

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 604**

51 Int. Cl.:

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61K 36/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2021** **PCT/EP2021/065482**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2021** **WO21254851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2021** **E 21731159 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 4164629**

54 Título: **Procianidinas para el tratamiento de la disfunción endotelial desencadenada por COVID-19**

30 Prioridad:

18.06.2020 EP 20180939

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

06.11.2024

73 Titular/es:

HORPHAG RESEARCH IP (PYC) LTD. (100.0%)
38 Karaiskaki Street, Kanika Alexander Center,
Blc 1E, 1st Floor Flat, 113 GD
3032 Limassol, CY

72 Inventor/es:

FERRARI, VICTOR;
BURKI, CAROLINA y
WEICHMANN, FRANZISKA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 985 604 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

Procianidinas para el tratamiento de la disfunción endotelial desencadenada por COVID-19

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a una composición natural para fines médicos y más específicamente a una composición que comprende procianidinas, para su uso en la prevención o el tratamiento de inflamación endotelial y/o disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad causada por el Coronavirus de 2019 (COVID-19) incluyendo sujetos sintomáticos post-COVID-19 que se recuperan de COVID-19.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) se define como una enfermedad provocada por un nuevo coronavirus ahora llamado coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2; anteriormente llamado 2019-nCoV), que se identificó por primera vez en medio de un brote de casos de enfermedades respiratorias en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Se informó inicialmente a la OMS el 31 de diciembre de 2019. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró el brote de COVID-19 una emergencia sanitaria mundial. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró COVID-19 pandemia mundial, la primera designación de este tipo desde que declaró pandemia la gripe H1N1 en 2009. Hasta el 9 de junio de 2020, se han notificado más de 7,12 millones de casos en 188 países y territorios, dando como resultado más de 406.000 muertes.

Los síntomas comunes incluyen fiebre, tos, fatiga, dificultad para respirar y pérdida del olfato y el gusto. Aunque la mayoría de los casos provocan síntomas leves, algunos progresan hasta el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), probablemente precipitado por una tormenta de citocinas, insuficiencia multiorgánica, choque séptico y coágulos sanguíneos.

Las complicaciones pueden incluir neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia multiorgánica, choque séptico y muerte. Las complicaciones cardiovasculares pueden incluir insuficiencia cardíaca, arritmias, inflamación del corazón y coágulos de sangre. Aproximadamente entre el 20 y el 30 % de las personas que presentan COVID-19 tienen enzimas hepáticas elevadas reflejando lesión hepática. Las manifestaciones neurológicas incluyen convulsiones, accidentes cerebrovasculares, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré (que incluye pérdida de funciones motoras). Después de la infección, los niños pueden desarrollar un síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, que tiene síntomas similares a los de la enfermedad de Kawasaki, que puede ser mortal.

Varga Zsuzsanna et al. "Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19" www.thelancet.com, Vol 395, 2 de mayo de 2020, describen que las complicaciones cardiovasculares están surgiendo rápidamente como una amenaza clave en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) además de las enfermedades respiratorias. Sin embargo, los mecanismos subyacentes al efecto desproporcionado de la infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) en pacientes con comorbilidades cardiovasculares siguen sin comprenderse completamente. El SARS-CoV-2 infecta al huésped usando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa en varios órganos, incluyendo los pulmones, el corazón, los riñones y el intestino. Los receptores ACE2 también son expresados por las células endoteliales. Actualmente se desconoce si los trastornos vasculares en COVID-19 se deben a la participación del virus en las células endoteliales. Curiosamente, el SARS-CoV-2 puede infectar directamente *in vitro* organoides de vasos sanguíneos humanos diseñados. De hecho, se demostró la implicación de las células endoteliales a lo largo de los lechos vasculares de diferentes órganos en una serie de pacientes con COVID-19. Los autores encontraron evidencia de infección vírica directa de las células endoteliales e inflamación endotelial difusa. El reclutamiento de células inmunitarias, ya sea por infección vírica directa del endotelio o mediada por inmunidad, puede dar como resultado una disfunción endotelial generalizada asociada a apoptosis. Estos descubrimientos muestran la presencia de elementos víricos dentro de las células endoteliales y una acumulación de células inflamatorias, con evidencia de muerte celular endotelial e inflamatoria. Esto también sugiere que la infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos como una consecuencia directa de la implicación vírica y de la respuesta inflamatoria del huésped. Además, la inducción de apoptosis y piroptosis podría tener un papel importante en la lesión de las células endoteliales en pacientes con COVID-19. La endotelitis por COVID-19 podría explicar la alteración de la función microcirculatoria sistémica en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas en pacientes con COVID-19.

Esto también se confirmó por Frank Ruschitzka et al. en The Lancet, "Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19" 20 de abril de 2020. COVID-19 se consideraba ser una enfermedad pulmonar. Hasta ahora, no ha estado claro por qué los pacientes sostienen insuficiencia orgánica potencialmente mortal en órganos distintos de los pulmones. Un equipo interdisciplinario del Hospital Universitario de Zurich ha demostrado ahora que el SARS-CoV-2 provoca directamente inflamación en los vasos sanguíneos y que esto puede provocar insuficiencia orgánica e incluso la muerte. Durante los análisis de muestras de tejido tomadas después de una autopsia de pacientes fallecidos con COVID-19, los patólogos del Hospital Universitario de Zúrich han descubierto que los pacientes no solo padecen una inflamación de los pulmones, sino también una inflamación de todo el tejido endotelial en una amplia gama de órganos. "La COVID es una inflamación sistémica de los vasos sanguíneos y ahora también podemos referirnos a la enfermedad

como COVID-endotelitis", dijo el profesor Frank Ruschitzka, resumiendo los descubrimientos a los que han contribuido cardiólogos, infectólogos, patólogos y médicos de cuidados intensivos. Frank Ruschitzka también cree que el tratamiento de los pacientes con COVID-19 debe abordar dos puntos: "Tenemos que abordar la replicación de los virus y al mismo tiempo proteger y estabilizar los sistemas vasculares de los pacientes. Esto se aplica principalmente a los pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares y a los que ya se les ha diagnosticado una función endotelial alterada, así como a aquellos de nuestros pacientes con factores de riesgo conocidos de una progresión grave de la COVID-19".

Zuhang et al. "Procyanidins and butanol extract of Cinnamomi Cortex inhibit SARS-CoV infection" Antiviral Res. abril de 2009; 82(1): 73-81, publicado en línea el 11 de febrero de 2009. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.02.001, descubrieron que la fracción de butanol de corteza del tronco de la canela china (CC/Fr.2) mostró una actividad inhibidora moderada en el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo silvestre (tsSARS-CoV) y las infecciones VIH/SARS-CoV S por pseudovirus. La inhibición del pseudovirus también se observó en células pretratadas con CC y CC/Fr.2 (IC_{50} s, $283,4 \pm 16,3$ y $149,5 \pm 13,5$ μ g/ml, respectivamente), sin embargo, las actividades más altas en tsSARS-CoV se observaron cuando los virus fueron tratados con los extractos antes de la exposición (CI_{50} s, $43,1 \pm 2,8$ y $7,8 \pm 0,3$ μ g/ml; SI, 8,4 y 23,1, respectivamente). Entre los compuestos fraccionados de CC, la procianidina A2 y la procianidina B1 mostraron una actividad anti-tsSARS-CoV moderada (CI_{50} s, $29,9 \pm 3,3$ y $41,3 \pm 3,4$ μ M; SI, 37,35 y 15,69, respectivamente). Los autores también intentaron determinar si podrían interferir con la ruta de endocitosis dependiente de clatrina usando el receptor de transferrina (TfR) como un indicador. CC/Fr.2 inhibió la internalización de TfR pero las procianidinas no. Tomado en conjunto, CC/Fr.2 contiene sustancias desconocidas, que podrían inhibir la infección, probablemente interfiriendo con la endocitosis, y también contiene procianidinas que no inhibieron la internalización pero sí inhibieron la infección. Por lo tanto, los extractos de CC contienen actividades antivirales que actúan a través de distintos mecanismos según las diferencias en los compuestos o mezclas.

El documento JP 2005 314316 A (Kikkoman Corp.) proporciona (1) un nuevo agente contra el coronavirus SARS que contiene proantocianidina, catequina o un extracto de uva como un componente activo, (2) un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas por el coronavirus SARS que contiene proantocianidina, catequina o el extracto de uva como un componente activo, (3) un alimento, una bebida, un medicamento o un cosmético que contenga el agente de coronavirus anti-SARS mencionado anteriormente o un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades de infección por coronavirus SARS y (4) un alimento o bebida que contiene proantocianidina, catequina o extracto de uva como un componente activo y etiquetado para su uso para la prevención o la mejora de enfermedades infecciosas por coronavirus SARS.

El documento JP 2007 217410 A (Yoshida Tsutomu, Yamashita Masako) proporciona una composición antiviral que elimina un virus de una célula de infección latente por virus y contribuye a la terapia fundamental de enfermedades infecciosas víricas; y también proporciona un agente antiviral que contiene la composición como principios activos y un alimento funcional antiviral. El agente antiviral tiene actividades inhibitorias de la proliferación del virus al contener fucoidano o proantocianidina como principio activo contra la célula de infección latente del virus, o actividades inductoras de virus a partir de la célula de infección latente del virus al contener fucoidano o proantocianidina como un principio activo. El medicamento para tratar el virus o el alimento funcional antiviral se obtiene al contener la composición antiviral. En especial preferentemente, el fucoidano es un polisacárido sulfatado derivado de algas pardas y la proantocianidina es la contenida en un extracto de testa de cacahuete.

ISTIFLI ERMAN SALIH et al.: "In silico analysis of the interactions of certain flavonoids with the receptor-binding domain of 2019 novel coronavirus and cellular proteases and their pharmacokinetic properties", JOURNAL OF BIOMOLECULAR STRUCTURE & DYNAMICS dic de 2013, vol. avance de impresión, n.º avance de impresión del 28 de octubre de 2020 (28-10-2020), páginas 1-15, XP009525294, desvela que la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) ha infectado a más de treinta y cinco millones de personas en todo el mundo y ha provocado casi 1 millón de muertes hasta el momento en octubre de 2020. El microorganismo causante de COVID-19 fue denominado coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2 o 2019-nCoV). El objetivo de este estudio fue investigar las interacciones de veintitrés fitoquímicos pertenecientes a diferentes subgrupos de flavonoides con el dominio de unión al receptor (RBD) de la glucoproteína espícula de 2019-nCoV y proteasas celulares [serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), cathepsina B y L (CatB/L)]. Los compuestos interactuaron más fuertemente con CatB y CatL que con las otras proteínas. Los enlaces de Van der Waals y de hidrógeno jugaron un papel importante en las interacciones receptor-ligando. Como resultado del análisis RBCI (índice de capacidad de unión relativa) realizado para clasificar los flavonoides en términos de sus interacciones con las proteínas diana, el galato de (-)-epicatequina interactuó fuertemente con todas las proteínas estudiadas. Los resultados obtenidos de los métodos de dinámica molecular y mecánica molecular del área de superficie de Poisson-Boltzmann (MM/PBSA) también respaldaron estos datos. Según la regla de cinco de Lipinski, el galato de (-)-epicatequina mostró propiedades similares a las de los fármacos. Aunque esta molécula no es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), se concluyó que el galato de (-)-epicatequina puede evaluarse como molécula candidata en estudios de desarrollo de fármacos contra 2019-nCoV ya que no fue el sustrato de P-gp (glucoproteína P), no inhibió ninguno de los citocromos Ps y no mostró toxicidad por AMES ni hepatotoxicidad en células eucariotas.

