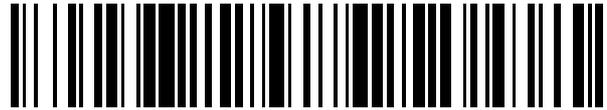


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 104**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/74 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2013 PCT/EP2013/069668**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14044836**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2013 E 13770654 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2897606**

54 Título: **Fenoles vegetales y su uso en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica**

30 Prioridad:

21.09.2012 EP 12185377

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2020

73 Titular/es:

SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Entre-deux-Villes
1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

BLANCHARD, CARINE y
HOLVOET, SÉBASTIEN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 795 104 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

Fenoles vegetales y su uso en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica

5 **Sector de la invención**

La presente revelación, se refiere al uso de fenoles vegetales, para su uso en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica.

10 **Antecedentes**

La esofagitis eosinofílica, es una afección inflamatoria del esófago, la cual puede desencadenarse, o no, por un antígeno. Sus síntomas incluyen al dolor abdominal funcional, los vómitos, la dificultad para desarrollarse, la dificultad para tragar, compactación alimentaria y la acidez o ardor estomacal. La enfermedad se describió inicialmente en niños, pero ésta también se presenta en adultos. Los eosinófilos, generalmente, no se pueden encontrar en la mucosa esofágica normal. Sin embargo, en la esofagitis eosinofílica, los eosinófilos se infiltran en el epitelio del esófago y, a menudo, éstos se pueden encontrar en grupos, en las cercanías de la superficie del epitelio. Con frecuencia, la infiltración de los eosinófilos, se asocia con un engrosamiento de la capa basal, como reacción a las actividades inflamatorias en el epitelio.

Se encuentran disponibles diferentes estrategias, para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, las cuales incluyen a la terapia médica, la dilatación mecánica y la modificación de la dieta.

En la terapia médica, se ha descubierto el hecho de que, los corticosteroides y los inhibidores de la bomba de protones mitigan los síntomas. Así mismo, se ha observado el hecho de que, la respuesta alérgica, puede reducirse mediante la administración de antihistaminicos. Podría entrar en consideración la dilatación mecánica del esófago, en los casos severos, en donde, la hinchazón del epitelio, amenaza con bloquear el esófago.

Los regímenes de tratamiento nutricional previos, apuntan, principalmente a una modificación de la dieta, al excluir posibles alérgenos alimentarios de la dieta. Por lo tanto, se realiza una evaluación de alergia y, por lo tanto, se identifican los alérgenos los cuales podrían inducir la enfermedad. Posteriormente, la dieta se modifica, con objeto de excluir el alérgeno identificado. Otros planteamientos, apuntan a la provisión de una nutrición completa la cual carezca de alérgenos potenciales. Así por ejemplo, el documento de patente estadounidense US 2008 / 0 031 814, describe una composición nutricional, la cual carece de ingredientes alergénicos y que, así, por lo tanto, previene el desarrollo de las afecciones inflamatorias alérgicas. Así, de este modo, en lugar de tratar la enfermedad mediante la elección de ciertos ingredientes nutricionales, las dietas correspondientes al arte anterior de la técnica especializada, apuntan a evitar los ingredientes alergénicos en la dieta. El documento de patente internacional 2012 / 178 118, describe una composición farmacéutica, la cual comprende vitamina E y / ó A, un flavonoide, y determinados aceites farmacéuticos de soporte, para modular la respuesta inmune. El documento de patente internacional WO 2010 / 106 495, describe un extracto de alcaloides, procedente del Sceletium, mesembrenol y mesembrenona como alcaloides principales, al tener éstos una actividad in vitro para la a recaptación de la serotonina y la inhibición de la PDE4 (de sus iniciales correspondientes a fostodiestearasa-4).

Así, por lo tanto, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de una composición la cual comprenda compuestos naturales, los cuales no únicamente carezcan de los alérgenos principales, sino que también pueda prevenir o tratar, de una forma activa la esofagitis eosinofílica.

