



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 319 048**

⑫ Número de solicitud: 200701707

⑮ Int. Cl.:
A61K 38/22 (2006.01)
A23C 9/152 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **20.06.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2009**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.05.2009

⑰ Solicitante/s: **Universitat de les Illes Balears**
Ctra. de Valldemossa, Km. 7,5
07122 Palma de Mallorca, Baleares, ES

⑱ Inventor/es: **Palou Oliver, Andreu;**
Picó Segura, Catalina;
Oliver Vara, Paula;
Priego Cuadra, Teresa;
Sánchez Roig, Juana;
Palou March, Mariona y
Tobaruela Arbona, Aixà

⑲ Agente: **Arias Sanz, Juan**

⑳ Título: **Uso de leptina en el tratamiento de alteraciones en los hábitos alimentarios.**

㉑ Resumen:

Uso de leptina en el tratamiento de alteraciones en los hábitos alimentarios. La presente invención se dirige al uso de leptina, un fragmento de la misma o un compuesto mimético de la acción de la leptina, en la elaboración de un preparado ingerible para mamíferos lactantes, en particular humanos, para el tratamiento y/o la prevención de alteraciones en los hábitos alimentarios, en particular, para tratar y/o prevenir la adquisición de preferencias alimentarias indeseables, para regular el apetito, y otros desórdenes relacionados como consecuencia de alteraciones en la sensibilidad a la leptina.

ES 2 319 048 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de leptina en el tratamiento de alteraciones en los hábitos alimentarios.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con la prevención o el tratamiento de alteraciones en el comportamiento alimentario. En particular se refiere a la regulación de la preferencia alimentaria por los alimentos ricos en carbohidratos en lugar de por los ricos en grasas, así como a la mejora de la regulación del control del apetito y otros desórdenes como consecuencia de una mejora de la respuesta a la leptina.

Antecedentes de la invención

El exceso de peso corporal es un desorden cada vez más frecuente en nuestras sociedades desarrolladas y, de hecho, se ha convertido en un importante problema no solo por tratarse de un problema estético, sino también por ser un problema de salud y fuente de otros problemas sociales y económicos. El exceso de peso va asociado a un mayor riesgo de desarrollar toda una serie de complicaciones como puede ser enfermedades respiratorias y cardíacas, diabetes, hipertensión, etc...

En general, los cambios en el estilo de vida en los países desarrollados, particularmente, un mayor consumo de grasas asociado a un menor ejercicio físico, se han considerado como una de las principales causas del incremento en la incidencia de desórdenes metabólicos. El consumo de una dieta hipercalórica y un mayor consumo de grasas se asocia a un aumento de la masa de tejido adiposo, y un aumento en el tamaño del tejido adiposo se traduce en una mayor liberación de ácidos grasos no esterificados (NEFA) al torrente circulatorio; dichos ácidos grasos compiten con otros combustibles como la glucosa por ser utilizados como sustrato en el músculo esquelético. Esto resulta en una disminución de la utilización de glucosa por este tejido, y por tanto, en un aumento de la concentración de glucosa circulante. Por otra parte, un mayor almacenamiento ectópico de lípidos en el hígado y en el músculo esquelético se ha relacionado también con una menor sensibilidad a la insulina.

Por tanto, la modulación del comportamiento alimentario, incluyendo tanto el control del apetito, como las preferencias alimentarias a favor de alimentos menos grasos y con un menor contenido calórico, puede proporcionar un mecanismo para prevenir el desarrollo de alteraciones metabólicas (Langley-Evans *et al.*, *Matern Child Nutr.*, 1, 142-148, 2005), particularmente cuando los alimentos con elevada densidad calórica están tan ampliamente disponibles, como ocurre en nuestras sociedades desarrolladas. Otros mecanismos diferentes del control del apetito o las preferencias alimentarias, genéticos o adquiridos, pueden ser responsables de una mayor o menor predisposición al desarrollo por ejemplo de diabetes y alteraciones asociadas.

Una de las señales más importantes que intervienen en el mantenimiento del balance energético y así del peso corporal es la leptina, una proteína circulante codificada por el gen *ob* y que se expresa principalmente en el tejido adiposo. La leptina juega un papel central en la regulación del balance energético, inhibiendo la ingesta e incrementando el gasto energético (Zhang *et al.*, *Nature*, 372, 425-432, 1994). Esta proteína circula en sangre a concentración bastante proporcional al tamaño de las reservas grasas, atraviesa la barrera hematoencefálica mediante un sistema saturable, y ejerce la mayor parte de sus efectos sobre el balance energético a nivel central, subsiguientes a la interacción de la proteína con receptores presentes en neuronas hipotalámicas y de otras regiones del cerebro (Tartaglia *et al.*, *Cell*, 83, 1263-1271, 1995).

Los animales con defectos en la vía de la leptina, ya sea porque no producen proteína funcional o porque expresan formas defectivas de su receptor, se caracterizan por hiperfagia y obesidad masiva de aparición temprana, además de padecer diabetes, hipotermia e infertilidad. En humanos, defectos congénitos en la vía de la leptina (ausencia de leptina o de su receptor) también se asocian a una obesidad mórbida de aparición temprana (Clement *et al.*, *Nature*, 392, 398-401, 1998; Montague *et al.*, *Nature*, 387, 903-908, 1997; Strobel *et al.*, *Nat. Genet.*, 18, 213-215, 1998). En este sentido, se propuso el empleo de leptina en el tratamiento o prevención de la diabetes mellitus (WO97/02004) cuya causa directa es la obesidad.