MAEDA TAKAAKI ET al: "Anti SARS-CoV Activity of Extracts from Japanese Pepper (Zanthoxylum piperitum (L.) DC. f. inerme Maki no)", HORTICULTURAL RESEARCH (JAPAN), JP vol. 10, n.º 2, 15 de abril de 2011 (2011-04-15),

páginas 267-272, XP009525292, desvelan que la pimienta japonesa, *Zanthoxylum piperitum*, es originaria de Japón y tiene cuatro linajes muy conocidos (Asakura, Takahara, Budou y Arima), que reciben el nombre de su zona de producción o morfología. Se usó la secuenciación de ADN asociada al sitio de restricción (RAD-Seq) para analizar 93 muestras de diversas áreas, incluyendo estos cuatro linajes. Se usó un análisis de variante de un solo nucleótido para clasificar las plantas en ocho grupos: los linajes Asakura y Arima tenían cada uno dos grupos, los linajes Takahara y Budou tenían cada uno un grupo y estaban presentes dos grupos adicionales. En un grupo Asakura y dos grupos Arima, las plantas estaban presentes en campos agrícolas y montañas, representando por lo tanto la etapa temprana de domesticación de la pimienta japonesa. El segundo grupo de linaje Asakura estaba estrechamente relacionado con plantas presentes en diversas áreas, y esto representa la segunda etapa de domesticación de esta planta porque, después de la domesticación temprana, los linajes genéticamente relacionados con rasgos deseables se extendieron a la periferia. Estos resultados demuestran que la domesticación de la pimienta japonesa está en curso. Además, este estudio muestra que las plantas sin espinas son polifiléticas, a pesar de que el linaje sin espinas se considera una subespecie de pimienta japonesa.

ROH CHANGHYUN et al.: "A facile inhibitor screening of SARS coronavirus N protein using nanoparticle-based RNA oligonucleotide", INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE, DOVE MEDICAL PRESS, NEW ZEALAND, Vol. 7, 1 de enero de 2012 (2012-01-01), páginas 2173-2179, XP009525291, revela que cientos de millones de personas en todo el mundo han sido infectadas con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), y la tasa de muerte global por SARS ha aumentado notablemente. Por lo tanto, es muy necesario el desarrollo de tratamientos farmacológicos eficaces para los efectos biológicos del SARS. Los Autores han demostrado previamente que el oligonucleótido de ARN conjugado con puntos cuánticos (QD) es sensible al reconocimiento específico de la proteína de la nucleocápside (N) del coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV). En este estudio, los Autores descubrieron que un biochip diseñado podría analizar inhibidores de la proteína N del SARS-CoV usando oligonucleótidos de ARN basados en nanopartículas. Entre los compuestos polifenólicos examinados, el galato de (-)-catequina y el galato de (-)-galocatequina demostraron una notable actividad de inhibición sobre la proteína N del SARS-CoV. El galato de (-)-catequina y el galato de (-)-galocatequina atenuaron la afinidad de unión de manera concentrada como lo demuestra el oligonucleótido de ARN conjugado con QD en un biochip diseñado. A una concentración de 0,05 µg ml⁻¹, el galato de (-)-catequina y el galato de (-)-galocatequina mostraron más del 40 % de actividad de inhibición en un sistema de biochip de oligonucleótidos de ARN basado en nanopartículas.

SALMAN SAAD ET AL: "Virtual screening of immunomodulatory medicinal compounds as promising anti-SARS-CoV-2 inhibitors", FUTURE VIROLOGY, FUTURE MEDICINE LTD., RU, vol. 15, n.º 5, 30 de abril de 2020 (2020-04-30), páginas 267-275, XP009525290, desvelan que el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), una enfermedad vírica perniciosa, provoca dificultad respiratoria aguda responsable de la mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Analizar diferentes compuestos medicinales inmunomoduladores para desentrañar su interacción con las proteínas víricas del SARS-CoV-2. Materiales y métodos: Se analizó una biblioteca de compuestos medicinales inmunomoduladores con capacidad antivírica frente a proteasas del SARS, proteínas espícula y proteínas no estructurales (NSP-9, 15) usando Autodock vina. Resultados: De más de 300 compuestos medicinales, solo seis compuestos: arzanol, ácido ferúlico, genisteína, resveratrol, rosmanol y timohidroquinona mostraron una interacción significativa con las proteínas víricas del SARS formando enlaces de hidrógeno con los restos del sitio activo con baja energía de unión. Los análisis ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) adicionales mostraron buenas propiedades farmacocinéticas y baja toxicidad aguda de estos compuestos. Conclusión: El estudio actual proporciona pruebas convincentes de que estos compuestos medicinales ejercen actividad antivírica contra el virus SARS-CoV-2 y podrían explotarse aún más para el tratamiento de esta enfermedad.

Todos estos documentos desvelan estudios informáticos.

En particular, los documentos citados Zuhang et al., JP 2005 314316 A, JP 2007 217410 A, MAEDA TAKAAKI et al y ROH CHANGHYUN et al describen actividades antivíricas de proantocianidinas derivadas de diferentes fuentes al inhibir el crecimiento y la proliferación de SARS-CoV/SARS-CoV2.

Por otro lado, ISTIFLI ERMAN SALIH et al y SALMAN SAAD ET AL describen compuestos que contienen proantocianidinas para tener una alta afinidad o capacidad de unión a las proteínas del SARS-CoV2, ejerciendo así también actividad antivírica. Sin embargo, la actividad antivírica de las proantocianidinas no está dentro del alcance de la presente invención y, por lo tanto, la técnica anterior existente no se aplica en este contexto.

Durante la actual pandemia mundial del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), el número de pacientes que se recuperan de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) está en constante crecimiento. COVID-19 puede provocar una enfermedad multiorgánica con un amplio espectro de síntomas, que van desde problemas pulmonares, complicaciones trombóticas y disfunciones cardiovasculares, disfunción renal, síntomas gastrointestinales, problemas neurológicos y muchos más. Este cuadro clínico pleiotrópico se ha atribuido a disfunción endotelial, coagulopatía, problemas microcirculatorios e inflamatorios. Pero, incluso después de recuperarse de COVID-19 aguda, hay muchos informes de síntomas persistentes. Una gran responsabilidad ahora es encontrar y establecer soluciones para este creciente problema mundial de la condición post-COVID-19.

Después de una infección por SARS-CoV-2, pueden persistir síntomas pulmonares significativos, particularmente en sujetos que han sido ingresados en el hospital y tratados durante al menos 1 semana en salas hospitalarias (Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27(4):601-15.).

Los sujetos ingresados en unidades de cuidados intensivos tienden a tener daños residuales, morfológicos, particularmente respiratorios, más importantes debido a la combinación de enfermedad, complicaciones sistémicas, tratamientos e intubación.

Pero también los pacientes de COVID-19 con síntomas no graves padecen efectos duraderos tales como fatiga, dolores de cabeza recurrentes, trastornos de atención, ansiedad o depresión y muchos más (López-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepúlveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021:2021.01.27.21250617).

También pueden observarse daños pulmonares permanentes y cicatrices después de una afectación pulmonar y respiratoria significativa durante infecciones víricas. Se estima que la fibrosis posterior a COVID-19 es prevalente en 1/3 de los pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 (Ahmad Alhiyari M, Ata F, Islam Alghizzawi M, Bint I Bilal A, Salih Abdulhadi A, Yousaf Z. Post COVID-19 fibrosis, an emerging complication of SARS-CoV-2 infection. *IDCases*. 2020;23:e01041-e). Los efectos prolongados de la infección vírica y sus consecuencias hacen que la mayoría de los pacientes sean sintomáticos, débiles, con dificultades para dormir e incapaces de llevar una vida normal o trabajar durante un largo período de tiempo, a menudo durante más de seis meses.

Las proantocianidinas representan un grupo de polifenoles vegetales que se encuentran en raíces, cortezas y frutos con un sabor astringente. Las proantocianidinas incluyen los subgrupos de procianidinas y prodelfinidinas. Las proantocianidinas son biopolímeros compuestos por subunidades de flavano. Las procianidinas están compuestas por unidades de catequina y epicatequina, también llamadas procianidinas monoméricas. Las proantocianidinas se extraen del material vegetal mediante métodos convencionales usando disolventes como agua, etanol o acetona o dióxido de carbono líquido. Los extractos se purifican mediante disolvente/extracción con disolvente, ultrafiltración o procedimientos cromatográficos. Los extractos purificados se concentran mediante evaporación del disolvente, liofilización o secado por pulverización.

Un extracto rico en proantocianidina de la corteza del pino marítimo francés se distribuye bajo el nombre comercial Pycnogenol® por Horphag Research. El extracto contiene el 70-75 % en peso de procianidinas y otros flavanoles como catequina, epicatequina y taxifolina, véase Grimm et al. "Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (Pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers" *BMC Clinical Pharmacology*, 03 de agosto de 2006, 6:4 - <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/6/4>.

Otros extractos ricos en proantocianidinas pueden obtenerse de semillas de uva, conos de cipreses, granos de cacao u otros materiales vegetales. Se ha demostrado que el extracto de corteza de pino Pycnogenol® estimula la óxido nítrico sintasa endotelial e induce vasodilatación (Fitzpatrick, DF, Bing, B., Rohdewald, P., 1998).

El documento US 2004137081 A1 (Rohdewald P. et al.) desvela que el bienestar sexual o la aptitud sexual se mejoran con el tiempo mediante la administración diaria de una fuente de proantocianidinas y una fuente de arginina. Ambas fuentes pueden mezclarse en una composición o tomarse por separado de un kit. La fuente de arginina puede ser una sal o un péptido de L-arginina y ácido aspártico tal como aspartato de arginina. Las proantocianidinas estimulan una enzima endotelial NO-sintasa, que sirve como catalizador para la síntesis de óxido nítrico a partir de un sustrato que es la fuente de la arginina. Con el tiempo se libera una cantidad suficiente de óxido nítrico para mejorar el bienestar sexual o la aptitud sexual. En caso de niveles bajos de hormonas androgénicas en ambos sexos, la combinación puede contener como ingrediente adicional una hormona sexual o un precursor de hormona sexual o un estimulante de hormona sexual o un potenciador de la biodisponibilidad de hormona sexual.

El endotelio vascular es un órgano paracrino, endocrino y autocrino activo que es indispensable para la regulación del tono vascular y el mantenimiento de la homeostasis vascular. La disfunción endotelial es un determinante principal de la disfunción microvascular al desplazar el equilibrio vascular hacia una mayor vasoconstricción con la posterior isquemia de órganos, inflamación con edema tisular asociado y un estado procoagulante.

Actualmente existe una justificación para las terapias que estabilicen el endotelio y al mismo tiempo aborden la replicación vírica. Esta estrategia podría ser particularmente relevante para pacientes vulnerables con disfunción endotelial preexistente, que se asocia al sexo masculino, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la obesidad y la enfermedad cardiovascular establecida, todos los cuales se asocian con resultados adversos en COVID-19.

En consecuencia, existe una necesidad de una composición natural eficaz y segura para el tratamiento o la prevención de inflamación endotelial y/o disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad causada por el Coronavirus de 2019 (COVID-19) incluyendo sujetos sintomáticos post-COVID-19 que se recuperan de COVID-19.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que una composición que comprende procianidinas muestra un potencial interesante en la prevención y/o el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial en pacientes infectados por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2). Esta composición natural segura es particularmente prometedora en el tratamiento y la prevención de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad causada por el coronavirus de 2019 (COVID-19).

A diferencia de los documentos de la técnica anterior, la presente invención tiene como único objetivo el tratamiento de la disfunción endotelial como consecuencia de la enfermedad causada por coronavirus de 2019 (COVID-19). En la presente invención no se realiza ninguna actividad relacionada con la antiviralidad ni ningún efecto contra la infección por el propio SARS-CoV2, pero la invención aborda las consecuencias de dicha infección, por lo que los solicitantes creen que los documentos citados abordan cuestiones diferentes a las tratadas en la presente invención.

Sin embargo, Weichmann, F. y Rohdewald, P., Projected supportive effects of Pycnogenol® in patients suffering from multi-dimensional health impairments after a SARS-CoV2 infection. Int J Antimicrob Agents, 2020. 56(6): pág. 106191, desvelan que el SARS-CoV2 afecta fuertemente a las células endoteliales, provocando inflamación y/o coagulopatías y provocando una disfunción microcirculatoria que acompaña a los problemas endoteliales y las afecciones protrombóticas. Los síntomas resultantes de COVID-19 comprenden disfunción endotelial, coagulopatía, tormenta de citocinas, problemas de microcirculación y síndrome de fuga capilar. Los datos de estudios previos con Pycnogenol® ofrecen buena evidencia de posibles efectos beneficiosos para los pacientes que padecen COVID-19 al mejorar la función endotelial y normalizar y estabilizar la función microcirculatoria y la actividad plaquetaria y ejercer efectos antiinflamatorios y antioxidantes.

Se ha demostrado que el virus SARS-CoV2, responsable de la COVID-19, afecta fuertemente a las células endoteliales, dando lugar a activación endotelial, condiciones protrombóticas y disfunción microcirculatoria con aumento de la inflamación y coagulopatías.

