



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 607**

51 Int. Cl.:
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03812244 .6**
86 Fecha de presentación : **01.12.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1585513**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

54 Título: **Utilización del ácido docosahexaenoico como principio activo para el tratamiento de la lipodistrofia.**

30 Prioridad: **05.12.2002 ES 200202963**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

73 Titular/es: **Proyecto Empresarial Brudy, S.L.**
c/ Riera Sant Miquel, 3 - 2N 4
08006 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Domingo Pedrol, Juan Carlos y**
Domingo Pedrol, Pere

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 265 607 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

Utilización de ácido docosahexaenoico como principio activo para el tratamiento de la lipodistrofia.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la utilización de un extracto animal, vegetal o producido por un microorganismo que comprende como principio activo ácido docosahexaenoico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la lipodistrofia, en particular en pacientes con infección por el virus del VIH.

10 **Antecedentes de la invención**

Desde finales de 1996 se dispone de tratamientos capaces de controlar la multiplicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es el que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). A estos tratamientos se les ha denominado genéricamente tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA). Característicamente el TARGA actual consiste en la combinación de al menos tres fármacos.

Actualmente, se dispone de dos familias de antiretrovirales que inhiben enzimas clave para la replicación viral y que son los inhibidores de la transcriptasa inversa (análogos de nucleósidos, análogos de nucleótidos y no análogos de nucleósidos) y los inhibidores de la proteasa viral.

No obstante, dichos tratamientos no son capaces de producir la erradicación del virus (eliminación del mismo) y por tanto, para mantener controlada la infección es preciso administrarlos de forma indefinida, probablemente durante toda la vida del paciente.

Dichos tratamientos, cuya eficacia en el control de la replicación viral es indudable, no son inocuos para los pacientes y al ser el tiempo de exposición a los mismos necesariamente muy prolongado, sus efectos tóxicos tienden a acumularse en el tiempo.

Desde 1997, se empezó a detectar en los pacientes sometidos a TARGA que presentaban alteraciones, previamente no descritas, en la distribución de la grasa corporal acompañadas de alteraciones de los niveles plasmáticos de lípidos.

De forma resumida, los pacientes presentan pérdida de la grasa facial (cara), glúteos, extremidades y tórax, junto con acumulación de grasa en el interior del abdomen, nuca y a nivel mamario en las mujeres, junto con aumento del nivel plasmático de colesterol, triglicéridos, descenso del colesterol HDL (colesterol protector) y aumento del colesterol LDL (colesterol dañino), resistencia a la insulina (en ocasiones diabetes) y ocasionalmente hipertensión arterial.

A todo este conjunto de situaciones se les denomina síndrome de lipodistrofia.

Las aproximaciones al tratamiento de la lipodistrofia pueden resumirse en cinco grandes grupos:

(a) Estrategias que modifican los componentes del TARGA, dado que éste no puede suprimirse sin correr el riesgo de perder el control de la replicación viral.

(b) Fármacos (como, por ejemplo, la metformina, la rosiglitazona) que causan una sensibilización frente a la acción de la insulina.

(c) Fármacos que pretenden el control de los aspectos lipídicos del síndrome como son los fibratos y las estatinas, que pueden mejorar (raramente normalizar) las alteraciones lipídicas plasmáticas.

(d) Tratamientos hormonales (por ejemplo, hormona del crecimiento).

(e) Cirugía estética a nivel facial con implantes para corregir la pérdida de grasa.

Todos los tratamientos ensayados hasta el momento actual no han demostrado eficacia alguna para invertir las alteraciones en la distribución de la grasa corporal y el control de las alteraciones lipídicas con dichas medidas ha sido incompleto.

Es preciso mencionar que dichos tratamientos farmacológicos ensayados no carecen de efectos tóxicos sobre el paciente, que en ocasiones pueden ser graves. Además, suponen una carga medicamentosa adicional y algunos de ellos presentan interacciones potencialmente graves con los fármacos antiretrovirales que los pacientes con infección por VIH deben necesariamente tomar.

Por tanto, todavía no se dispone de un tratamiento para la lipodistrofia, en particular en pacientes con infección por VIH que sea eficaz y que no de lugar a los inconvenientes de los tratamientos actualmente conocidos.

Descripción de la invención

Los inventores de la presente invención han encontrado un tratamiento eficaz contra la lipodistrofia y que, además, supera los inconvenientes que presentan los tratamientos actuales de dicha enfermedad en pacientes con infección por VIH.

La presente invención se refiere a la utilización de un extracto de origen animal, vegetal o producido por un microorganismo que comprende como principio activo ácido docosahexaenoico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la lipodistrofia en un mamífero, siendo dicho medicamento administrado a un paciente que está recibiendo concomitantemente un tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA).

El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso Omega-3 que contiene 22 átomos de carbono, siendo seis de ellos no saturados (C22:6 n-3). Dicho ácido se encuentra principalmente en pescados (por ejemplo, atún), microorganismos y plantas.

