-2013). Khaddaj-Mallat R. et al. revelan el modo de acción de MAG-EPA en células de cáncer colorrectal (Novel n-3 PUFA monoacylglycerides of pharmaceutical and medicinal interest : Anti-inflammatory and anti-proliferative effects, Eur. J. Pharmacol. 2016, 792, 70-77). Alcock J. et al. revela que los PUFA n-3 pueden proteger contra la disbiosis (Fatty acids from diet and microbiota regulation energy metabolic, F1000Research, 2015, 4, 738). El documento WO 2016/066460 revela composiciones nutricionales de MAG-DHA, MAG-EPA y MAG-DPA para el tratamiento de la malabsorción en lactantes y niños pequeños. El documento WO 2015/063041 revela composiciones de MAG-DHA, MAG-EPA y MAG-DPA para el tratamiento de la mala digestión asociada con fibrosis quística, diabetes o cáncer, pancreatitis crónica, fibrosis quística, diabetes, obstrucción del conducto pancreático, un tumor pancreático o síndrome de Shwachman-Diamond (SDS).

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

[0004] Según un aspecto se proporciona al menos un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

para su uso en la modulación de una composición de la microbiota de un sujeto que lo necesite para su uso en la mejora de la población de al menos una cepa probiótica elegida entre *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus* y *Alistipes*.

[0005] Según otro aspecto, se proporciona al menos un compuesto de fórmula (IV) para su uso en combinación con al menos un lípido para su uso en la modulación de una composición de la microbiota de un sujeto que lo necesita para su uso en la mejora de la población de al menos una cepa probiótica elegida entre *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus* y *Alistipes*.

[0006] Según otro aspecto, se proporciona al menos un compuesto de fórmula (IV) para su uso en combinación con al menos un lípido para su uso en la modulación de una composición de la microbiota de un sujeto que lo necesita para su uso en la mejora de la población de al menos una cepa probiótica elegida entre *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus* y *Alistipes*, siendo dicho al menos un lípido y dicho al menos un compuesto para administración simultánea.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0007] Otras características y ventajas se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción de

formas de realización como se ilustra a modo de ejemplos en las figuras adjuntas en las que:

La figura 1 representa el efecto de la composición 1 (monoglicérido de ácido eicosapentaenoico, MAG-EPA) sobre la microbiota derivada del intestino (A) y la microbiota derivada del tumor (B). Se extrajo el 16S ADNr de muestras de heces y tumores de ratones alimentados con la composición 1 o con HOSO de control (aceite de girasol de alto contenido oleico, n=12/grupo) durante 4 semanas antes de la inyección de células de cáncer de próstata TRAMP-C2. Se continuó con la alimentación diaria por sonda hasta el sacrificio del animal.

La figura 2 representa la secuenciación del 16S ADNr de la microbiota derivada del intestino. N=45 participantes en un ensayo clínico que comparaba la suplementación diaria con la composición 1 (MAG-EPA) frente a placebo durante 6-8 semanas. Se representa la abundancia relativa de bacterias enriquecidas en ambos grupos +/- SEM. La mayoría de las bacterias sobrerrepresentadas en la microbiota derivada del intestino del grupo de la composición 1 en comparación con el placebo (flechas) ya se han asociado con una respuesta clínica favorable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

[0008] Otras características y ventajas de los compuestos mencionados anteriormente se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción de ejemplos no limitantes.

[0009] El término "microbiota" como se utiliza en el presente documento se refiere a una "comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos" que se encuentran en y sobre todos los organismos multicelulares. Por ejemplo, en los seres humanos, la microbiota puede referirse a la microbiota de todo el cuerpo o a la microbiota específica de un órgano, como la microbiota intestinal, la microbiota de la próstata, la microbiota de la piel, etc.

[0010] El término "prebiótico" como se utiliza en el presente documento se refiere a un ingrediente alimentario que induce el crecimiento o la actividad de microorganismos beneficiosos (por ejemplo, bacterias y hongos).