Las procianidinas tales como Pycnogenol® demostraron mejorar la función endotelial mediante la estimulación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), que amplifica la generación de NO y finalmente conduce a un aumento en la luz de los vasos, una perfusión tisular adecuada y una mejor circulación sanguínea.

Además, se ha demostrado que Pycnogenol® mejora la microcirculación del sistema de perfusión. En varios estudios clínicos los niveles de O₂ y CO₂ en los tejidos debajo de la piel, el diámetro de los microvasos en las uñas de los dedos de las manos y la velocidad del flujo sanguíneo mejoraron después de la suplementación con Pycnogenol®.

Adicionalmente, la producción aumentada de NO endotelial inducida por Pycnogenol® también conduce a la activación plaquetaria, lo que reduce la agregación plaquetaria en la sangre, lo que reduce el riesgo de trombosis, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio.

Las potentes actividades antiinflamatorias del Pycnogenol® se investigaron exhaustivamente y mostraron una reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias, tales como COX-1 y 2, 5-LOX, TNF- α , IL-1 β , IL-6 y NF- κ B a niveles normales.

Durante una inflamación, se producen varias especies reactivas de oxígeno, que a su vez alimentan el inflammasoma, lo que lleva a la secreción de interleucinas. La actividad antioxidante del Pycnogenol® se ha investigado en varios estudios clínicos que muestran que aumenta la capacidad antioxidante del plasma, expresada como capacidad de absorción de radicales de oxígeno, y disminuye el estrés oxidativo del plasma medido como radicales libres en plasma.

Además, se demostró que el metabolito M1 de Pycnogenol® (δ -(3,4-dihidroxi-fenil)- γ -valerolactona), que se somete a una absorción facilitada por las células endoteliales, ejerce una actividad antiinflamatoria directa al reducir la expresión de iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) y la producción excesiva de nitrato.

En un aspecto de la presente invención se proporciona una composición que comprende procianidinas de acuerdo con las reivindicaciones y al menos un excipiente adecuado, para uso oral en la prevención o el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad causada por el coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

Preferentemente, la invención se refiere a una composición oral que comprende procianidinas originadas a partir de un extracto vegetal seleccionado del grupo que consiste en extractos de corteza de pino, semilla de uva, manzanas, cacao, piel de cacahuete, arándano o una combinación de los mismos y al menos un excipiente adecuado, en donde dicha composición oral es una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en 6-(3,4-dihidroxifenil)- γ -valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, que son responsables de mediar los efectos antiinflamatorios sobre el endotelio, para su uso en el tratamiento de la inflamación endotelial

y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

Es otro objeto proponer una composición oral que comprende procianidinas originadas a partir de un extracto vegetal seleccionado del grupo que consiste en extractos de corteza de pino, semilla de uva, manzanas, cacao, piel de cacahuete, arándano o una combinación de los mismos y al menos un excipiente adecuado, en donde dicha composición oral es una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en δ -(3,4-dihidroxifenil)-g-valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, que son responsables de mediar los efectos antiinflamatorios sobre el endotelio, para su uso en el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), caracterizada por que dicha composición oral se administra a sujetos sintomáticos post-COVID-19 que se recuperan de COVID-19.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un suplemento dietético o alimenticio, una preparación alimenticia, una bebida, un nutraceutico o un medicamento que comprende la composición de la presente invención, para el uso reivindicado.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición oral que comprende una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en δ -(3,4-dihidroxifenil)-g-valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, para su uso en el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), caracterizada por que dicha composición oral se administra a sujetos sintomáticos post-COVID-19 que se recuperan de COVID-19.

Otros objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de una revisión de la descripción detallada siguiente, que procede con referencia a las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la materia objeto del presente documento. Como se usan en el presente documento, las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar la comprensión de la presente invención.

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la forma singular "un", "uno/una" y "el/la" incluye referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La presencia de palabras y expresiones ampliadoras como "uno o más", "al menos", "pero no limitado a" u otras expresiones ampliadoras similares en algunos casos no se interpretará en el sentido de que el caso más restringido está previsto o requerido en casos donde tales expresiones ampliadoras pueden estar ausentes.

Además, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario.

De manera similar, "comprender", "comprende", "que comprende", "incluir", "incluye" e "incluido" son intercambiables y no pretenden ser limitantes. El término "comprender" se usa generalmente en el sentido de incluir, es decir, permitir la presencia de una o más características o componentes.

Debe entenderse además que cuando las descripciones de diversas realizaciones usan la expresión "que comprende", los expertos en la materia entenderán que en algunos casos específicos, una realización puede describirse alternativamente usando lenguaje "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

Los términos "preferido" y "preferentemente" se refieren a realizaciones de la divulgación que pueden brindar determinados beneficios, bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, también pueden preferirse otras realizaciones, en las mismas u otras circunstancias. Adicionalmente, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles y no pretende excluir otras realizaciones del alcance de la divulgación.

Como se usa en el presente documento la expresión "extracto de corteza de pino" se refiere a un extracto de corteza de pino marítimo francés que está, por ejemplo, disponible en el mercado como Pycnogenol® (Horphag). Los términos y expresiones "Pycnogenol®", "extracto de corteza de pino" y "extracto de corteza de pino marítimo francés" son intercambiables. Se entiende que *Pinus pinaster* (*P. pinaster*) y *Pinus maritima* (*P. maritima*) se refieren al mismo organismo comúnmente llamado "pino marítimo francés". Por tanto, estos términos son intercambiables.

El término "extracto", como se usa en el presente documento, incluye cualquier preparación obtenida a partir de plantas, frutas o verduras mediante un método de extracción.

La expresión "preparación alimenticia" se refiere generalmente a materiales de origen vegetal o animal, o de fuentes sintéticas, que contienen nutrientes esenciales tales como hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas, minerales, etc., usados en el cuerpo de un organismo para sustentar su crecimiento, reparación y procesos vitales y suministrar energía.

Un "suplemento dietético o alimenticio" se refiere a un producto que contiene sustancias como vitaminas, minerales, alimentos, botánicos, aminoácidos y está destinado a complementar la ingesta habitual de estas sustancias. Los suplementos dietéticos se encuentran en forma de pastillas, comprimidos, cápsulas, polvo o líquido y deben tomarse por vía oral.

El término "nutracéutico" se refiere a cualquier sustancia que sea un alimento o parte de un alimento y proporcione beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades. Dichos productos pueden variar desde nutrientes aislados, suplementos dietéticos y dietas específicas hasta alimentos de diseño genéticamente modificados, productos herbarios y alimentos procesados como cereales, sopas y bebidas. También se refiere a un producto aislado o purificado de los alimentos, y generalmente vendido en formas medicinales que no suelen asociarse con los alimentos y que han demostrado tener un beneficio fisiológico o brindar protección contra enfermedades como enfermedades crónicas, por ejemplo.

El término "bebida" significa un líquido para beber, que puede ser agua, agua saborizada, refrescos, bebidas alcohólicas, bebidas saludables o una bebida enriquecida como la basada en un producto lácteo (leche) o zumo de frutas.

"Excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables" son cualquier material que no interfiere con la actividad farmacológica del principio o principios activos ni degrada las funciones corporales del sujeto al que se le puede administrar, pero que facilita la fabricación de formas farmacéuticas o la administración de la composición. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a maltodextrina, fosfato cálcico y sílice fundida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables también incluyen saborizantes, así como diversos aditivos tales como otras vitaminas y minerales, todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, edulcorantes y similares, sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampón del pH y similares, tales como, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina e ingredientes inertes tales como talco y estearato de magnesio que son excipientes convencionales en la fabricación de comprimidos, cápsulas y otras formas de dosificación.

Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto" o "paciente" son bien reconocidos en la técnica y se usan indistintamente en el presente documento para referirse a un mamífero, incluyendo perro, gato, rata, ratón, mono, vaca, caballo, cabra, oveja, cerdo, camello y, más preferentemente, un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que necesita tratamiento o un sujeto con una enfermedad o un trastorno. Sin embargo, en otras realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto normal. El término no denota una edad o sexo en particular. Por lo tanto, se pretende cubrir a sujetos adultos y recién nacidos, ya sean hombres o mujeres.

La expresión "una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad necesaria para obtener un efecto fisiológico. El efecto fisiológico puede lograrse mediante una dosis de aplicación o mediante aplicaciones repetidas. Por supuesto, la dosis administrada puede variar dependiendo de factores conocidos, tales como las características fisiológicas de la composición particular; la edad, salud y peso del sujeto; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; y el efecto deseado y puede ajustarse por un experto en la materia.

Sorprendentemente, se descubrió que la administración de una composición que comprende procianidinas, en un excipiente adecuado, es particularmente prometedora en el tratamiento y la prevención de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19).

El endotelio es una capa única de células endoteliales escamosas que recubren la superficie interior de los vasos sanguíneos y linfáticos. El endotelio forma una interfaz entre la sangre o la linfa circulantes en la luz y el resto de la pared del vaso. Las células endoteliales forman la barrera entre los vasos y el tejido y controlan el flujo de sustancias y líquidos hacia y desde un tejido. Las células endoteliales que están en contacto directo con la sangre se denominan células endoteliales vasculares, mientras que las que están en contacto directo con la linfa se conocen como células endoteliales linfáticas. Las células endoteliales vasculares recubren todo el sistema circulatorio, desde el corazón hasta los capilares más pequeños. Estas células tienen funciones únicas que incluyen la filtración de líquidos, tal como en el glomérulo del riñón, el tono de los vasos sanguíneos, la hemostasia, el reclutamiento de neutrófilos y el tráfico de hormonas. El endotelio de las superficies interiores de las cámaras del corazón se llama endocardio. Una función deteriorada puede provocar problemas de salud graves en todo el cuerpo.

La "inflamación endotelial" es una respuesta inmunitaria dentro del endotelio de los vasos sanguíneos, en la que se inflaman, también llamada endotelitis. Los sujetos con COVID-19 pueden sufrir una inflamación de todo el tejido endotelial en una amplia gama de órganos. Se ha observado que en COVID-19, la inflamación endotelial da como resultado una disfunción endotelial generalizada. La endotelitis por COVID-19 es responsable de alterar la función microcirculatoria sistémica en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas en pacientes con COVID-19.

La activación endotelial abarca una diversidad de respuestas endoteliales a señales inflamatorias que incluyen cambios en la tromborresistencia, la alteración del tono vasomotor y la pérdida de la función de barrera. Cuando se activa, el endotelio facilita rápidamente el tráfico celular. La activación y la trans migración de leucocitos es crucial para la inmunidad innata y adaptativa normal. La expresión disfunción endotelial puede aplicarse a estados en que el fenotipo de las células endoteliales supone un riesgo neto para el huésped. La respuesta endotelial a la lesión puede dar como resultado vasoconstricción, vasodilatación, fuga vascular e inflamación. La activación endotelial puede transformar la superficie vascular interna de una barrera no adhesiva a una que recluta leucocitos, es procoagulante y promueve el proceso inflamatorio.

La vasculitis es un grupo de trastornos que destruyen los vasos sanguíneos mediante inflamación.

La miocarditis, también conocida como miocardiopatía inflamatoria, es la inflamación del músculo cardíaco. Tanto la vasculitis como la miocarditis se han relacionado con la activación endotelial y se han observado en pacientes que padecen COVID-19.

La "disfunción endotelial", o la pérdida de la función endotelial adecuada, es un sello distintivo de las enfermedades vasculares y, a menudo, se considera un evento temprano clave en el desarrollo de la aterosclerosis. La función endotelial deteriorada, que provoca hipertensión y trombosis, se observa a menudo en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias, diabetes

mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, así como en fumadores. También se ha demostrado que la disfunción endotelial predice futuros eventos cardiovasculares adversos y también está presente en enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. La disfunción endotelial es el resultado de cambios en la función endotelial. Después de la acumulación de grasa (lípidos) y cuando son estimuladas por la inflamación, las células endoteliales se activan, lo que se caracteriza por la expresión de moléculas como E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1, que estimulan la adhesión de las células inmunitarias. Adicionalmente, se activan los factores de transcripción, que son sustancias que actúan para aumentar la producción de proteínas dentro de las células; específicamente AP-1 y NF- κ B, lo que conduce a una mayor expresión de citocinas tales como IL-1, TNF α e IFN γ , que promueven la inflamación. Este estado de las células endoteliales favorece la acumulación de lípidos y lipoproteínas en la íntima, dando lugar a aterosclerosis, y el posterior reclutamiento de glóbulos blancos y plaquetas, así como la proliferación de células del músculo liso, dando lugar a la formación de una veta grasa. Las lesiones formadas en la íntima y la inflamación persistente provocan la descamación del endotelio, lo que altera la barrera endotelial, provocando lesiones y la consiguiente disfunción.