No obstante, aunque se pensó que la función anorexigénica de la leptina a corto plazo podría contribuir a controlar el problema de la obesidad y los desórdenes metabólicos en personas obesas, desafortunadamente, la administración de la leptina no se ha demostrado efectiva en la inmensa mayoría de casos de obesidad en humanos, dado que éstos presentan resistencia a la acción de esta proteína.

Es conocido que, con la edad, aumentan los niveles circulantes de leptina (Li H. Matheny *et al.*, *Diabetes* 1997, 46, 2035-9; Iossa S. *et al.*, *J Nutr.* 1999, 129, 1593-6) y se produce un deterioro de la sensibilidad a esta hormona (Qian H. *et al.*, *Proc Soc Exp Biol Med* 1998, 219, 160-5; Scarpace PJ. *et al.*, *Neuropharmacology*, 2000, 39, 1872-9). Aunque se considera habitualmente que la concentración circulante de leptina es proporcional a la masa grasa corporal y ésta suele aumentar a medida que envejecemos, hay evidencia de que el aumento de la leptinemia y el desarrollo de resistencia a la leptina con la edad ocurren, al menos en parte, independientemente del incremento de adiposidad (Gabriely I. *et al.*, *Diabetes*, 2002, 51, 1016-21).

Aunque el tejido adiposo es la fuente principal, la leptina también es producida por otros tejidos, incluyendo la placenta, el estómago y el epitelio mamario, estando presente además en la leche materna. Diversos estudios muestran que la alimentación con leche materna, comparada con la lactancia artificial (leches infantiles de fórmula), se asocia con un menor riesgo de padecer diversas complicaciones en la edad adulta (Armstrong and Reilly, *Lancet*, 359, 2003-2004, 2002; Gillman *et al.*, *Jama.*, 285, 2461-2567, 2001; Kramer, *J. Pediatr.*, 98, 883-887, 1981; von Kries *et al.*, *Bmj.*, 319, 147-150, 1999). La leche materna contiene muchas hormonas y péptidos bioactivos que pueden jugar un papel importante en el desarrollo del neonato, y podrían ser responsables de ejercer dichos efectos de “programación metabólica” durante este periodo crítico del desarrollo. El hecho de que la leptina esté presente en la leche materna, junto con los resultados de los estudios en ratas y en humanos (Miralles *et al.*, *Obesity*, 14, 1371-1377, 2006; Pico *et al.*, *Int. J. Obes.*, 2007), apuntan a la leptina como uno de los componentes bioactivos que podría ser el responsable de los efectos beneficiosos de la alimentación con leche materna y la menor incidencia a medio/largo plazo en la prevención del sobrepeso y la obesidad.

Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado ningún efecto de la ingesta adicional de leptina durante la lactancia sobre la regulación o modulación de los hábitos alimentarios en etapas posteriores de la vida o, en particular, en la edad adulta, como son un mejor control del apetito o de la preferencia por alimentos menos grasos, y, asociado a ello, una mayor sensibilidad a la leptina, lo que reduciría considerablemente el riesgo de padecer, a corto y largo plazo, complicaciones metabólicas y médicas, como la obesidad, la diabetes, y otras enfermedades o desórdenes relacionados con el deterioro de la sensibilidad a la leptina.

Breve descripción de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que la administración de leptina de forma adicional a la que se adquiere a través de la leche materna, en mamíferos lactantes, permite modular el comportamiento alimentario hacia una dieta más saludable mejorando la sensibilidad a la leptina durante la edad adulta. En particular, se ha demostrado que la administración de leptina durante la lactancia permite regular tanto el apetito como las preferencias alimentarias en edades posteriores, disminuyendo la propensión a ingerir alimentos ricos en grasas y altamente energéticos, y potenciando, en cambio, el consumo, entre otros, de carbohidratos. Este hecho, contribuirá significativamente a proteger del desarrollo posterior de complicaciones metabólicas y médicas de suma importancia.

Esta nueva aplicación de la leptina se basa en las investigaciones llevadas a cabo por los inventores sobre animales experimentales, en donde se ha puesto de manifiesto una reducción del apetito, asociado a una mejora de la sensibilidad a dicha leptina y a una reducción de los niveles de leptina (leptinemia), así como una reducción de la preferencia por ingerir alimentos ricos en grasas y un aumento en el consumo de carbohidratos durante la edad adulta, cuando dichos animales habían sido tratados con un aporte adicional de leptina durante su lactancia.

El efecto observado de reducción de la leptinemia y el mantenimiento o no deterioro de la sensibilidad a la leptina en la madurez, propiciados por la suplementación con leptina durante la lactancia, podrían ser también efectos interesantes desde el punto de vista clínico. Así, altos niveles circulantes de leptina han sido asociados en humanos con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular [Ren, J., *J. Endocrinol.*, 2004, 181, 1-10] y de desarrollo de resistencia a la insulina [Huang, KC, *et al.*, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004, 28, 470-5], y esto incluso con independencia del índice de masa corporal/adiposidad. Además, altos niveles circulantes de leptina pueden favorecer el desarrollo de resistencia a los efectos anorexígenos de esta hormona, resistencia que viene a perpetuar el desarrollo y mantenimiento de la obesidad y/o sus complicaciones. De hecho, hay evidencia que sugiere que, en ratas, la resistencia a la leptina sería el principal determinante del incremento de peso y adiposidad asociado a la edad [Iossa, S. *et al.*, *J. Nutr.*, 1999, 129, 1593-6].