En la presente invención se entiende por “extracto de origen animal, vegetal o producido por un microorganismo que comprende como principio activo ácido docosahexaenoico”, una composición, que incluye ácido docosahexaenoico, la cual es obtenida a partir de pescados, microorganismos y plantas, mediante procedimientos de extracción y, opcionalmente, de procedimientos de modificación química, conocidos por los expertos en la materia.

En la presente invención, por “microorganismo” se entiende cualquier organismo microscópico, incluyendo, pero no limitándose a, bacterias, protozoos, hongos, virus y algas, y cualquiera de sus variantes obtenidas por ingeniería genética, que se caractericen por producir DHA.

De esta manera, el ácido docosahexaenoico puede ser tanto uno que se encuentre de manera natural como uno modificado químicamente. Por tanto, las formas químicas en las que se puede encontrar el DHA incluyen, pero no se limitan a, el ácido libre del DHA, ésteres del DHA con alcoholes naturales o sintéticos y formas lipídicas tales como los glicéridos, los fosfolípidos, los esfingolípidos y los gangliósidos.

En particular, la presente invención se refiere a la utilización de un extracto de origen animal, vegetal o producido por un microorganismo, que comprende como principio activo ácido docosahexaenoico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la lipodistrofia en mamíferos, comprendiendo dicho extracto un contenido en DHA que oscila entre el 5-100% (p/p), preferiblemente entre el 50-100% (p/p).

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que el hecho de que el DHA sea una sustancia fisiológica que posea múltiples acciones sobre los adipocitos (células grasas) y sobre los niveles plasmáticos de lípidos, permite tratar de una manera eficaz la lipodistrofia.

Entre las principales destaca su capacidad para promover la diferenciación (multiplicación) de los adipocitos, disminuir los niveles de triglicéridos y colesterol en sangre, aumentar el nivel de colesterol HDL, disminuir el nivel de colesterol LDL y disminuir la presión arterial.

Adicionalmente, el DHA posee propiedades antiinflamatorias (inhibe la secreción de factor de necrosis tumoral alfa), que, como se demostrará más adelante, se halla elevado en pacientes con lipodistrofia.

En un segundo aspecto, se administra una dosis del medicamento según la presente invención superior o igual a 100 mg/día, siendo preferible una dosis de 4 gramos por día.

La administración de un medicamento según la presente invención se puede llevar a cabo por vía oral o parenteral.

Dependiendo de la vía de administración escogida, se pueden incluir diluyentes, excipientes y/o transportadores del principio activo farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, liposomas, microemulsiones, micelas, etc.

En un tercer aspecto, se administra el medicamento, de acuerdo con la presente invención, a un humano, preferiblemente a un humano con infección por VIH.

De hecho, se ha comprobado que la administración del medicamento, de acuerdo con la presente invención, en adipocitos en cultivo, es capaz de inhibir los efectos tóxicos causados por la exposición de estas células a los fármacos antiretrovirales.

Por lo tanto y teniendo en cuenta los efectos beneficiosos enumerados anteriormente, el medicamento, de acuerdo con la presente invención, puede ejercer una acción beneficiosa en el síndrome de lipodistrofia, especialmente en pacientes con infección por VIH tratados con regímenes TARGA, presentando los siguientes aspectos ventajosos respecto a los tratamientos actuales:

ES 2 265 607 T3

1. Actividad promotora de la diferenciación adipocitaria;
2. Actividad hipolipemiente;
- 5 3. Actividad antiinflamatoria (disminución del factor de necrosis tumoral alfa);
4. Actividad antihipertensiva
5. Ausencia de efectos secundarios a las dosis administradas;

10 6. Ausencia de interacciones con los componentes del regimen antiretroviral al ser un fármaco que no se metaboliza por vías comunes con las de los fármacos antiretrovirales (debe recordarse que el paciente no puede prescindir del TARGA).

15 A continuación, a modo ilustrativo y no limitativo, se incluye un ejemplo de realización de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

20 Se administraron 4 gramos/día de un aceite de atún con un contenido en DHA del 70%, a cuatro pacientes con infección por VIH sometidos a TARGA, que presentaban un síndrome de lipodistrofia. Tras 3 meses de administración de DHA a dichos pacientes se han comprobado los siguientes hallazgos, aún y teniendo en cuenta el corto periodo de administración:

- 25 1. Reversión parcial de las alteraciones en la distribución de la grasa corporal con:
 - 1.1. Mejoría de la pérdida de grasa a nivel facial;
 - 30 1.2. Mejoría de la pérdida de grasa en glúteos y extremidades;
 - 1.3. No incremento de la grasa intraabdominal.
2. Disminución media de la cifra de triglicéridos en plasma del 56%.
- 35 3. Disminución media de la cifra de colesterol total en plasma del 25%.
4. Aumento medio de la cifra de colesterol HDL en plasma del 9%.
- 40 5. Disminución media de la cifra de colesterol LDL en plasma del 18%.