En las enfermedades vasculares, la disfunción endotelial es un estado patológico sistémico del endotelio. Además de actuar como una membrana semipermeable, el endotelio es responsable de mantener el tono vascular y regular el estrés oxidativo mediante la liberación de mediadores, tales como óxido nítrico, prostaciclina y endotelina, y de controlar la actividad local de la angiotensina II.

Las proantocianidinas designan un grupo de flavonoides que incluye los subgrupos procianidinas, prodelfinidinas y propelargonidinas. Las proantocianidinas son polímeros homogéneos o heterogéneos, formados por las unidades monoméricas catequina o epicatequina, que están conectadas mediante enlaces 4-8 o 4-6, de modo que existen un gran número de proantocianidinas isoméricas. Normalmente, los oligómeros de proantocianidinas tienen una longitud de cadena de 2-12 unidades monoméricas. Las proantocianidinas pueden sintetizarse o extraerse de un material vegetal. Los ejemplos no limitantes de fuentes de proantocianidinas de material vegetal incluyen semillas de uva, piel de uva, cortezas de pino, hojas de ginkgo, granos de cacao, tamarindo, tomate, piel de cacahuete, almendra, manzana, arándano azul, arándano, hojas de té.

Las proantocianidinas representan un grupo de polifenoles vegetales que se encuentran en raíces, cortezas y frutos con un sabor astringente. Las proantocianidinas incluyen los subgrupos de procianidinas y prodelfinidinas. Las proantocianidinas son biopolímeros compuestos por subunidades de flavano.

Las procianidinas están compuestas por unidades de catequina y epicatequina, también llamadas procianidinas monoméricas. Las procianidinas son miembros de la clase de flavonoides proantocianidina (o taninos condensados). Son compuestos oligoméricos, formados a partir de moléculas de catequina y epicatequina. Las proantocianidinas también contienen ácido gálico además de catequina y epicatequina.

Las procianidinas, incluyendo los polímeros menos bioactivos/biodisponibles (4 o más catequinas), representan un grupo de flavan-3-oles condensados que pueden encontrarse en muchas plantas, sobre todo manzanas, corteza de pino marítimo, canela, fruta de aronia, granos de cacao, pepita de uva, piel de uva, piel de cacahuete y vinos tintos de

Vitis vinifera (la uva común). Sin embargo, el arándano, el arándano rojo, la grosella negra, el té verde, el té negro y otras plantas también contienen estos flavonoides, al igual que los granos de cacao. Las procianidinas también pueden aislarse del duramen de *Quercus petraea* y *Q. robur* (roble de barrica de vino). El aceite de açai, obtenido del fruto de la palma de açai (*Euterpe oleracea*), es rico en numerosos oligómeros de procianidina.

Las manzanas contienen en promedio por porción aproximadamente ocho veces la cantidad de procianidina que se encuentra en el vino, y algunas de las cantidades más altas se encuentran en las variedades Red Delicious y Granny Smith.

Un producto muy conocido que contiene procianidinas, que se comercializa como preparación de un suplemento alimenticio con el nombre de Pycnogenol®, es un extracto de corteza de pino marítimo francés (*Pinus pinaster*), véanse también las patentes de EE.UU. 3.436.407 (MASQUELIER JACQUES); US 5.720.956 (ROHDEWALD, PETER) y US 6.372.266 (SUZUKI NOBUTAKA et al. Horphag Research Ltd.). Pycnogenol® es un extracto estandarizado de corteza del pino marítimo francés *Pinus pinaster*, Aiton, subespecie *Atlantica des Villar*. La calidad de este extracto está especificada en la Farmacopea de Estados Unidos (USP 28) (Maritime Pine Extract. En: Farmacopea de los Estados Unidos. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2005. pp 2115- 2116). El extracto consiste en un concentrado de polifenoles, que también se encuentran en frutas y verduras, pero en bajas concentraciones. Los polifenoles se componen de flavonoides, especialmente procianidinas, y ácidos fenólicos. Todos estos constituyentes poseen la capacidad de inactivar los radicales libres. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol®), a herbal medication with a diverse pharmacology. Int J Clin Pharmacol Ther 2002;40(4): 158-168. Entre el 65-75 % de Pycnogenol® son procianidinas que comprenden subunidades de catequina y epicatequina con diferentes longitudes de cadena (Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol®), an herbal medication with a diverse clinical pharmacology. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 158-168). Otros constituyentes son monómeros polifenólicos, ácidos fenólicos o cinámicos y sus glucósidos (Id.). El extracto Pycnogenol® está estandarizado para contener entre el 65 % y el 75 % de procianidinas (70+/- 5 % de procianidinas) de conformidad con la USP 28, compuestos conocidos por una actividad antioxidante y antiinflamatoria relativamente significativa, entre otras acciones (Rohdewald P. "Pycnogenol®, French Maritime Pine Bark extract", Encyclopedia of Dietary Supplements, 2005, pp 545-553).

En un aspecto de la presente invención se proporciona una composición que comprende o que consiste en procianidinas de acuerdo con las reivindicaciones y al menos un excipiente adecuado, para uso oral en la prevención o el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

La composición de la presente invención contiene del 20 % al 95 % p/p de procianidinas y un excipiente adecuado c.s.p. (cantidad suficiente para el 100 % del volumen total). Preferentemente, la composición de la invención comprende de aproximadamente el 30 % al 80 % p/p de procianidinas, más preferentemente de aproximadamente el 40 % al 80 % p/p de procianidinas e incluso más preferentemente de aproximadamente el 60 % p/p al 80 % de procianidinas y un excipiente adecuado c.s.p.

De acuerdo con una realización preferida, la composición de la invención comprende del 65 % al 75 % p/p de procianidinas. El extracto Pycnogenol® está estandarizado para contener entre el 65 % y el 75 % de procianidinas (70+/- 5 % de procianidinas). Así, por ejemplo, comprimidos de 100 mg de la composición de la invención contienen entre 65 mg y 75 mg de procianidinas.

De acuerdo con una realización de la invención, la inflamación endotelial se selecciona del grupo que consiste en endotelitis, miocarditis o vasculitis.

De acuerdo con una realización preferida, dicha inflamación endotelial consiste en endotelitis grave.

El tejido endotelial es una capa de células que actúa como escudo protector en los vasos sanguíneos y regula y equilibra diversos procesos en los microvasos. La alteración de este proceso regulador puede provocar, por ejemplo, trastornos circulatorios en órganos y tejido corporal, lo que puede provocar necrosis celular y, por lo tanto, la muerte de estos órganos o tejido.

La "endotelitis" es una respuesta inmunitaria dentro del endotelio de los vasos sanguíneos, en la que se inflaman. La afección puede provocar edema del tejido circundante, incluyendo el estroma, y puede provocar irritación y dolor.

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 no solo desencadena la inflamación de los pulmones, que después provoca más complicaciones, sino que también es directamente responsable de la endotelitis sistémica, una inflamación de todo el tejido endotelial del cuerpo que afecta a todos los lechos de los vasos, en los vasos del corazón, del cerebro, del pulmón y renales, así como vasos del tracto intestinal. Las consecuencias son fatales: se producen graves alteraciones microcirculatorias que dañan el corazón, provocan embolias pulmonares y oclusiones vasculares en el cerebro y el tracto intestinal y también pueden provocar fallos multiorgánicos e incluso la muerte. El tejido endotelial de los pacientes más jóvenes suele ser capaz de afrontar bien los ataques del virus. La situación es diferente para los

pacientes que padecen hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca o enfermedades coronarias, todos los cuales tienen una cosa en común: su función endotelial está marcadamente deteriorada. Si pacientes como estos se infectan con SARS-COV-2, correrán un riesgo especial, ya que su función endotelial, ya debilitada, disminuirá aún más, especialmente durante la fase en la que el virus se reproduce más.

La "miocarditis", también conocida como miocardiopatía inflamatoria, es la inflamación del músculo cardíaco. Los síntomas pueden incluir dificultad para respirar, dolor en el pecho, disminución de la capacidad para hacer ejercicio y latidos cardíacos irregulares. La duración de los problemas puede variar desde horas hasta meses. Las complicaciones pueden incluir insuficiencia cardíaca debido a miocardiopatía dilatada o paro cardíaco. La miocarditis lo más a menudo se debe a una infección vírica.

La "vasculitis" es un grupo de trastornos que destruyen los vasos sanguíneos mediante inflamación. Tanto las arterias como las venas se ven afectadas. La linfangitis (inflamación de los vasos linfáticos) a veces se considera un tipo de vasculitis. La vasculitis está provocada principalmente por la migración de leucocitos y el daño resultante. Aunque ambas se producen en la vasculitis, la inflamación de las venas (flebitis) o las arterias (arteritis) por sí solas son entidades separadas.

De acuerdo con una realización particular de la invención dicha vasculitis es una enfermedad similar a la de Kawasaki.

La "enfermedad de Kawasaki" es un síndrome de causa desconocida que da como resultado una fiebre y afecta principalmente a niños menores de 5 años. Es una forma de vasculitis, donde los vasos sanguíneos se inflaman en todo el cuerpo. La fiebre suele durar más de cinco días y no se ve afectada por los medicamentos habituales. Otros síntomas comunes incluyen ganglios linfáticos grandes en el cuello, sarpullido en el área genital y ojos, labios, palmas o plantas de los pies rojos. En las tres semanas posteriores al inicio, la piel de las manos y los pies puede pelarse, después de lo cual generalmente se produce la recuperación. En algunos niños, los aneurismas de las arterias coronarias se forman en el corazón. Aunque se desconoce la causa, puede deberse a una infección que desencadena una respuesta autoinmunitaria en personas que están genéticamente predispuestas. No se transmite entre personas. El diagnóstico generalmente se basa en los signos y síntomas de una persona. Otras afecciones que pueden presentarse de manera similar incluyen la escarlatina, la artritis reumatoide juvenil y el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19.

Según Russel M Viner et al. The Lancet, "Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic" Volumen 395, Artículo 10239, P1741-1743, 6 de junio de 2020, estudios de varios países han confirmado que las enfermedades graves y la muerte debidas a la COVID-19 entre los niños son poco frecuentes y no se dispone de estimaciones precisas debido a la ausencia de verdaderos denominadores de población. Sin embargo, la atención se ha desplazado ahora hacia la vulnerabilidad de los niños por dos razones. En primer lugar, el grado en que los niños transmiten la COVID-19 es clave para determinar cómo los países reabren las comunidades después del confinamiento. En segundo lugar, las nuevas preocupaciones sobre una nueva enfermedad grave similar a la de Kawasaki en niños relacionada con COVID-19, incluida la descripción de Lucio Verdoni y sus colaboradores de un brote en Italia en *The Lancet*, cambian nuestra comprensión de esta enfermedad en niños. Verdoni y sus colaboradores describen diez casos (siete niños, tres niñas; edades de 7-5 años [DE 3-5]) de una enfermedad similar a la de Kawasaki que se produjo en Bérgamo, Italia, en el pico de la pandemia en el país (del 18 de febrero al 20 de abril de 2020), una incidencia mensual aproximadamente 30 veces mayor que la observada para la enfermedad de Kawasaki durante los 5 años anteriores.

La composición de la invención comprende procianidinas originadas a partir de un extracto vegetal o de un material sintetizado (es decir, procianidinas sintéticas).

El extracto vegetal puede seleccionarse del grupo que consiste en extractos que contienen procianidinas seleccionados de extractos de corteza de pino, las piñas de cipreses, semillas de uva, manzanas, piel de cacahuete, nueces, granadas, tomates, almendras, té, espino, cacao o una combinación de los mismos. Las procianidinas que contienen extractos ricos son extractos naturales y preferentemente de plantas que tienen más del 50 % en peso (de extractos secos) de procianidinas, más preferentemente más del 70 % en peso y aún más preferentemente más del 75 % en peso de procianidinas. Preferentemente, el extracto vegetal de acuerdo con la presente invención se origina a partir de corteza de pino y más preferentemente el extracto vegetal es Pycnogenol®.