Así, un aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, en la elaboración de un preparado ingerible para administración a mamíferos lactantes, en particular lactantes humanos, para el tratamiento y/o la prevención de alteraciones en los hábitos alimentarios durante la edad adulta.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un método para el tratamiento y/o la prevención de una alteración en el comportamiento alimentario en la edad adulta, dicho método comprende la administración a un mamífero lactante de una cantidad efectiva de leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina.

En un aspecto particular de la invención, la alteración en los hábitos alimentarios consiste en la adquisición de preferencias alimentarias indeseables, en particular, una preferencia por la ingesta de alimentos ricos en grasas y alimentos altamente energéticos. Más particularmente, es una preferencia por los alimentos ricos en grasas saturadas.

En otro aspecto particular, la alteración en los hábitos alimentarios supone una alteración en el apetito, en particular esta alteración es un exceso de apetito.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, en la elaboración de un preparado ingerible para administración a mamíferos lactantes, en particular lactantes humanos, para el tratamiento y/o la prevención del deterioro de la sensibilidad a la leptina, de una acción deficiente de la leptina endógena o de alteraciones que cursen con una deficiente sensibilidad o respuesta a la administración exógena de leptina, en edades posteriores o en edad adulta.

En otro aspecto, la invención se dirige a un método para el tratamiento y/o la prevención de un deterioro en la acción de la leptina, de una acción deficiente de la leptina endógena o de alteraciones que cursen con una deficiente sensibilidad o respuesta a la administración exógena de leptina, en edad adulta, o, en general, en edades posteriores a la lactancia; dicho método comprende la administración a un mamífero lactante de una cantidad efectiva de leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina.

En otro aspecto particular, la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, se administra a humanos lactantes y a animales domésticos lactantes. En una realización preferente, se administra a humanos lactantes.

En otro aspecto particular, la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, se administra además a madres lactantes y hembras embarazadas, a dosis mayores que las previstas para los lactantes, con objeto de que, por vía materna, llegue suficiente leptina a los fetos o a las crías lactantes.

Finalmente, en un aspecto adicional, el preparado ingerible es una composición farmacéutica, una composición alimentaria o un suplemento nutricional.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Preferencias alimentarias por una dieta rica en carbohidratos (CH) o una dieta rica en grasas (GR) medidas por el test de las dos botellas en ratas machos de 8 meses de edad pertenecientes al grupo control y al grupo tratado con leptina durante la lactancia. Los resultados expresan las medias $\pm$ SEM de los valores de ingesta medidos en 3 días diferentes. * Significancia estadística del valor de ingesta de GR vs valor de ingesta de CH ($p < 0.05$, test de la t de Student).

Figura 2: Concentración sérica de leptina bajo diferentes condiciones de alimentación (*ad libitum*, ayuno de 14 horas y realimentación a la par durante 3 horas tras 14 horas de ayuno) en ratas Wistar macho de 9 meses de edad que recibieron una dosis oral diaria de leptina o del vehículo durante la lactancia. Los resultados están expresados como las medias $\pm$ S.E.M. de 6 animales por grupo. T, efecto del tratamiento con leptina ($p < 0.05$, ANOVA de dos vías).

Figura 3. Ingesta tras el test de resistencia a la leptina realizado en ratas Wistar macho adultas que recibieron una dosis oral diaria de leptina o del vehículo durante la lactancia. La ingesta se determinó tras la administración intraperitoneal de leptina (2 mg/kg) (leptina i.p.) o salino (vehículo) justo antes de que se apagaran las luces a las 20.00 h. Las barras representan la media de la cantidad de ingesta durante la 1ª y la 2ª h tras la administración intraperitoneal de leptina/vehículo (A), y la ingesta acumulada 12 y 24 horas tras la administración intraperitoneal de leptina/vehículo (B). Se indican los porcentajes de descenso en la ingesta como efecto de la administración intraperitoneal de leptina respecto a sus controles inyectado con vehículo. * efecto de la administración intraperitoneal de leptina ($p < 0.05$, test de la t de Student).

Descripción detallada de la invención

En el contexto de la presente invención, se entiende por leptina la propia proteína sin modificar, o bien, su definición puede incluir también polipéptidos de leptina de cadena completa, que pueden incluir a su vez moléculas modificadas que contienen aductos tales como dextrano, ácidos grasos o grupos pegilados, o fragmentos biológicamente activos o compuestos miméticos de la acción de la leptina.

Los polipéptidos de leptina pueden ser aislados de fuentes fisiológicas o pueden producirse de forma recombinante. En un aspecto preferente de la presente invención, la leptina es una leptina recombinante que puede proceder de diferentes especies, incluyendo la humana, pudiendo ser una leptina recombinante íntegra o parcialmente hidrolizada. El término "leptina parcialmente hidrolizada" se refiere a cualquier fragmento de dicha molécula que conserva las propiedades funcionales de la leptina. Los polipéptidos recombinantes pueden generarse en cualquier sistema de expresión, tales como sistemas de expresión de levaduras, bacterianos de insectos o mamíferos u otros animales, y pueden producirse con o sin sus péptidos señal de secreción que ocurren de forma natural. Fragmentos adecuados de leptina que pueden emplearse en la presente invención incluyen aquéllos descritos en US 6,187,751, WO97/46585 y WO00/11173.

Asimismo, en la literatura científica se han descrito diferentes métodos para clonar y purificar compuestos de leptina adecuados para su uso en la presente invención [Pelleymounter *et al.*, *Science* 269: 540-546 (1995); Campfield *et al.*, *Science* 269: 546-549, (1995), and Chehab *et al.*, *Nat. Gen.*, 12: 318-320 (1996)].