[0011] El término "lípidos" como se utiliza en este documento se refiere a cualquier molécula liposoluble (lipófila), como grasas, sustancias similares a grasas, aceites (como aceite animal, aceite marino, aceite vegetal, concentrado de aceite de pescado, aceite de pescado reesterificado o aceite de pescado concentrado reesterificado), ceras, esteroides (como colesterol, ergosterol, sitosterol, estigmasterol, vitaminas liposolubles (como vitaminas A, D, E y K), ácidos grasos, ácidos grasos oxidados (como lipoxina, mediadores pro-resolución especializados o epóxidos), ésteres de ácidos grasos de los mismos y varios derivados de los mismos como monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, fosfolípidos, glicolípidos y cerebrósidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0012] La expresión "cantidad efectiva" de un compuesto de la presente divulgación es una cantidad suficiente para, cuando se administra al sujeto, incluido un mamífero, por ejemplo un ser humano, producir resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos, y, como tal, una "cantidad efectiva" depende del contexto en el que se aplica. La cantidad de un compuesto dado de la presente divulgación que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de varios factores, como el fármaco o compuesto dado, la formulación farmacéutica, la vía de administración, la identidad del sujeto o huésped que se está tratando, y similares, pero, no obstante, puede ser determinada rutinariamente por un experto en la materia.

[0013] El término "cepa probiótica" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier microorganismo que se sabe que proporciona beneficios para la salud cuando se consume. La Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2001 define los probióticos como microorganismos vivos que, "...cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud al huésped".

[0014] Por ejemplo, el sujeto que lo necesita puede ser una abeja, un humano, un gato, un perro, etc.

[0015] Por ejemplo, el al menos un compuesto es dicho compuesto de fórmula (IV).

[0016] Por ejemplo, el al menos un compuesto puede usarse en combinación con al menos un lípido.

[0017] Por ejemplo, el al menos un lípido y dicho al menos un compuesto pueden ser para administración simultánea.

[0018] Por ejemplo, el al menos un lípido y dicho al menos un compuesto pueden ser para administración separada.

[0019] Por ejemplo, el al menos un compuesto de fórmula (IV) puede administrarse en combinación con al menos un lípido.

[0020] Por ejemplo, el al menos un lípido y dicho al menos un compuesto pueden administrarse simultáneamente.

[0021] Por ejemplo, el al menos un lípido y dicho al menos un compuesto pueden administrarse por separado.

[0022] Por ejemplo, el al menos un lípido puede elegirse entre aceite animal, aceite marino, aceite de pescado, concentrado de aceite de pescado, aceite de pescado reesterificado, aceite de pescado concentrado reesterificado, aceite vegetal, ácidos grasos, ésteres etílicos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y fosfolípidos.

[0023] Por ejemplo, el al menos un lípido puede elegirse entre aceite marino, aceite de pescado, concentrado de aceite de pescado, aceite de pescado reesterificado, aceite de pescado concentrado reesterificado, ésteres etílicos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos y fosfolípidos.

[0024] Por ejemplo, la al menos una cepa probiótica se elige entre *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus* y *Alistipes*.

EJEMPLO 1

Preparación de una composición (composición 1) que comprende el compuesto IV.

[0025] La composición 1 que comprende el compuesto IV se preparó haciendo reaccionar 1 kg de aceite de pescado concentrado de EPA (forma de éster etílico) con 0,27 kg de glicerol con 0,05 kg de Novozym 435 (lipasa) en 2 kg de acetona a 50°C durante 4 h. La lipasa se filtró, la acetona se eliminó al vacío y la mezcla se dejó reposar para la separación de fases. La fase inferior de glicerol sin reaccionar se eliminó para dar 1 kg de la composición final 1 que comprende el compuesto IV, éster etílico sin reaccionar y una pequeña cantidad de diglicéridos y triglicéridos.

EJEMPLO 2

Composición 1 aumenta la cantidad de *akkermansia muciniphila* en la microbiota intestinal

[0026] Los datos de un modelo de ratón de cáncer de próstata mostraron un aumento de *Akkermansia muciniphila* en muestras fecales de animales alimentados con la composición 1 que contenía una formulación lipídica (Fig. 1B). Se cree que la presencia de *Akkermansia* estimula la respuesta de inmunoterapia en pacientes con cáncer. Además, la microbiota derivada del tumor de próstata de ratón, así como la microbiota derivada del intestino de animales tratados con la composición 1 que contenía una formulación lipídica, mostraron una reducción de *Bacteroides fragilis* (Fig. 1C, 1D). *B. fragilis* puede producir una toxina que daña las células epiteliales del huésped.