En una realización preferida, la preparación que comprende procianidinas puede ser un extracto de corteza de pino. La corteza de pino puede ser de *P. pinaster*, tal como, por ejemplo, de Pycnogenol®. En una realización preferida, la composición puede contener procianidinas en una concentración del 10 % al 100 % del peso total. Por ejemplo, una composición de Pycnogenol® puede diluirse o concentrarse para contener el 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 90 % o el 95 % de procianidinas. La concentración puede realizarse usando métodos conocidos tales como cromatografía en columna o cromatografía de afinidad.

De acuerdo con una realización de la invención, la composición que comprende procianidinas es una fuente de constituyentes seleccionados del grupo formado por 6-(3,4-dihidroxifenil)-g-valerolactona, δ-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-γ-valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido

protocatéutico, taxifolina y mezclas de los mismos, en donde dichos constituyentes son responsables de mediar los efectos antiinflamatorios sobre el endotelio.

- 5 Sin desear quedar ligados a ninguna teoría, se cree que dichos constituyentes median los efectos antiinflamatorios al disminuir la producción de nitrito en macrófagos estimulados por LPS a través de la extinción directa del NO y la regulación negativa de la iNOS (NO sintasa inducible).

10 De acuerdo con Grimm et al. "Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (Pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers" BMC Clinical Pharmacology, 03 de agosto de 2006, 6:4 - <http://www.biomedcentral.com/1472-6904/6/4>, se llevó a cabo un primer análisis farmacocinético sistemático de los componentes y metabolitos del extracto estandarizado de corteza de pino marítimo (calidad USP) después de una ingesta única y repetida por parte de voluntarios humanos. Los componentes del extracto eran biodisponibles y detectables en el plasma de todos los sujetos. Los parámetros farmacocinéticos calculados para los compuestos identificados hasta ahora fueron comparables con los resultados de otros estudios. Además, por primera vez se describen concentraciones en estado estacionario de catequina, ácido cafeico, ácido ferúlico y M1 (6-(3,4-dihidroxifenil)-γ-valerolactona) y se presentan las primeras concentraciones plasmáticas de taxifolina en humanos. La detección de diez componentes y metabolitos biodisponibles de Pycnogenol hasta ahora desconocidos revela el potencial para descubrir compuestos activos con bioeficacia antiinflamatoria.

20 De acuerdo con la invención, la composición también comprende al menos un excipiente adecuado, preferentemente dicho excipiente adecuado es un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Los ejemplos de excipientes adecuados de esta invención incluyen, pero no se limitan a, antiadherentes, aglutinantes (por ejemplo, celulosa macrocristalina, goma tragacanto o gelatina), recubrimientos, disgregantes, cargas, diluyentes, suavizantes, emulsionantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, adyuvantes, lubricantes, agentes funcionales (por ejemplo, nutrientes), modificadores de la viscosidad, agentes de volumen, deslizantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), agentes tensioactivos, agentes osmóticos, diluyentes o cualquier otro ingrediente no activo, o combinaciones de los mismos.

30 Por ejemplo, la composición de la presente invención puede incluir materiales excipientes seleccionados del grupo que consiste en carbonato cálcico, agentes colorantes, blanqueadores, conservantes y saborizantes, triacetina, estearato de magnesio, sterotes, saborizantes naturales o artificiales, aceites esenciales, extractos de plantas, esencias de frutas, gelatinas o combinaciones de las mismas.

35 Opcionalmente la preparación de la presente invención puede incluir otros edulcorantes artificiales o naturales, edulcorantes a granel o combinaciones de los mismos. Los edulcorantes a granel incluyen compuestos tanto calóricos como no calóricos. Los ejemplos no limitantes de edulcorantes a granel incluyen sacarosa, dextrosa, maltosa, dextrina, azúcar invertido seco, fructosa, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, levulosa, galactosa, sólidos de jarabe de maíz, tagatosa, polioles (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol, lactitol, eritritol y maltitol), hidrolizados de almidón hidrogenados, isomaltosa, trehalosa y combinaciones de los mismos.

Opcionalmente la composición de la presente invención puede comprender además un fármaco antiinflamatorio no esteroideo tal como ácido acetilsalicílico (aspirina).

45 La composición está adaptada para una administración oral.

Preferentemente, dicha administración oral está en forma de una preparación alimenticia, un suplemento dietético, un nutracéutico o una bebida.

50 Como alternativa, la invención proporciona un medicamento que comprende la composición como se define anteriormente.

55 Por lo tanto, la presente invención proporciona además una preparación alimenticia, un suplemento dietético o alimenticio, un nutracéutico, una bebida o un medicamento que comprende la composición de la presente invención. Como se describió anteriormente, el medicamento puede comprender además ácido acetilsalicílico (aspirina) así como un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60 Preferentemente, el suplemento dietético, el nutracéutico o el medicamento de la presente invención se administra a una dosis de o entre 25 mg por día y 500 mg por día, más preferentemente de 25 mg por día a 300 mg por día. El suplemento dietético, el nutracéutico o el medicamento de la presente invención contiene del 20 % al 80 % p/p de procianidinas y un excipiente adecuado c.s.p.

65 Preferentemente, la composición de la invención consiste en el extracto Pycnogenol® que está estandarizado para contener entre el 65 % y el 75 % de procianidinas. Por lo tanto, los comprimidos de 100 mg pueden contener entre 65 mg y 75 mg de procianidinas, más preferentemente 70 mg de procianidinas,

Dicho sujeto que lo necesita es un animal, preferentemente un mamífero y más preferentemente un ser humano.

Destinados a administración oral, la composición o el medicamento de la presente invención pueden estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una píldora, una cápsula dura o blanda, una pastilla, una oblea, un polvo dispensable, gránulos, una suspensión, un elixir, una dispersión, un líquido o cualquier otra forma razonablemente adaptada para dicha administración.

En una realización preferida, la composición de acuerdo con la invención comprende procianidinas como los únicos principios activos administrados a un sujeto.

También se abarca una composición que comprende una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en δ -(3,4-dihidroxifenil)-g-valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, para su uso en la prevención o el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

Preferentemente, dicha fuente de constituyentes se origina a partir de una preparación que comprende del 20 % al 95 % p/p de procianidinas. Más preferentemente, dicha fuente de constituyentes se origina a partir de una preparación que comprende del 65 % al 75 % p/p de procianidinas.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición oral que comprende procianidinas originadas a partir de un extracto vegetal seleccionado del grupo que consiste en extractos de corteza de pino, semilla de uva, manzanas, cacao, piel de cacahuete, arándano o una combinación de los mismos y al menos un excipiente adecuado, en donde dicha composición oral es una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en δ -(3,4-dihidroxifenil)-g-valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, que son responsables de mediar los efectos antiinflamatorios sobre el endotelio, para su uso en el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

En una realización preferida la invención proporciona una composición oral que comprende procianidinas originadas a partir de un extracto vegetal seleccionado del grupo que consiste en extractos de corteza de pino, semilla de uva, manzanas, cacao, piel de cacahuete, arándano o una combinación de los mismos y al menos un excipiente adecuado, en donde dicha composición oral es una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en δ -(3,4-dihidroxifenil)-g-valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, que son responsables de mediar los efectos antiinflamatorios sobre el endotelio, para su uso en el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), caracterizada por que dicha composición oral se administra a sujetos sintomáticos post-COVID-19 que se recuperan de COVID-19.

Se ha observado que la disfunción endotelial desencadenada por COVID-19 a menudo persiste en pacientes post-COVID incluso varios meses después de la infección por SARS-CoV-2 (Riou M, et al. Reduced Flow-Mediated Dilatation Is Not Related to COVID-19 Severity Three Months after Hospitalization for SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(6):1318. <https://doi.org/10.3390/jcm10061318>). Se ha propuesto que la función endotelial (mediante la técnica de dilatación mediada por flujo (FMD, por sus siglas en inglés)) debe evaluarse por su valor, tanto como estratificación del riesgo como en la detección temprana de secuelas vasculares, así como para complicaciones cardiovasculares a largo plazo en pacientes con COVID-19 (Evans, P.C.; et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Position Paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc. Res*. 2020).

En consecuencia, se observó que la disfunción endotelial desencadenada por COVID-19 podría persistir varios meses después de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes que se recuperan de COVID. Por lo tanto, la composición oral de acuerdo con la presente invención es indistintamente adecuada para su uso en el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial de pacientes que padecen infección por COVID incluyendo pacientes post-COVID-19 o sujetos que se recuperan de COVID-19.

Preferentemente la composición oral de la invención comprende del 20 % al 95 % p/p de Procianidinas y se administra a una dosis de 25 mg por día a 300 mg por día. Más preferentemente la composición oral comprende del 65 % al 75 % p/p de procianidinas.

De acuerdo con una realización, la disfunción sistémica endotelial se selecciona del grupo que comprende problemas de función del flujo sanguíneo endotelial y de la microcirculación o de la coagulación endotelial.

En particular, los problemas de función del flujo sanguíneo endotelial y de la microcirculación se seleccionan del grupo que comprende problemas de función renal, problemas de función pulmonar, problemas de función hepática, problemas de función cognitiva cerebral, problemas de presión arterial relacionados con disfunción endotelial, problemas de velocidad sanguínea con disfunción endotelial.

Específicamente, los problemas de función de la coagulación endotelial se seleccionan del grupo que comprende trombosis, agregación plaquetaria.

En particular, la inflamación endotelial se selecciona del grupo que comprende endotelitis, miocarditis o vasculitis.

Preferentemente la vasculitis es una enfermedad similar a la de Kawasaki.

De acuerdo con otra realización de la invención, la endotelitis es una endotelitis grave. Preferentemente, el extracto de corteza de pino es Pycnogenol®.

De acuerdo con una realización, el excipiente adecuado es un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Ventajosamente, la composición oral de la invención está en forma de una preparación alimenticia, un suplemento dietético, un nutracéutico o una bebida.

De acuerdo con una realización, la invención proporciona un medicamento que comprende la composición oral de la invención.

Preferentemente dicho medicamento o suplemento dietético de la invención se administran a una dosis de 25 mg por día a 300 mg por día.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar una composición oral que comprende una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en δ -(3,4-dihidroxifenil)- γ -valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, para su uso en el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

De acuerdo con otra realización, la composición oral que comprende una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en δ -(3,4-dihidroxifenil)- γ -valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, es para su uso en el tratamiento de la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), caracterizada por que dicha composición oral se administra a sujetos sintomáticos post-COVID-19 que se recuperan de COVID-19.

Preferentemente dicha fuente de constituyentes se origina a partir de una preparación que comprende del 20 % al 95 % p/p de procianidinas.

Más preferentemente, dicha fuente de constituyentes se origina a partir de una preparación que comprende del 65 % al 75 % p/p de procianidinas.

En el ejemplo 1, los solicitantes evaluaron los efectos del Pycnogenol® en comparación con los controles en la mejora de la función endotelial, la microcirculación y el marcador inflamatorio IL-6 durante 3 semanas en sujetos sintomáticos con COVID-19.

Dos grupos de sujetos seleccionados eran comparables en el valor inicial. Los grupos mejoraron progresivamente tanto con la SM (atención convencional, del inglés *standard management*) como con la SM en combinación con el suplemento. Los pacientes, con aporte suplementario de Pycnogenol®, mostraron una mejora significativamente mayor en comparación con los pacientes del grupo de control. No se observaron efectos secundarios por la suplementación; la tolerabilidad fue óptima. La evolución progresiva en el tiempo fue visible en todas las mediciones diana.

La dilatación mediada por flujo (FMD, por sus siglas en inglés) fue baja en todos los sujetos en el momento de la inclusión. Después de 2 semanas, la FMD fue significativamente mayor en el grupo de Pycnogenol® en comparación con los controles ($p < 0,05$ frente a controles) y después de 3 semanas continuó mejorando en el grupo de Pycnogenol® en comparación con los controles ($p < 0,05$ frente a los controles).

Esta mejora también se observó en la hiperemia reactiva medida por el aumento del flujo cutáneo (mediciones con láser Doppler) después de liberar el manguito de presión suprasistólica oclusiva. La diferencia con los controles ya era estadísticamente significativa después de 1 semana y continuó aumentando después de 2 semanas y 3 semanas. Esto confirma no solo la mejora de la función endotelial sino también de la microcirculación.

En cuanto al marcador inflamatorio IL-6 que estaba elevado en el valor inicial, disminuyó gradualmente a lo largo de las 3 semanas. Después de 3 semanas, los niveles de IL-6 fueron significativamente más bajos en el grupo de Pycnogenol® en comparación con los controles ($p < 0,05$). La diferencia con el grupo de control es estadísticamente significativa después de 1 semana.