Por su parte, los productos miméticos de la acción de la leptina se refieren a aquellos agentes activos que comparten una o más actividades biológicas con la leptina. Éstos pueden ser polipéptidos que ocurren de forma natural que comparten actividades biológicas con la leptina, tales como, por ejemplo, la proteína homóloga-1 humana de la obesidad (WO01/25428), o el factor neurotrófico ciliar o axoquina [Lambert *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 98:4652-4657 (2001) y WO98/22128].

De forma alternativa, un producto mimético de la acción de la leptina puede ser un polipéptido de leptina recombinante que tiene sustituciones, eliminaciones e inserciones de aminoácidos relativas a una secuencia de leptina nativa, que sustancialmente retiene o tiene potenciada la actividad biológica de la leptina.

- 5 También alternativamente, un producto mimético de la acción de la leptina puede ser un fármaco basado en una molécula sintética pequeña, un péptido o un polipéptido capaz de ejercer uno o más efectos biológicos de la leptina.

En una realización particular, la leptina natural o recombinante o los fragmentos de la misma usados en la presente invención, derivan de especies iguales a las que van a ser tratadas o prevenidas. Así, los humanos se tratarán preferi-
10 blemente con leptina humana. No obstante, la leptina puede emplearse para tratar y/o prevenir especies diferentes de aquéllas de las cuales procede dicha leptina. En una realización preferente, la leptina se obtiene a partir de humanos, perros, gatos, ratones, simios, cerdos o de fuentes bovinas u ovinas. No obstante, otras formas de leptina pueden em-
15 plearse para el tratamiento y/o prevención de otras especies. Así por ejemplo, puede emplearse leptina bovina, ovina, caprina, de cerda, de búfala, etc. para prevenir o tratar humanos.

Dentro del ámbito de la presente invención, por “*alteraciones en los hábitos alimentarios*” se entienden aquellas alteraciones adversas que provocan la adquisición de preferencias alimentarias indeseables, (tales como una mayor preferencia por las grasas, en particular por las grasas saturadas), así como de alteraciones en el apetito.

20 Por “*preferencias alimentarias indeseables*” se entienden aquellas preferencias desarrolladas por animales o humanos que provocan la ingesta excesiva de alimentos hipercalóricos y de alta densidad energética, como aquéllos con alto contenido en grasas (principalmente de origen animal) y azúcares, potencialmente causante de trastornos metabólicos como la obesidad o la diabetes.

25 Por “*alteraciones en el apetito*” se entiende el desarrollo de un deseo recurrente por la comida y/o la bebida que conlleva una ingesta excesiva de alimentos.

Por “*mamífero lactante*”, se entiende cualquier mamífero, e incluye, aunque no se limita a, animales domésticos, roedores, primates y humanos, en particular un humano, en sus primeros meses de vida. Preferentemente, dicho ma-
30 mífero lactante es un humano o un animal doméstico, tal como un perro o un gato, o un animal de granja, tal como una oveja o una vaca. En una realización más preferente, dicho mamífero lactante es un ser humano, macho o hembra, de cualquier raza. No obstante, esta definición también englobaría humanos hasta los 3-4 años.

Las mencionadas alteraciones en los hábitos alimentarios se pueden provocar como consecuencia de un deterioro
35 de la sensibilidad a la leptina que ocurre con la edad y, en cierta medida, con la masa grasa corporal, debido a un aumento en los niveles circulantes de esta hormona. Esta disminución de la sensibilidad o respuesta a la leptina ocurre tanto para el caso de la leptina endógena como para la administrada de forma exógena.

En consecuencia, en otro aspecto, la invención se relaciona con el uso de la leptina, un fragmento de la misma o
40 un producto mimético de la acción de la leptina, en la elaboración de un preparado ingerible para la administración a mamíferos lactantes, en particular lactantes humanos, para el tratamiento y/o la prevención del deterioro de la sensibilidad a la leptina, de una acción deficiente de la leptina endógena o de alteraciones que cursen con una deficiente sensibilidad o respuesta a la administración exógena de leptina, en edad adulta.

45 Se entiende por “*alteraciones que cursan con deficiente sensibilidad a la leptina*” cualquier condición o alteración del organismo que determina o trae consigo una “*acción deficiente de la leptina*” endógena o exógena, es decir, una condición en la cual los efectos de la leptina (por ejemplo el efecto inhibidor del apetito o anorexigénico de la leptina u otros efectos relacionados con el control del apetito y del gasto energético, o los efectos sobre distintas funciones relacionadas con la reproducción, el sistema inmune, la hematopoyesis, la angiogénesis u otras funciones celulares)
50 son menores que los normales o considerados como referente.

El “*deterioro de la sensibilidad a la leptina*” es cualquier disminución o pérdida de la capacidad del organismo de producir una respuesta fisiológica a la leptina, es decir, conduce a una acción deficiente de la leptina, sea a la leptina producida endógenamente o bien a la administrada exógenamente.