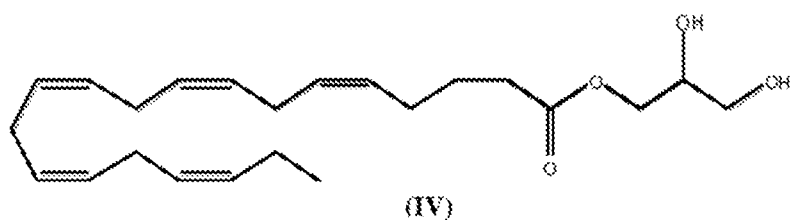
EJEMPLO 3

La composición 1 modula la microbiota intestinal en un ensayo clínico de fase II en humanos.

[0027] Se asignaron aleatoriamente 45 pacientes a la composición 1 o a un placebo durante 6-8 semanas antes de la prostatectomía para el cáncer de próstata. Los análisis de 16sRNA mostraron cambios sorprendentes en la composición de la microbiota intestinal de los pacientes **tratados con la composición 1** que contenía la formulación lipídica (Fig. 2), en particular una mayor abundancia de *Ruminococcus* y *Alistipes*, asociada en otros estudios con una respuesta favorable a la inmunoterapia.

REIVINDICACIONES

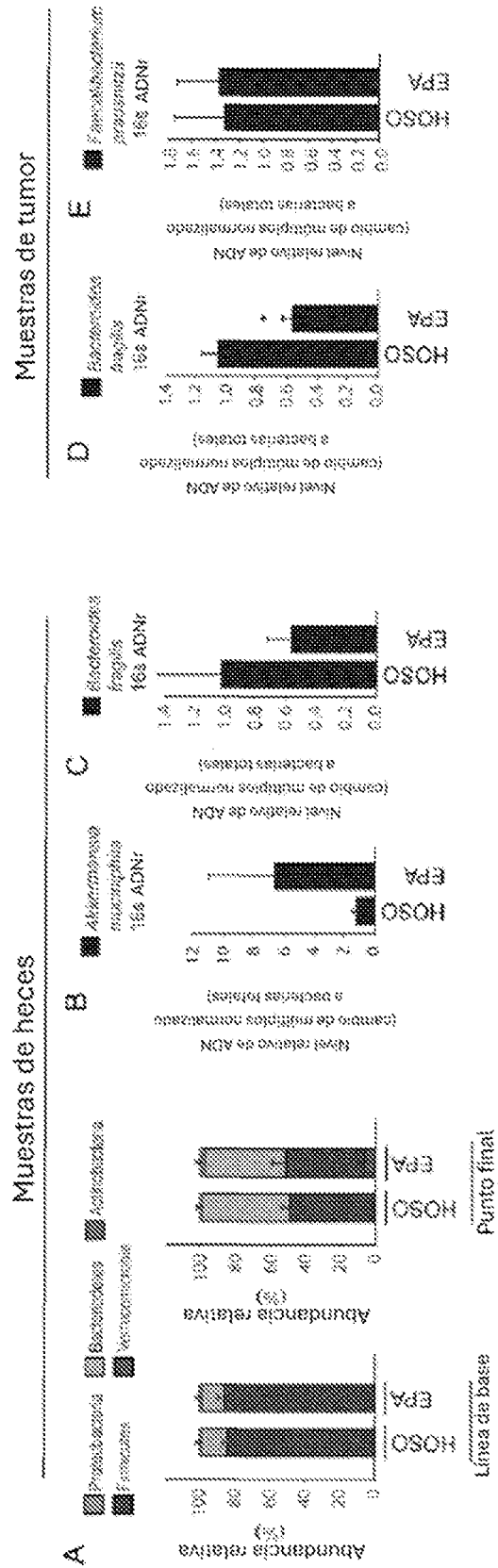
1. Al menos un compuesto de fórmula (IV):



para su uso en la modulación de una composición de la microbiota de un sujeto que lo necesite para su uso en la mejora de la población de al menos una cepa probiótica elegida entre *Akkermenssia muciniphila*, *Ruminococcus* y *Alistipes*.