En conclusión, Pycnogenol® ofrece una solución importante para gestionar parámetros clave asociados al síndrome sintomático de COVID-19.

En el ejemplo 2, los solicitantes evaluaron los efectos del Pycnogenol® en comparación con los controles sobre los síntomas del síndrome post-COVID-19 y en la mejora de la función endotelial, la microcirculación, los marcadores inflamatorios y el estrés oxidativo durante 3 meses en sujetos sintomáticos que se recuperan de COVID-19.

Dos grupos de sujetos seleccionados eran comparables en el valor inicial. Los grupos mejoraron progresivamente tanto con la SM (atención convencional, del inglés *standard management*) como con la SM en combinación con el suplemento. Los pacientes, con aporte suplementario de Pycnogenol®, mostraron una mejora significativamente mayor en comparación con los pacientes del grupo de control. No se observaron efectos secundarios por la suplementación; la tolerabilidad fue óptima. La evolución progresiva en el tiempo fue visible en todas las mediciones diana.

La función endotelial, baja en todos los sujetos en el momento de la inclusión, se evaluó mediante dilatación mediada por flujo (FMD) e hiperemia reactiva de los dedos en la microcirculación (mediciones con láser Doppler) después de la liberación de un manguito suprasistólico oclusivo. Se mejoró significativamente en el grupo de Pycnogenol® después de un mes y después de 3 meses ($p < 0,05$ frente a controles). La tasa de hinchazón del tobillo (RAS, por sus siglas en inglés) mediante medidores de tensión disminuyó significativamente en el grupo con aporte suplementario ($p < 0,05$) en comparación con los controles, mostrando una mejora de la tasa de filtración capilar. En la inclusión, la velocidad del flujo cortical del riñón indicó una disminución de la perfusión (menor velocidad del flujo sistólico y diastólico) en todos los pacientes. La velocidad del flujo cortical renal aumentó significativamente con el suplemento ($p < 0,05$) en comparación con los controles con mejora en la velocidad sistólica y en el componente diastólico. Los niveles plasmáticos de PCR de alta sensibilidad (hs-CRP) e IL-6 disminuyeron progresivamente durante 3 meses con una disminución significativamente más pronunciada en el grupo del suplemento ($p < 0,05$). El número de pacientes con niveles plasmáticos normales de IL-6 al final del estudio fue mayor ($p < 0,05$) con el suplemento. La VSG siguió el mismo patrón con una disminución progresiva y más significativa en los sujetos con aporte suplementario ($p < 0,02$). El estrés oxidativo disminuyó significativamente en el grupo con aporte suplementario ($p < 0,05$) en comparación con el grupo control. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se normalizaron en todos los sujetos del grupo con aporte suplementario; la presión sistólica fue significativamente menor en el grupo con aporte suplementario ($p < 0,05$) al final del estudio. Todos los demás parámetros sanguíneos (incluyendo plaquetas y factores de coagulación) estaban dentro de los valores normales al final del estudio.

En conclusión, la administración de Pycnogenol® oral ofreció una opción importante para controlar algunos de los signos y síntomas asociados con el síndrome post-COVID-19. Esta evaluación ofrece algunas razones para el uso de Pycnogenol® en esta afección que tendrá significativa importancia en los próximos años.

La descripción anterior se entenderá más completamente con referencia a los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1: Pycnogenol® reduce la disfunción e inflamación endotelial y microcirculatoria en sujetos con enfermedad por coronavirus sintomática de 2019 (COVID-19):

El objetivo de este estudio controlado fue evaluar los efectos del Pycnogenol® en comparación con controles sobre la función endotelial, la microcirculación y el marcador inflamatorio IL-6 en pacientes que padecen COVID-19.

Sujetos, Métodos

MÉTODOS:

Se incluyeron 10 sujetos con COVID-19 sintomático el día que consultaron al médico/hospital. Un grupo de 5 siguió un tratamiento de recuperación habitual mientras que 5 sujetos comparables recibieron un suplemento de 150 mg de Pycnogenol® diariamente (en 3 dosis de 50 mg) además de la atención convencional durante 4 semanas.

Se incluyeron en el registro sujetos con COVID-19 entre 35 y 70 años, sin antecedentes médicos significativos antes de COVID-19 y dispuestos a participar.

El diagnóstico de COVID-19 se realizó mediante la detección del ARN del SARS-CoV-2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), usando muestras de nasofaringe.

Los criterios de exclusión fueron cualquier enfermedad aguda o sistémica, ingesta de medicamentos u otros suplementos. En el registro de 3 semanas, los 10 sujetos con COVID-19 recibieron una atención convencional (SM) o

Pycnogenol® en combinación con SM. Un grupo de 5 sujetos siguió un tratamiento de recuperación convencional mientras que 5 sujetos comparables recibieron aporte suplementario de 150 mg de Pycnogenol® diariamente (en 3 dosis de 50 mg) además de la atención convencional. El seguimiento fue de 3 semanas.

- 5 Los parámetros del estudio de todos los pacientes se evaluaron en el valor inicial, 1 semana, 2 semanas y 3 semanas al final del estudio de registro.

El estudio de suplemento fue abierto y comparativo.

10 **Criterios de valoración del estudio**

Todos los parámetros del estudio fueron evaluados antes de las 10 a.m., en una habitación a temperatura constante (20 °C), después de 20 minutos de aclimatación.

- 15 Se consideraron los siguientes criterios de valoración del estudio:

1. Función endotelial y microcirculación.

- 20 a. Dilatación mediada por flujo: La dilatación mediada por flujo (FMD) de la arteria braquial es una técnica no invasiva establecida para evaluar la función endotelial. La técnica se realizó como se describió anteriormente Enseleit F, Sudano I, Periat D, Winnik S, Wolfrum M, Flammer AJ, et al. Effects of Pycnogenol on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. Eur Heart J. 2012;33(13): 1589-97.) midiendo la dilatación de la arteria braquial después de un período de oclusión suprasistólica; el tamaño de la
- 25 arteria se midió antes y 1 minuto después de la liberación del manguito braquial mediante ultrasonido de alta resolución.

- 30 b. Hiperemia reactiva. La hiperemia reactiva es una evaluación no invasiva de la función microvascular periférica y para la evaluación de la función endotelial. Un caudalímetro láser Doppler (LDF, por sus siglas en inglés) mide de forma no invasiva el flujo de la piel (una unidad LDF definida) en minutos después de la oclusión arterial. El flujo se midió después de la oclusión, durante el mismo procedimiento descrito para evaluar la arteria braquial (durante la misma prueba y dentro del mismo período de tiempo). El flujo de los dedos se midió en reposo, antes de la oclusión, como el promedio de un registro continuo de un minuto. El aumento del flujo del dedo con láser-Doppler pulpar distal se midió después de la oclusión como se describió anteriormente (Freccero C, Holmlund F, Bornmyr S, Castenfors J, Johansson AM, Sundkvist G, et al. Laser Doppler perfusion monitoring of skin blood flow at different depths in finger and arm upon local heating. Microvasc Res. 2003;66(3): 183-9). Este aumento del flujo se considera una medida microcirculatoria de hiperemia reactiva y disminuye o desaparece en pacientes con enfermedad vascular grave o microangiopatía diabética. Se midió como aumento del flujo cutáneo después de la oclusión (% de aumento del flujo Doppler del láser).
- 40

2. Marcador inflamatorio

- 45 Niveles plasmáticos de interleucina-6 en pg/ml. Los niveles elevados de IL-6 pueden indicar una respuesta inflamatoria en curso y podrían ser consistentes con una infección sistémica, una infección localizada o una enfermedad inflamatoria crónica. La IL-6 se considera un marcador inespecífico asociado a una respuesta inflamatoria; no es un diagnóstico de ninguna enfermedad o proceso patológico específico (incluyendo el COVID-19).

- 50 La evaluación principal durante el estudio fue la función endotelial y el marcador inflamatorio IL-6.

Resultados

- 55 Se incluyeron en el estudio 10 sujetos con COVID-19 sintomático moderado/grave. Se formaron dos grupos. Un grupo de 5 pacientes siguió el tratamiento habitual sin suplementación (grupo de control), mientras que 5 sujetos comparables recibieron Pycnogenol® además del tratamiento habitual. Los dos grupos eran comparables en el momento de la inclusión. No hubo abandonos.

- 60 No se observaron efectos secundarios de la suplementación; la tolerabilidad fue óptima.

Al final del estudio, todos los sujetos dieron positivo en anticuerpos contra **SARS-CoV-2**.

Los resultados de los parámetros evaluados del estudio se muestran en la Tabla 1.

- 65 TABLA 1: Resumen que incluye todos los parámetros evaluados.

*= $p<0,05$ frente a controles. PY=Pycnogenol®. CON=controles.					
		visita 1	visita 2	visita 3	visita 4
		valor inicial	1 semana	2 semanas	3 semanas
1. Función endotelial y microcirculación					
a. FMD [%]	PY	6,9±0,9	7,1±0,7	8,46±1,1*	11,14±1,1*
	Con	7,0±0,84	6,7±0,9	6,9±0,8	7,0±0,7
b. Hiperemia reactiva posoclusiva del flujo en la piel de los dedos [% de aumento]	PY	10,6±1,6	13,6±2,0*	16,4±1,6*	18,5±1,5*
	Con	10,6±1,4	10,8±1,3	11,1±1,4	12,5±1,4
2. Marcador inflamatorio					
b. IL-6 [PG/ML]	PY	9,3±1,7	5,1±2,0*	2,6±0,6*	1,8±0,7*
	CON	9,2±2,3	8,5±2,4	7,4±2,3	6,6±2,2

En el momento de la inclusión, el cribado vascular no mostró problemas vasculares significativos (placas, engrosamiento de la íntima-media, aneurismas) en todos los sujetos incluidos. Es importante tener esto en cuenta ya que las lesiones ateroscleróticas vasculares pueden alterar la función endotelial.

Función endotelial y microcirculación.

La dilatación mediada por flujo (FMD, por sus siglas en inglés) fue baja en todos los sujetos en el momento de la inclusión. Después de 2 semanas, la FMD fue significativamente mayor en el grupo de Pycnogenol® (8,46±1,1 %) en comparación con los controles (6,9±0,8 %) ($p<0,05$ frente a controles) y después de 3 semanas continuó mejorando (11,14±1,1 %) en el grupo de Pycnogenol® en comparación con los controles (7,0±0,7 %) ($p<0,05$ frente a los controles).

Esta mejora también se observó en la hiperemia reactiva medida por el aumento del flujo cutáneo (mediciones con láser Doppler) después de liberar el manguito de presión suprasistólica oclusiva. La diferencia con los controles ya era estadísticamente significativa después de 1 semana (13,6±2,0 % frente a 10,8±1,3 %) y continuó aumentando después de 2 semanas (16,4±1,6 % frente a 10,8±1,3 %) y 3 semanas (18,5±1,5 % frente a 12,5±1,4 %). Esto confirma no solo la mejora de la función endotelial sino también de la microcirculación.

En cuanto al marcador inflamatorio IL-6 que estaba elevado en el valor inicial, disminuyó gradualmente a lo largo de las 3 semanas. Después de 3 semanas, los niveles de IL-6 fueron significativamente más bajos en el grupo de Pycnogenol® en comparación con los controles ($p<0,05$). Los niveles plasmáticos de IL-6 disminuyeron drásticamente en el grupo de Pycnogenol® de 9,3±1,7 a 5,1±2,0 pg/ml después de una semana y a 1,8±0,7 pg/ml después de 3 semanas. La diferencia con el grupo de control es estadísticamente significativa después de 1 semana. En el grupo control, los niveles plasmáticos de IL-6 disminuyeron de 9,2±2,3 a 8,5±2,4 después de 1 semana y a 6,6±2,2 pg/ml después de 3 semanas.

En conclusión, Pycnogenol® ofrece una solución importante para gestionar parámetros clave asociados al síndrome sintomático de COVID-19.

Esta evaluación ofrece algunas razones interesantes para el uso de Pycnogenol® en esta afección que tendrá significativa importancia en los próximos años.

Ejemplo 2: Efectos preventivos del Pycnogenol® sobre factores de riesgo cardiovascular (incluyendo función endotelial) y microcirculación en sujetos que se recuperan de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)

El objetivo de este estudio controlado fue evaluar los efectos del Pycnogenol® en comparación con los controles sobre los síntomas del síndrome post-COVID-19 y en la mejora de la función endotelial, la microcirculación, los marcadores inflamatorios y el estrés oxidativo durante 3 meses en sujetos sintomáticos que se recuperan de COVID-19.