55 Aunque una alimentación y nutrición adecuadas son importantes en todas las etapas de la vida, éstas son particularmente relevantes durante la infancia. Los hábitos dietéticos indeseables pueden iniciarse desde el nacimiento o a los pocos meses o años y se pueden establecer de forma más o menos persistente en otras etapas, como alrededor de la pubertad, con una tendencia a consolidarse a lo largo de toda la vida. La infancia es, por ello, un periodo crucial para
60 actuar sobre la conducta alimentaria y sobre los mecanismos que determinan su implementación, especialmente si esta implementación perdura en etapas posteriores, ya que las costumbres adquiridas en esta etapa van a ser determinantes del estado de salud del futuro adulto. Por este motivo, es de particular relevancia prevenir la aparición de estos hábitos dietéticos indeseables desde edades tempranas, incluso desde la etapa de lactancia e incluso, en la medida posible, desde pocos meses antes del nacimiento.

65 Por ello, en un aspecto preferente de la presente invención, el uso de la leptina está especialmente dirigido para su administración a lactantes, de manera que puedan generarse hábitos saludables en su alimentación tanto a corto como a largo plazo.

La administración de leptina puede proporcionarse asimismo a un lactante de forma directa a través de la leche de la madre, particularmente cuando los niveles de leptina en la leche materna sean insuficientes. Por este motivo, en otra realización particular de la invención, el uso de la leptina, de un fragmento de la misma o de un producto mimético de la acción de la leptina está particularmente dirigido para su administración a madres lactantes. De esta manera, se consigue aumentar la concentración de leptina en la leche materna, recibiendo el lactante un aporte adicional de dicha proteína.

Asimismo, la administración de leptina a un mamífero hembra embarazada podría influir favorablemente en las pautas metabólicas impuestas a su descendiente. Por lo tanto, en otra realización particular de la invención, el uso de la leptina, de un fragmento de la misma o de un producto mimético de la acción de la leptina está particularmente dirigido para su administración a mujeres embarazadas, con el fin de prevenir el desarrollo, en edades posteriores, de alteraciones en los hábitos alimentarios en su descendiente. En este aspecto, la leptina puede ser particularmente efectiva cuando se administra a la mujer durante su tercer trimestre de embarazo.

Por otra parte, por “*preparado ingerible*” se entiende cualquier preparado/composición farmacéutica, composición alimentaria o suplemento nutricional administrado o tomado por vía oral.

En una realización particular de la invención, para su administración en la prevención y/o tratamiento de alteraciones en los hábitos alimentarios así como del deterioro de la sensibilidad a la leptina, la leptina se formula en una composición farmacéutica apropiada, en la cantidad terapéuticamente efectiva, junto con uno o más vehículos, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica se administrará por vía oral, bien en forma sólida o líquida. Ejemplos ilustrativos de formas farmacéuticas de administración por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas, granulados, soluciones, suspensiones, etc., y pueden contener los excipientes convencionales, tales como aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, humectantes, etc., y pueden ser preparadas por métodos convencionales.

En el caso particular de que se suministre leptina a la madre lactante o a la hembra embarazada, la vía de administración puede ser además por otras vías, como parenteral o a través de parches.

En general, la cantidad terapéuticamente efectiva de la leptina a administrar dependerá, entre otros factores, del individuo que vaya a ser tratado, de la presencia de otros agentes con efectos agónicos o antagonistas, de la edad, etc. Por este motivo, las dosis mencionadas en esta invención deben ser consideradas tan solo como orientativas para el experto en la materia, y éste debe ajustar las dosis en función de las variables citadas anteriormente. No obstante, se puede administrar la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día, en una cantidad típica total diaria comprendida entre 1 ng y 60 μ g por día. En una realización particular, la dosis total administrada por vía oral a un humano lactante es de aproximadamente 1-2 μ g diarios durante el primer mes de vida, aproximadamente 2-2,5 μ g diarios durante el segundo mes de vida y aproximadamente 2,5-3 μ g diarios desde los tres hasta los cinco meses de vida. En el caso particular de que se suministre leptina a la madre lactante o a la hembra embarazada, las cantidades administradas podrían ser considerablemente mayores, en concreto entre 0,1 μ g y 60 mg, aunque pueden variar dependiendo de las condiciones, tipo de leptina o mimético, y la vía de administración.

En otra realización particular, para su administración en la prevención y/o tratamiento de alteraciones en los hábitos alimentarios así como del deterioro de la sensibilidad a la leptina, la leptina se formula en una composición alimentaria apropiada o en un suplemento nutricional, que comprende leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la misma, y un vehículo alimentario. A los efectos de la presente invención, se entiende por vehículo alimentario cualquier producto susceptible de ser usado en alimentación humana o animal o que encaje en la definición de alimento según la legislación europea vigente. La elección del vehículo alimentario adecuado para cada caso podrá realizarse por un experto en la materia a partir de los vehículos alimentarios convencionales existentes en el estado de la técnica.

Dicha composición alimentaria puede estar en forma de polvo soluble, ser un concentrado líquido, un snack o ser una formulación lista para usar adecuada para el consumo oral o la administración enteral. Ejemplos de estas composiciones pueden ser, entre otras, un producto lácteo o derivado del mismo tal como una leche materna, una leche de fórmula infantil para lactantes o una fórmula de continuación, un batido, leche en general (incluyendo leche entera, semi-desnatada, desnatada, concentrada, pasteurizada, aromatizada, fermentada, leche de soja, opcionalmente suplementada con azúcares, otros carbohidratos, grasas y otros aditivos nutricionales), un yogurt, etc.; un zumo; un producto harinoso o derivado del mismo tal como una tarta, un pan, una galleta; un aceite, una golosina, tal como un chicle, un caramelo, etc.

En el caso de que la composición alimentaria sea leche, ésta puede proceder de diferentes especies de mamíferos, tanto humanos como por ejemplo animales de granja y animales domésticos. No es necesario que la leptina proceda de la misma especie que la leche, sino que es posible por ejemplo mezclar leptina procedente de un humano con una leche procedente de un animal o viceversa.