2. El al menos un compuesto para uso según la reivindicación 1, para uso en combinación con al menos un lípido.

3. El al menos un compuesto para uso según la reivindicación 2, en el que dicho al menos un lípido y dicho al menos un compuesto son para administración simultánea.



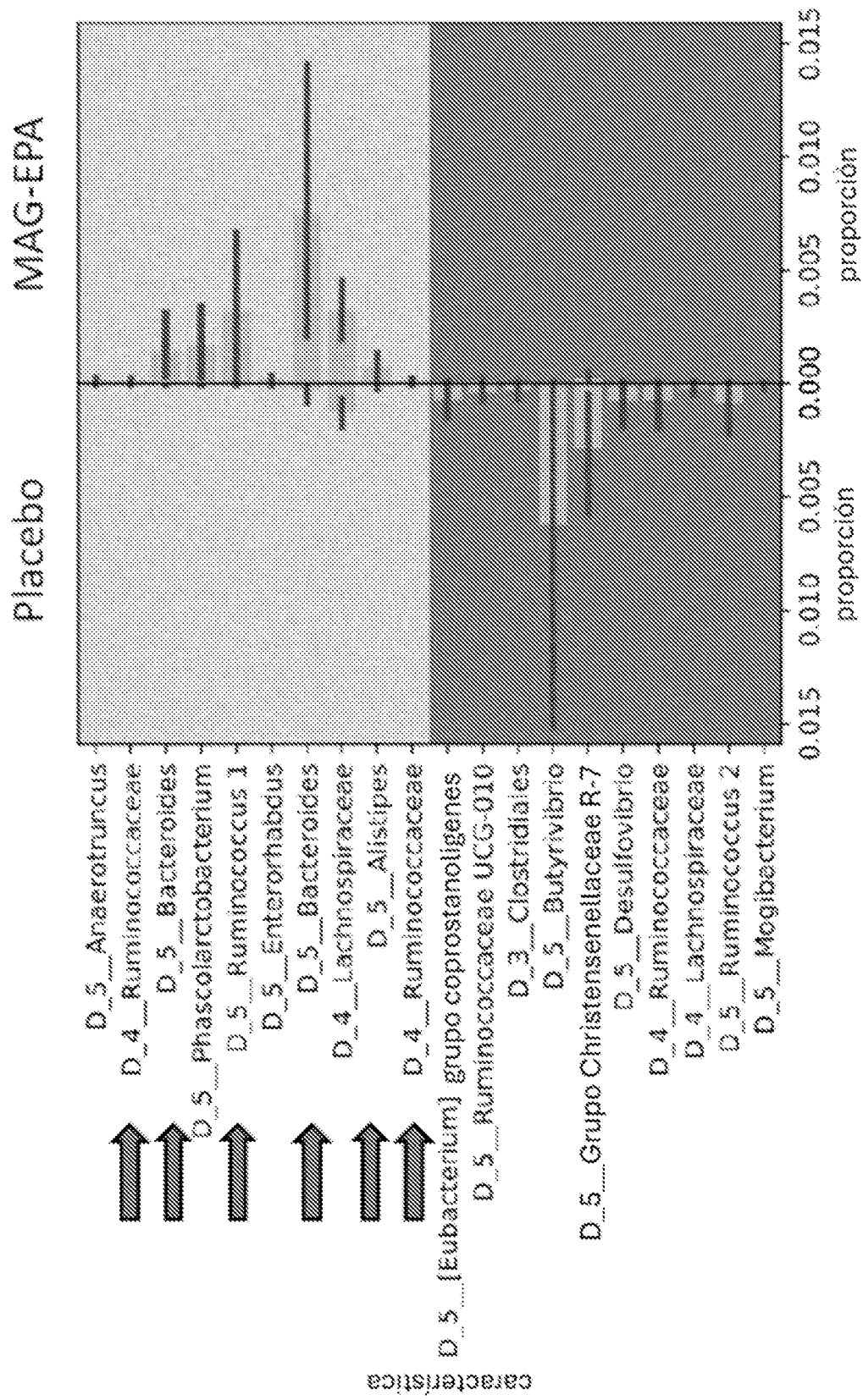


Fig. 2