Sujetos, Métodos**MÉTODOS:**

Se incluyeron sesenta sujetos que se recuperaban de COVID-19 sintomático. Un grupo de 30 siguió un tratamiento de recuperación convencional mientras que 30 sujetos comparables recibieron un suplemento de 150 mg de Pycnogenol® diariamente (en 3 dosis de 50 mg) además de la atención convencional.

- 5 Se incluyeron en el registro sujetos que se recuperaban de COVID-19 entre 35 y 70 años, sin antecedentes médicos significativos antes de COVID-19 y dispuestos a participar. No se usó ningún tratamiento farmacológico excepto tratamientos para el dolor sintomático y ocasional, así como vitaminas y dieta adecuadas.

- 10 Los sujetos fueron incluidos al menos 2 meses después de la infección vírica. El diagnóstico de COVID-19 se realizó mediante la detección del ARN del SARS-CoV-2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), usando muestras de nasofaringe.

- 15 Los criterios de exclusión fueron cualquier enfermedad aguda o sistémica, ingesta de medicamentos u otros suplementos. En el registro de 90 días, los 60 sujetos que se recuperaban de COVID-19 diagnosticada recibieron una atención convencional (SM) o Pycnogenol® en combinación con SM. Un grupo de 30 sujetos siguió un tratamiento de recuperación convencional mientras que 30 sujetos comparables recibieron aporte suplementario de 150 mg de Pycnogenol® diariamente (en 3 dosis de 50 mg) además de la atención convencional. El seguimiento fue durante 3 semanas.

- 20 Los parámetros del estudio de todos los pacientes se evaluaron en el valor inicial, 2 semanas, 1 mes y 3 meses al final del estudio de registro.

El estudio de suplemento fue abierto y comparativo.

25 **Criterios de valoración del estudio**

Todos los parámetros del estudio fueron evaluados antes de las 10 a.m., en una habitación a temperatura constante (20 °C), después de 20 minutos de aclimatación.

- 30 Se consideraron los siguientes criterios de valoración del estudio:

1. Función endotelial y microcirculación.

- 35 a. Dilatación mediada por flujo: La dilatación mediada por flujo (FMD) de la arteria braquial es una técnica no invasiva establecida para evaluar la función endotelial. La técnica se realizó como se describió anteriormente Enseleit F, Sudano I, Periat D, Winnik S, Wolfrum M, Flammer AJ, et al. Effects of Pycnogenol on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. Eur Heart J. 2012;33(13):1589-97.) midiendo la dilatación de la arteria braquial después de un período de oclusión suprasistólica; el tamaño de la arteria se midió antes y 1 minuto después de la liberación del manguito braquial mediante ultrasonido de alta resolución.

- 45 b. Hiperemia reactiva. La hiperemia reactiva es una evaluación no invasiva de la función microvascular periférica y para la evaluación de la función endotelial. Un caudalímetro láser Doppler (LDF, por sus siglas en inglés) mide de forma no invasiva el flujo de la piel (una unidad LDF definida) en minutos después de la oclusión arterial. El flujo se midió después de la oclusión, durante el mismo procedimiento descrito para evaluar la arteria braquial (durante la misma prueba y dentro del mismo período de tiempo). El flujo de los dedos se midió en reposo, antes de la oclusión, como el promedio de un registro continuo de un minuto. El aumento del flujo del dedo de la mano con láser-Doppler pulpar distal se midió después de la oclusión como se describió anteriormente (Hu S, Belcaro G, Cornelli U, Luzzi R, Cesarone M, Dugall M, et al. Effects of Pycnogenol(R) on endothelial dysfunction in borderline hypertensive, hyperlipidemic, and hyperglycemic individuals: the borderline study. Int Angiol. 2015;34(1):43-52). Este aumento del flujo se considera una medida microcirculatoria de hiperemia reactiva y disminuye o desaparece en pacientes con enfermedad vascular grave o microangiopatía diabética. Se midió como aumento del flujo cutáneo después de la oclusión (% de aumento del flujo Doppler del láser).

- 60 c. Tasa de hinchazón del tobillo (RAS). Esta prueba cuantifica la filtración capilar en el tobillo. RAS se midió usando un pletismógrafo medidor de presión (SPG16, Hokanson, EE.UU.), con el medidor colocado en la circunferencia mínima del tobillo mientras el paciente estaba en decúbito supino durante 30 minutos. Luego se le pide al paciente que se ponga de pie. El RAS se mide considerando el volumen en decúbito supino y después de estar de pie (a los 10 y 20 minutos) en ml/min por 100 cm³ de tejido (Belcaro G BA, Hoffman U, Nicolaidis AN. Laser Doppler. Med Orion. 2006).

- 65 d. El flujo cortical renal se midió como la velocidad del flujo de las arterias (en cm/s) con un dúplex en color de alta resolución (Preirus, Hitachi, Japón) (Cesarone MR, De Sanctis MT, Laurora G,

Ambrosoli L, Marelli C, Belcaro G. Effects of trandolapril on 24-h ambulatory blood pressure in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23 Supl. 4: S65-72.).

2. Marcadores inflamatorios y estrés oxidativo

a. Proteína C reactiva de alta sensibilidad en sangre (hs-CRP) (25). Los patrones para el nivel de hs-CRP aplicados en este estudio fueron: inferior a 1,0 mg/l (bajo riesgo de enfermedad cardiovascular); hs-CRP entre 1,0 mg/l y 3,0 mg/l (riesgo moderado de CVD); Nivel de hs-CRP de más de 3,0 mg/l (alto riesgo de CVD).

b. Niveles plasmáticos de interleucina-6 en pg/ml. Los niveles elevados de IL-6 pueden indicar una respuesta inflamatoria en curso y podrían ser consistentes con una infección sistémica, una infección localizada o una enfermedad inflamatoria crónica. La IL-6 se considera un marcador inespecífico asociado a una respuesta inflamatoria; no es un diagnóstico de ninguna enfermedad o proceso patológico específico (incluyendo el COVID-19).

c. Interleucina-6 (IL-6): proporción de pacientes con IL-6 normal (valor $\leq 1,8$ pg/ml).

d. Velocidad de sedimentación globular (VSG) en mm/h. La VSG plasmática se ha usado como prueba de laboratorio para evaluar la respuesta de fase aguda a la inflamación durante mucho tiempo. La VSG es ligeramente más lenta y menos sensible que la medición de hs-CRP, sin embargo proporciona más información precisa y valiosa sobre el estado de inflamación del paciente (Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(1):14-29). Las normas aplicadas en este estudio fueron las siguientes: hombres > 50 años, el valor normal de VSG es inferior a 20; hombres < 50 años, el valor normal de VSG es inferior a 15; mujeres > 50 años, el valor de VSG es inferior a 30; mujeres < 50 años, el valor normal de VSG es inferior a 20.

e. El estrés oxidativo se evalúa midiendo los radicales libres plasmáticos en una gota de sangre extraída de la yema del dedo de la mano y expresada en Unidades Carr (Cesarone MR, Belcaro G, Carratelli M, Cornelli U, De Sanctis MT, Incandela L, et al. A simple test to monitor oxidative stress. *Int Angiol.* 1999;18(2):127-30).

3. Presión arterial (PAS sistólica y PAD diastólica) y frecuencia cardíaca (FC).

La evaluación principal durante el estudio fue la función endotelial y los parámetros de microcirculación en cada visita. Los resultados clínicos secundarios, todos alterados en el momento de la inclusión, incluyeron marcadores inflamatorios tales como hs-CRP e IL-6, estrés oxidativo, presión arterial/frecuencia cardíaca.

Análisis estadístico. Se consideró necesario un número de al menos 20 sujetos para cada grupo (SM y SM + suplementación) para evaluar las diferencias en los parámetros diana durante 12 semanas. Todos los resultados y datos se consideraron no paramétricos; se usaron la prueba U de Mann-Whitney y el ANOVA para los principales síntomas/quejas y para las pruebas.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 60 sujetos recuperándose de COVID-19 sintomático. Se formaron dos grupos. Un grupo de 30 pacientes siguió la atención convencional (SM, grupo de control) mientras que 30 sujetos comparables recibieron Pycnogenol® además de SM. Los dos grupos eran comparables en el momento de la inclusión. No hubo abandonos.

No se observaron efectos secundarios de la suplementación; la tolerabilidad fue óptima.

Al final del estudio, todos los sujetos dieron positivo en anticuerpos contra **SARS-CoV-2**.

Los resultados de los parámetros evaluados del estudio se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2: Resumen que incluye todos los parámetros evaluados.

*=p<0,05 frente a controles.	PY=Pycnogenol®.	CON= controles.			
NÚMERO	PY	30(14 F)	30	30	

*=p<0,05 frente a controles.	PY=Pycnogenol®.	CON= controles.				
	CON	30(13F)		30	30	
		VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4	
		VALOR INICIAL	2 SEMANAS	1 MES	3 MESES	
1.FUNCIÓN ENDOTELIAL Y MICROCIRCULACIÓN						
A. FMD [%]	PY	6,5±1,2	6,6±1,0	12,6±0,9*	18,8±2,8*	
	CON	7,2±1,0	7,3±2,1	8,0±0,9	8,8±1,4	
B. HIPEREMIA REACTIVA POSOCCLUSIVA DEL FLUJO EN LA PIEL DE LOS DEDOS [% DE AUMENTO]	PY	11,2±2,0	16,0±1,0*	18,0±0,8*	24,2±2,3*	
	CON	10,4±2,0	11,0±0,9	13,0±1,0	15,0±1,2	
C. RAS TASA DE HINCHAZÓN DEL TOBILLO. [ML/MIN POR 100 CM³ DE TEJIDO]	PY	2,22±0,01		1,23±0,08*	1,22±0,02*	
	CON	2,26±0,02		2,02±0,04	2,03±0,01	
D VELOCIDAD DEL FLUJO CORTICAL SISTÓLICO DEL RIÑÓN [CM/S]	PY	20,2±2,0	21,0±1,5	23,0±1,4*	23,2±2,2*	
	CON	19,8±1,6	19,7±0,7	19,6±0,8	20,2±1,0	
DIASTÓLICO	PY	6,1±1	8,0±0,9	11,0±0,4*	14,0±0,9*	
COMPONENTE [%]	CON	6,4±0,9	7,0±0,9	8,0±0,8	9,2±0,7	
2. MARCADORES INFLAMATORIOS Y ESTRÉS OXIDATIVO						
A. PCR-HS PLASMÁTICO [MG/L]	PY	3,3±0,5	3,0±0,6	1,2±0,6*	1,2±0,3*	
	CON	3,2±0,4	3,2±0,4	2,7±0,5	2,4±0,2	
B. IL-6 [PG/ML]	PY	3,0±0,7		1,6±0,5*	1,2±0,3*	
	CON	2,8±0,4		2,3±0,3	2,2±0,8	
C. PACIENTES CON IL-6 NORMAL ≤1,8 PG/ML	PY	2/30		25/30*	26/30*	
	CON	3/30		11/30	16/30	
D. VSG [MM/FC]	PY	26,6±2,2	18,0±1,1	13,0±1,0*	11,0±3,0*	
	CON	27,3±3,0	26,0±0,9	23,0±1,1	19,4±2,2	
E. ESTRÉS OXIDATIVO [UNIDADES CARR]		PY	411±16	365±11*	358±9*	362±8*
	3. PAS [MMHG]	CON	418±13	399±22	384±19	387±22
		PY	138±3,1	135±3,0	133±3,0	131±2,2*
		CON	139±2,5	138±2,5	137±2,2	137±2,0

Los parámetros mejoraron progresivamente en ambos grupos, tanto con SM como con SM en combinación con suplementación para todos los parámetros medidos.

En el momento de la inclusión, el cribado vascular no mostró problemas vasculares significativos (placas, engrosamiento de la íntima-media, aneurismas) en todos los sujetos incluidos. Es importante tener esto en cuenta ya que las lesiones ateroscleróticas vasculares pueden alterar la función endotelial.

Función endotelial y microcirculación. La dilatación mediada por flujo (FMD) fue baja en todos los sujetos en el momento de la inclusión. Mejoró significativamente en ambos grupos. Después de 1 mes, la FMD fue significativamente mayor en el grupo de Pycnogenol® (12,6±0,9 %) en comparación con los controles (8,0±0,9 %) ($p<0,05$ frente a controles) y después de 3 meses fue incluso mayor (18,8±2,8 %) en el grupo de Pycnogenol® en comparación con los controles (8,8±1,4 %) ($p<0,05$ frente a los controles).