Típicamente, el modo de mezclar la leptina y la leche dependerá de la forma en que vaya a administrarse dicha leche y se elegirá de manera que mantenga la actividad de la leptina en la mezcla final. Por ejemplo, la leche es

generalmente esterilizada por tratamiento térmico, como es el caso de la pasteurización. No obstante, la actividad de la leptina puede verse seriamente afectada por dicho tratamiento térmico, por lo que en este caso es conveniente adicionar la leptina tras el proceso de esterilización, o bien utilizar procesos inactivadores de las bacterias que no inactiven la leptina (radiación, altas presiones, etc.).

La cantidad diaria de la leptina a administrar mediante la composición alimentaria en cualquiera de sus formas estará comprendida entre 1 ng y 60 μg por día. En una realización particular, la dosis total administrada a un mamífero lactante es de aproximadamente 1-2 μg diarios durante el primer mes de vida, aproximadamente 2-2,5 μg diarios durante el segundo mes de vida y aproximadamente 2,5-3 μg diarios desde los tres hasta los cinco meses de vida.

En una realización preferente de la presente invención, dicha composición alimentaria es un producto alimenticio infantil. En una realización aún más preferente, dicho producto infantil es una leche en polvo para lactantes o una leche maternizada líquida para lactantes. En otra realización preferente, dicho producto infantil es una pasta o papilla o un preparado de fórmula infantil o de continuación. En estos casos, la composición alimentaria contiene leptina en una concentración de entre 0.1 y 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de producto. En una realización preferente, la concentración de leptina en la composición alimentaria es de 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de producto o está diseñada para aportar una dosis diaria de leptina superior a 25 ng cuando se administra a lactantes humanos.

En otra realización preferente, el preparado ingerible es un suplemento nutricional. Dicho suplemento nutricional puede ser una composición ingerible líquida, como un jarabe o una bebida, o una composición ingerible sólida, como una tableta, cápsula o polvo reconstituible.

En otra realización preferente, la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, se incorpora sobre la superficie de un soporte sólido, tal como un chupete o pertrecho, de modo que, al chuparlo, el producto puede ser asimilado e incorporarse así al organismo.

La cantidad de leptina en la composición alimentaria o en el suplemento nutricional que puede ser ingerido por un paciente dependerá de numerosos factores tales como el estado del paciente, su peso corporal, edad, entre otros. Sin embargo, la cantidad adecuada deberá ser prescrita por un especialista y se ajustará en función de las variables citadas anteriormente. No obstante, se puede administrar la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, en varias dosis, por ejemplo de 2 a 8 veces al día, con el fin de administrar la cantidad diaria recomendada o puede tomarse en una sola dosis.

Por otra parte, la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, pueden ser utilizados junto con otros productos o fármacos adicionales útiles en la prevención y/o tratamiento de alteraciones en los hábitos alimentarios. Dichos productos o fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica, alimentaria o suplemento nutricional o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica, alimentaria o suplemento nutricional que comprende la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina.

El siguiente ejemplo pretende ilustrar la invención pero no debe ser considerado limitativo del alcance de la misma.

Ejemplos

Procedimiento general de selección de los grupos de ratas a estudiar

Se seleccionaron ratas neonatas procedentes de diferentes madres. Para obtenerlas, se cruzaron ratas hembra vírgenes de tres meses de edad con ratas macho. Tras el apareamiento, cada hembra se colocó en una jaula individual con libre acceso a agua y a una dieta estándar de pienso (3.000 Kcal/Kg). Las ratas se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada (22°C) y un ciclo de 12 h de luz-oscuridad. El primer día del nacimiento se tomaron 10 neonatos por madre, y de éstos los machos fueron asignados al azar en dos grupos: un grupo control y un grupo tratado con leptina. Desde el día 1 al día 20 de lactancia, y durante las dos primeras horas del ciclo de luz, se suministró diariamente y de manera oral, usando una pipeta, 20 μL del vehículo (agua) al grupo control o una solución de leptina murina disuelta en agua al grupo tratado con leptina. La cantidad de leptina que se daba a los animales se iba incrementando progresivamente desde 1 ng de leptina el día 1 a 43.8 ng de leptina el día 20; cantidades que fueron calculadas para suministrar cinco veces la cantidad media de la ingesta diaria de leptina tomada a partir de la leche materna. El día 21, tras el destete, las ratas macho, tanto controles como tratadas con leptina fueron estabuladas individualmente y alimentadas con una dieta estándar de pienso.

Ejemplo 1

Estudio del efecto de la administración de la leptina durante la lactancia sobre las preferencias alimentarias en edad adulta

Se realizó un test [“two bottles preference test” (Kozak *et al.*, *Eur. J. Neurosci.*, 2005, 21, 2887-92)] para determinar las preferencias alimentarias (dieta rica en carbohidratos o dieta rica en grasas) en ratas adultas de 8 meses de edad para los dos grupos seleccionados como se ha descrito previamente: ratas control y ratas tratadas con leptina durante

la lactancia. El mencionado test consiste en preparar dos comidas líquidas, una rica en carbohidratos y otra rica en grasa, ambas con idéntico contenido calórico (2,31 Kcal/g) y determinar la ingesta de ambos tipos de dietas ofrecidas simultáneamente y durante una hora.