45 Dichos resultados, que están incluidos en la tabla de la página siguiente, nos permiten concluir que la administración de DHA en dosis de 4 gramos al día durante 3 meses es capaz de mejorar la lipodistrofia y las alteraciones lipídicas asociadas a la misma.

50 (Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

70

TABLA 1

	antes de tratamiento					después de 3 meses de tratamiento				
	VLDL	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL	COL.	TG	HDL	LDL
Paciente 1	1,27	6,8	7,1	1,1	3,67	0,46	5,46	1	1,57	3,43
Paciente 2	3,96	9,95	8,62	1,12	4,87	3,74	9,48	10,66	0,91	3,35
Paciente 3	2,18	5,18	6,29	1,09	1,91	0,8	3,82	1,73	1,05	1,97
Paciente 4	11,41	19,13	30,8	1,92	0,79	1,82	9,9	3,41	0,98	6,67

Ejemplo 2

De los cuatro pacientes tratados con DHA a dosis elevadas (1,5 g/día), todos se controlaron durante 300 días y, aunque se observan notables fluctuaciones, especialmente con respecto a los triglicéridos (ver Tabla 2), tras los 300 días de control, la media en la reducción de la cifra de triglicéridos con respecto al nivel basal es del 66% y para el colesterol es del 28,0%. Al mismo tiempo, el colesterol HDL muestra una caída del 11,6%.

Todos los pacientes han mejorado su redistribución de la grasa, desde el punto de vista subjetivo y según el criterio de un experto.

TABLA 2

Paciente	Antes del tratamiento					15 días de tratamiento					30 días de tratamiento				
	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL
1	6,8	7	1,1	3,67	1,27	6,37	1,16	1,7	4,14	0,53	6,16	1,35	1,79	3,7	0,62
2	9,95	8,6	1,12	4,87	3,96	9,74	5,98	0,98	6,07	2,61	8,4	6,9	0,86	4,3	3,18
3	5,18	6,2	1,09	1,91	2,18	3,92	3,11	1,05	1,86	1,01	4,07	3,09	1,06	2,0	0,97
4	19,13	30	1,92	0,79	11,41	8,73	5,18	1,03	5,35	2,35	8,5	5,74	1,16	5,0	2,26
Paciente	60 días de tratamiento					120 días de tratamiento					180 días de tratamiento				
	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL
1	5,46	1	1,57	3,43	0,46	5,49	1,45	1,56	3,26	0,67	6,15	2,63	1,56	3,38	1,21
2	9,48	10,66	0,91	3,35	3,74	8,24	6,36	1,08	4,6	2,56	9,64	15,75	1,04	2,3	4,38
3	3,82	1,73	1,05	1,97	0,8	3,47	1,51	1,16	1,61	0,7	3,76	2,87	0,94	1,5	132
4	9,9	3,41	0,98	6,67	1,82	13,63	31,7	0,7	1,46	9,67	13,21	16,37	1,48	2,09	3,97
Paciente	240 días de tratamiento					300 días de tratamiento									
	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL	COL.	TG	HDL	LDL	VLDL					
1	5,7	1,59	1,67	3,3	0,73	6,01	1,57	1,23	4,066	0,72					
2	8,1	5,36	0,98	4,93	2,12	9,3	7,21	1,08	5,31	2,92					
3	4,04	1,85	1,09	2,1	0,85	4,34	1,62	0,89	2,7	0,75					
4	5,33	2,18	1,17	3,16	1	4,27	1,36	1,22	2,42	0,63					

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización de un extracto de origen animal, vegetal o producido por un microorganismo que comprende como principio activo ácido docosahexaenoico para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la lipodistrofia en un mamífero, siendo dicho medicamento administrado a un paciente que está recibiendo concomitantemente un tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA).

10 2. Utilización según la reivindicación 1 **caracterizado** por el hecho de que la cantidad de ácido docosahexaenoico en dicho extracto es superior o igual a 100 mg/día.

3. Utilización según la reivindicación 2 **caracterizada** por el hecho de que dicha cantidad de ácido docosahexaenoico en dicho extracto es de 4 gramos/día.

15 4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento promueve la diferenciación adipocitaria.

20 5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento presenta actividad hipolipemiente.

6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento disminuye el factor de necrosis tumoral alfa.

25 7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento presenta actividad antihipertensiva.

8. Utilización según la reivindicación 1, en donde el medicamento es capaz de inhibir los efectos tóxicos provocados por la administración de un fármaco antiretroviral.

30 9. Utilización según la reivindicación 1, en donde dicho ácido docosahexaenoico está presente en dicho extracto en una concentración que oscila entre el 5-100% (p/p).

35 10. Utilización según la reivindicación 9, en donde dicho ácido docosahexaenoico está presente en dicho extracto en una concentración que oscila entre el 50-100% (p/p).

11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento se administra por vía oral.

40 12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento se administra por vía parenteral.

13. Utilización según la reivindicación 1, en donde dicho mamífero es un humano.

45 14. Utilización según la reivindicación 13, en donde dicho humano está infectado con el virus de VIH.

50

55

60

65