Esta mejora también se observó en la hiperemia reactiva medida por el aumento del flujo cutáneo (mediciones con láser Doppler) después de liberar el manguito de presión suprasistólica oclusiva. La diferencia con los controles ya era estadísticamente significativa después de 2 semanas (16,0±1,0 frente a 11,0±0,9) y continuó aumentando después de 1 mes (18,0±0,8 % frente a 13,0±1,0 %) y 3 meses (24,2±2,3 % frente a 15,0±1,2 %). Esto confirma no solo la mejora de la función endotelial sino también de la microcirculación.

La tasa promedio de hinchazón del tobillo (RAS) medida en ml/min por 100 cm³ de tejido, disminuyó significativamente en el grupo con aporte suplementario ($p < 0,05$) en comparación con los controles. La diferencia con los controles fue estadísticamente significativa después de 1 mes ($1,23 \pm 0,08$ frente a $2,02 \pm 0,04$) y después de 3 meses ($1,22 \pm 0,02$ frente a $2,03 \pm 0,01$). Esto mostró una mejora significativa de la tasa de filtración capilar, un parámetro importante de la microcirculación.

La velocidad del flujo cortical renal en el momento de la inclusión fue baja en todos los pacientes, lo que indica una disminución significativa en la perfusión (menor flujo máximo sistólico y componentes de velocidad del flujo diastólico más bajos). Aumentó significativamente con el suplemento en comparación con los controles con una mejora significativa de la velocidad sistólica de $20,2 \pm 2,0$ a $23,2 \pm 2,2$ cm/s para el grupo de suplemento frente a $19,8 \pm 1,6$ a $20,2 \pm 1,0$ cm/s en el grupo de control. El componente diastólico, que es la relación entre la velocidad del flujo diastólico y sistólico expresada como porcentaje, aumentó significativamente en más del doble en el grupo de Pycnogenol® (de $6,1 \pm 1$ a $14 \pm 0,9$ %) en comparación con los controles, donde aumentó de $6,4 \pm 0,9$ a $9,2 \pm 0,7$ %.

En cuanto a los marcadores inflamatorios, los niveles plasmáticos de hs-CRP e IL-6, que estaban elevados al inicio del estudio, disminuyeron gradualmente durante los 3 meses. Después de 3 meses, tanto los niveles de hs-CRP como IL-6 fueron significativamente más bajos en el grupo de Pycnogenol® en comparación con los controles ($p < 0,05$). La diferencia fue significativa después de 1 mes para hs-CRP, donde disminuyó de $3,3 \pm 0,5$ a $1,2 \pm 0,5$ mg/l y después de 3 meses donde permaneció en $1,2 \pm 0,3$ mg/l en comparación con los controles, donde disminuyó de $3,2 \pm 0,4$ a $2,4 \pm 0,2$ mg/l. Los niveles plasmáticos de IL-6 también disminuyeron drásticamente en el grupo de Pycnogenol® de $3,0 \pm 0,7$ a $1,6 \pm 0,5$ después de un mes y a $1,2 \pm 0,3$ pg/ml después de 3 meses. La diferencia con el grupo de control es estadísticamente significativa después de 1 y 3 meses. En el grupo control, los niveles plasmáticos de IL-6 disminuyeron de $2,8 \pm 0,4$ a $2,3 \pm 0,3$ después de 1 mes y a $2,2 \pm 0,8$ pg/ml después de 3 meses.

La proporción de pacientes con niveles de IL-6 en el intervalo normal (es decir, $\leq 1,8$ pg/ml) también fue mayor ($p < 0,05$) con el suplemento después de 1 y 3 meses en comparación con los controles (25/30 y 26/30 frente a 11/30 y 16/30).

Después de 3 meses, la VSG siguió el mismo patrón con una disminución más progresiva y significativa ($p < 0,02$) en los sujetos con aporte suplementario (de $26,6 \pm 2,2$ a $11,0 \pm 3,0$ mm/h) en comparación con los pacientes control (de $27,3 \pm 3,0$ a $19,4 \pm 2,2$ mm/h).

El estrés oxidativo plasmático se evaluó mediante la medición de los radicales libres plasmáticos (PFR, por sus siglas en inglés). El nivel de PFR expresado en unidades Carr disminuyó significativamente ($p < 0,05$) en el grupo con aporte suplementario (de 411 ± 16 a 362 ± 8 unidades Carr) en comparación con el grupo control (de 418 ± 13 a 387 ± 22 unidades Carr), que mostró una tasa de mejora más baja y más lenta a lo largo del tiempo.

Todos los demás parámetros sanguíneos (incluyendo plaquetas y factores de coagulación) estaban dentro de los valores normales al final del estudio.

Pruebas fisiológicas. Se controlaron la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se normalizaron en todos los sujetos del grupo con aporte suplementario; la presión arterial sistólica (PAS) fue significativamente menor ($p < 0,05$) en el grupo con aporte suplementario al final del estudio (de $138 \pm 3,1$ a $131 \pm 2,2$ con el suplemento frente a de $139 \pm 2,5$ a $137 \pm 2,0$ en el grupo control).

45 Análisis

Las consecuencias inmediatas y a largo plazo del COVID-19 son numerosas, incluyendo síntomas neurológicos tales como pérdida del olfato y del gusto, dolor de cabeza, ansiedad y depresión, trastornos musculares como debilidad y fatiga, formas de vasculitis, disfunción renal, coagulopatías e incluso fibrosis pulmonar y son materia de investigación en curso.

La situación clínica de los pacientes post-COVID-19 incluye los síntomas habituales de la convalecencia.

Una situación más grave se denomina condición de "COVID prolongada" con síntomas y signos clínicamente graves, anomalías en los análisis de sangre y un índice de escala de rendimiento de Karnofsky alterado, todo ello con una duración de varios meses. En estos casos, el cuadro clínico compromete un estilo de vida normal y un nivel de actividad convencional. Se investigó la prevalencia de convalecencia prolongada de al menos 3 meses después de COVID-19 con uno o más síntomas persistentes de COVID-19 y varió fuertemente entre el 32 % y el 96 %.

El manejo de la situación clínica aún no está claramente establecido y no existen directrices reales. El alivio de los síntomas de la convalecencia puede ser un problema importante que hay que abordar en un corto período de tiempo. Aún se necesitan métodos de evaluación específicos que están en desarrollo.

La mayoría de los médicos intentan elaborar un plan terapéutico que esté relacionado principalmente con sujetos individuales y el control de los síntomas.

Los pacientes en recuperación pueden presentar un alto nivel de inflamación durante un largo período de tiempo.

Pycnogenol® es un agente antiinflamatorio y antioxidante natural "suave", seguro y estudiado en varias condiciones clínicas y preventivas. Este agente natural, con altos niveles de seguridad y composición altamente estandarizada se usa para controlar la inflamación. Los productos de origen natural, cuando sea posible, pueden ofrecer una solución segura para evitar el uso constante de medicamentos con efectos adversos, tales como los AINE o los corticosteroides.

Pycnogenol® contribuye a estos efectos beneficiosos por sus probados efectos antiinflamatorios sobre el endotelio. Pycnogenol® se compone principalmente de procianidinas y moléculas pequeñas tales como catequina, ácido ferúlico, ácido cafeico y taxifolina. Las procianidinas del Pycnogenol® son metabolizadas por las bacterias intestinales en moléculas más pequeñas incluyendo el metabolito M1 (6-(3,4-dihidroxifenil)-γ-valerolactona). Estos compuestos pudieron detectarse en el plasma de voluntarios, con aporte suplementario de Pycnogenol®. Se descubrió que el metabolito M1 se incorpora selectivamente por las células sanguíneas y las células endoteliales, donde está altamente enriquecido por la absorción facilitada, lo que muestra efectos antiinflamatorios dentro de las células. Como COVID-19 se describió como una "enfermedad endotelial", se demostró que Pycnogenol® apoya la recuperación de una infección por SARS-CoV2 gracias a sus propiedades antiinflamatorias, que se ejercen directamente en el endotelio.

Además, algunos de los flavonoides que se encuentran en el plasma después de la ingesta de Pycnogenol® demostraron ser inhibidores potenciales de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la proteína receptora necesaria para la infección por SARS-CoV-2.

El presente estudio muestra que los pacientes que se recuperan de COVID-19 y que reciben aporte suplementario de Pycnogenol®, tienen una función endotelial y microcirculatoria mejorada y niveles más bajos de inflamación en la sangre en comparación con el grupo de control.

Basado en estos diversos efectos beneficiosos para la salud, se propone usar Pycnogenol® como una herramienta valiosa para los médicos en una condición que no tiene una solución clara o significativa en este momento.

En conclusión, Pycnogenol® ofrece una solución significativa para controlar algunos de los signos y síntomas asociados con el síndrome post-COVID-19.

Esta evaluación ofrece algunas razones interesantes para el uso de Pycnogenol® en esta afección que tendrá significativa importancia en los próximos años.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral que comprende procianidinas originadas a partir de un extracto vegetal seleccionado del grupo que consiste en extractos de corteza de pino, semilla de uva, manzanas, cacao, piel de cacahuete, arándano o una combinación de los mismos y al menos un excipiente adecuado, en donde dicha composición oral es una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en δ -(3,4-dihidroxifenil)-g-valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxifenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, que son responsables de mediar los efectos antiinflamatorios sobre el endotelio, para su uso oral en el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), **caracterizada por que**, dicha composición oral comprende del 20 % al 95 % p/p de procianidinas y se administra a una dosis de 25 mg por día a 300 mg por día.
2. La composición oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicha composición oral se administra a sujetos sintomáticos post-COVID-19 que se recuperan de COVID-19.
3. La composición oral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicha composición oral comprende del 65 % al 75 % p/p de procianidinas.
4. La composición oral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha disfunción sistémica endotelial se selecciona del grupo que comprende problemas de función del flujo sanguíneo endotelial y de la microcirculación o de la coagulación endotelial.
5. La composición oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dichos problemas de función del flujo sanguíneo endotelial y de la microcirculación, se seleccionan del grupo que comprende problemas de función renal, problemas de función pulmonar, problemas de función hepática, problemas de función cognitiva cerebral, problemas de presión arterial relacionados con disfunción endotelial, problemas de velocidad sanguínea con disfunción endotelial.
6. La composición oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dichos problemas de función de la coagulación endotelial se seleccionan del grupo que comprende trombosis, agregación plaquetaria.
7. La composición oral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicha inflamación endotelial se selecciona del grupo que comprende endotelitis, miocarditis o vasculitis.
8. La composición oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha vasculitis es una enfermedad similar a la de Kawasaki.
9. La composición oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha endotelitis es una endotelitis grave.
10. La composición oral para su uso de acuerdo con cualquiera de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el extracto de corteza de pino es Pycnogenol®.
11. La composición oral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el excipiente adecuado es un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. La composición oral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición oral está en forma de una preparación alimenticia, un suplemento dietético, un nutraceutico o una bebida.
13. Un medicamento que comprende la composición oral para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
14. El medicamento de la reivindicación 13 o el suplemento dietético de la reivindicación 12, **caracterizado por que** dicho medicamento o suplemento dietético se administra a una dosis de 25 mg por día a 300 mg por día.
15. Una composición oral que comprende una fuente de constituyentes seleccionados del grupo que consiste en δ -(3,4-dihidroxifenil)-g-valerolactona, δ -(3-metoxi-4-hidroxifenil)- γ -valerolactona, catequina, epicatequina, ácido ferúlico, ácido gálico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido cafeico, ácido protocatéquico, taxifolina y mezclas de los mismos, para su uso oral en el tratamiento de la inflamación endotelial y/o la disfunción sistémica endotelial desencadenada por la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) inducida por la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), **caracterizada por que**, dicha fuente de constituyentes se origina de una preparación que comprende del 20 % al 95 % p/p de procianidinas y se administra a una dosis de 25 mg por día a 300 mg por día.
16. La composición oral para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizada por que** dicha composición oral se administra a sujetos sintomáticos post-COVID-19 que se recuperan de COVID-19.

17. La composición oral para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 15 o 16, en donde dicha fuente de constituyentes se origina a partir de una preparación que comprende del 65 % al 75 % p/p de procianidinas.