Se observó que la ingesta total consumida durante una hora (considerando ambas comidas, la rica en carbohidratos y la rica en grasas) fue similar en ambos grupos de ratas, controles y tratadas con leptina. Sin embargo, ambos grupos de ratas difirieron en sus preferencias alimentarias. Los animales control mostraron una mayor preferencia por la dieta rica en grasa que por la dieta rica en carbohidratos (* <0,05, test de la *t* de Student). Por el contrario, las ratas tratadas con leptina mostraron una mayor preferencia por la dieta rica en carbohidratos (Figura 1).

Ejemplo 2

Efecto de la suplementación con leptina durante la lactancia sobre la leptinemia y la sensibilidad a la leptina en la edad adulta

Se tomaron para este estudio ratas control y ratas tratadas con leptina durante la lactancia tal como se ha mencionado previamente. A dichos grupos de ratas se les sometió a tres condiciones nutricionales diferentes: *ad libitum*, ayuno de 14 horas y realimentación por 3 horas tras un ayuno de 14 horas y se evaluó posteriormente los niveles circulantes de leptina. La figura 2 muestra cómo dichos niveles de leptina fueron significativamente menores en las ratas que habían sido tratadas con leptina durante la lactancia que en los correspondientes animales control.

Además, las ratas tratadas con leptina durante la lactancia fueron más sensibles a los efectos anorexígenos de la leptina que los animales control. Esto se demostró determinando los efectos de la inyección de leptina exógena (en comparación con la inyección de salino) sobre la ingesta en ratas control y tratadas con leptina. La administración intraperitoneal de leptina (2 mg/kg) resultó, tras 1 h, en una reducción moderada, pero no significativa, de la ingesta en ambos grupos de animales, que fue más pronunciada en el grupo tratado con leptina que en el grupo control (reducciones del 23% y el 15%, respectivamente, en comparación con sus respectivos controles inyectados salino) (Figura 3). Además, el efecto anorexígeno de la leptina exógena fue más persistente en los animales tratados con leptina que en los animales controles: durante la segunda hora tras la inyección, el efecto fue inapreciable en las ratas controles pero aún evidente en las ratas tratadas con leptina, cuya ingesta en este periodo fue un 22% menor que la de sus respectivos controles inyectados con salino. Considerando las 12 h subsiguientes a la inyección (correspondientes al periodo de oscuridad), el efecto de la leptina exógena de reducir la ingesta fue significativo en las ratas tratadas con leptina ($p < 0,05$, test de la *t* de Student) pero no en el grupo control. No se observaron efectos significativos de la leptina exógena sobre la ingesta en ninguno de los dos grupos cuando se consideró el periodo de las 24 h subsiguientes a su administración.

Por tanto, se demuestra el papel de la leptina administrada durante la lactancia en el control del apetito en edades posteriores y en otro aspecto importante del control del comportamiento alimentario en edades posteriores como son las preferencias alimentarias. También se demuestra el papel de la leptina administrada durante la lactancia disminuyendo la leptinemia y mejorando la sensibilidad a esta hormona.

REIVINDICACIONES

1. Uso de leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, en la elaboración de un preparado ingerible para administración a mamíferos lactantes, en particular lactantes humanos, para el tratamiento y/o la prevención de alteraciones en los hábitos alimentarios durante la edad adulta.
2. Uso según reivindicación 1 donde la alteración en los hábitos alimentarios consiste en la adquisición de preferencias alimentarias indeseables.
3. Uso según reivindicación 2 donde la preferencia alimentaria indeseable es una preferencia por la ingesta de alimentos ricos en grasas y altamente energéticos, en particular es una preferencia por la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas.
4. Uso según reivindicación 1 donde la alteración en los hábitos alimentarios consiste en una alteración en el apetito, en particular esta alteración es un exceso de apetito.
5. Uso de la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, en la elaboración de un preparado ingerible para administración a mamíferos lactantes, en particular lactantes humanos, para el tratamiento y/o la prevención del deterioro de la sensibilidad a la leptina, de una acción deficiente de la leptina endógena o de alteraciones que cursen con una deficiente sensibilidad o respuesta a la administración exógena de leptina, en edad adulta.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, se administra a humanos lactantes y a animales domésticos lactantes.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina, se administra además a madres lactantes y hembras embarazadas.
8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el preparado ingerible es una composición farmacéutica.
9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde el preparado ingerible es un alimento, una composición alimentaria, o un suplemento nutricional.
10. Uso según reivindicación 9 donde la composición alimentaria es un producto lácteo o derivado del mismo, un zumo, un producto harinoso o derivado del mismo; un aceite o una golosina.
11. Uso según reivindicación 10 donde el producto lácteo es leche, leche materna, leche de fórmula infantil o una fórmula de continuación.
12. Uso según reivindicación 11 donde la leptina y la leche proceden del mismo o de diferente mamífero.
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la cantidad diaria total administrada de leptina está comprendida entre 1 ng y 60 μ g.
14. Uso según reivindicación 9 donde la composición alimentaria es un producto alimenticio infantil.
15. Uso según reivindicación 14 donde el producto alimenticio infantil es una leche en polvo para lactantes o una leche maternizada líquida para lactantes.
16. Uso según reivindicación 14 donde el producto alimenticio infantil es una pasta, una papilla o un preparado de fórmula infantil o de continuación.
17. Uso según reivindicaciones 15 ó 16 donde el producto alimenticio infantil comprende leptina en una concentración entre 0.1 y 30 μ g/L de producto, preferentemente la concentración de leptina es de 2.5 μ g/L de producto, o está diseñado para aportar una dosis diaria de leptina superior a 25 ng cuando se administra a lactantes humanos.
18. Uso según reivindicación 9 donde el suplemento nutricional es una composición ingerible líquida seleccionada entre un jarabe y una bebida, o una composición ingerible sólida seleccionada entre como una tableta, una cápsula y polvo reconstituible.
19. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 18, en donde la composición farmacéutica, la composición alimentaria o el suplemento nutricional es administrado en combinación con otro producto adicional útil en la prevención y/o tratamiento de alteraciones en los hábitos alimentarios.
20. Uso según reivindicación 19 en donde dicho producto adicional útil en la prevención y/o tratamiento de alteraciones en los hábitos alimentarios, se administra en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica, alimentaria o suplemento nutricional que comprende la leptina, un fragmento de la misma o un producto mimético de la acción de la leptina.

Figura 1

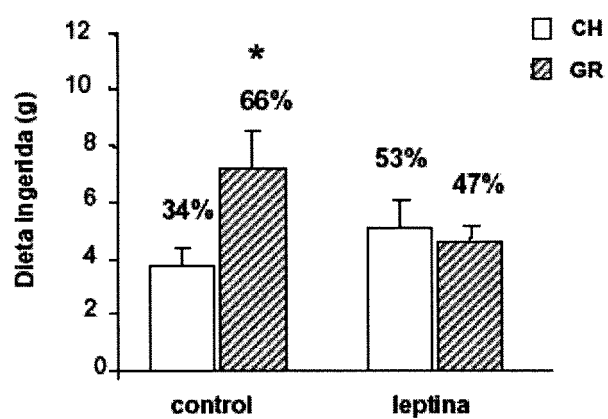


Figura 2

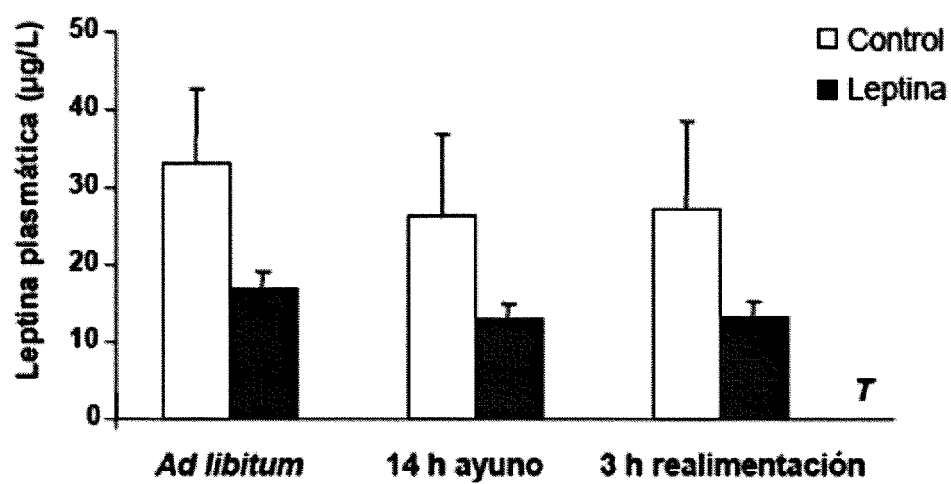
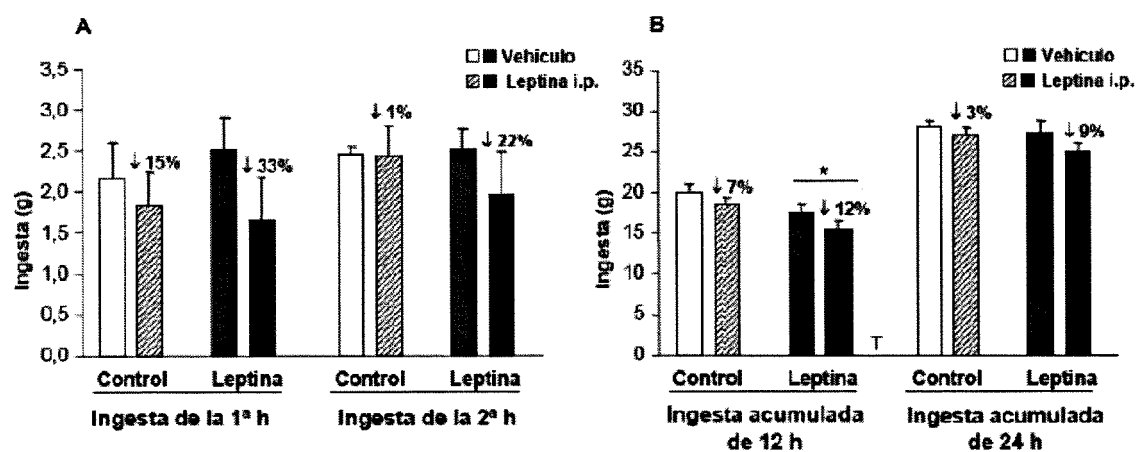


Figura 3





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 319 048

⑫ Nº de solicitud: 200701707

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 20.06.2007

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2258923 B1 (UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS) 01.09.2006, todo el documento; ver reivindicaciones.	1-20
X	WO 03020303 A1 (THE UNIVERSITY OF BUCKINGHAM) 13.03.2003, todo el documento; ver reivindicaciones.	1-20
A	WO 9746585 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 11.12.1997, todo el documento.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

03.04.2009

Examinador

A. Maquedano Herrero

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 38/22 (2006.01)

A23C 9/152 (2006.01)

A23L 1/305 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)