Resumen

El objetivo de la invención, es el de proporcionar soluciones nuevas y alternativas al problema de prevenir o tratar la esofagitis eosinofílica. Se ha encontrado, de una forma sorprendente, el hecho de que, los fenoles vegetales son útiles para prevenir o tratar la esofagitis eosinofílica. La evaluación de los ingredientes los cuales son de utilidad en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica se lleva a cabo mediante la utilización de un modelo de ratón, establecido para la esofagitis eosinofílica (Akei et al., "Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice",- Sondas de exposición al antígeno epicutáneo para la esofagitis eosinofílica experimental, en ratones, - Gastroenterology (Gastroenterología), Septiembre de 2005; 129 (3): 985 - 94). Este modelo utiliza varios parámetros, incluido el número de eosinófilos en el esófago, como indicador del efecto sobre la esofagitis eosinofílica. Correspondientemente en concordancia, éste es idealmente apropiado, para la ensayar compuestos los cuales sean candidatos para el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica.

Así, por lo tanto, la invención se refiere a una composición, la cual comprende fenoles vegetales para su uso en la prevención o el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, en donde, los fenoles se pueden seleccionar de entre el grupo que consiste en el ácido rosmarínico, el ácido elágico, las punicalaginas, el ácido clorogénico o las mezclas de los mismos. El fenol vegetal puede ser un polifenol o taninos. Los fenoles vegetales pueden encontrarse comprendidos en los extractos vegetales y la composición puede comprender dichos fenoles vegetales. Así, por lo

tanto, la invención también se refiere a una composición la cual comprende extractos de plantas seleccionados de entre el grupo que consiste en extractos de tomillo, de granada, de café verde o mezclas de los mismos.

5 La composición puede administrarse por vía oral, de una forma opcional, mediante alimentación por sonda o tópico-oral. La composición, puede administrarse, a un ser humano o a un animal de compañía o doméstico, de una forma particular a un gato o a un perro. El ser humano puede ser un niño pequeño de una edad comprendida entre 1 mes y seis años, un niño mayor de una edad comprendida entre los 6 y 18 años, o una persona adulta. Así, de este modo, la composición nutricional, puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en una composición alimenticia infantil para lactantes, una fórmula de seguimiento, una leche de crecimiento, un cereal infantil para lactantes, o una
10 composición nutricional para bebés. La composición también puede ser una composición nutricional, una composición nutricional para animales domésticos o de compañía un suplemento nutricional oral o un producto farmacéutico. De una forma particular particular, la composición nutricional, se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en un producto de bebida, un producto de yogur, leche fermentada, un jugo de fruta, o una barra de cereal. La composición nutricional puede ser un alimento para fines médicos específicos, tal como una composición
15 nutricional para el cuidado de la salud para la alimentación oral, un producto nutricional para la alimentación enteral o un producto de alimentación parenteral.

Descripción resumida de las figuras

20 Figura 1. Protocolo experimental.
Figuras 2A y B. Número de eosinófilos en el esófago. Se procedió recolectar los esófagos y se realizó una histología tisular. Se procedió a identificar los eosinófilos y éstos se contaron mediante pletinas portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) por campo de alta potencia (hpf – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a high powdered filed] -). El número máximo de eosinófilos encontrados en un campo hpf, en todo la totalidad del
25 esófago se muestra en A. El número máximo de eosinófilos presentes en el epitelio esofágico, se encuentra representado en B.

Definiciones

30 La "esofagitis eosinofílica" es una afección inflamatoria del esófago. Los síntomas incluyen al dolor abdominal funcional, los vómitos, la dificultad para desarrollarse, la dificultad para tragar, la compactación alimentaria y la acidez estomacal. Ésta se caracteriza por la presencia de infiltrados eosinófilos en el epitelio del esófago. La infiltración de los eosinófilos puede encontrarse asociada con un engrosamiento de la capa basal. Mediante la CIE-9 (clasificación internacional de enfermedades, revisión 9 – [CIE-9 – de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes
35 a "international classification of diseases, revision 9"] -), ésta se designa como 530.13. Si se encuentran más de 15 eosinófilos por "alta potencia archivada" (la cual se define abajo, a continuación) en una biopsia de la mucosa del esófago, entonces, la esofagitis eosinofílica, puede considerarse como habiendo sido diagnosticada.

40 Los "fenoles vegetales" son una clase de compuestos orgánicos naturales. Éstos comprenden uno o más grupos fenólicos. Aquí solo se consideran los fenoles que se originan en las plantas y los fenoles sintetizados de una forma artificial, los cuales son idénticos a los fenoles que se originan de una forma natural en las plantas.

45 Los "grupos fenólicos" son grupos los cuales comprenden un grupo fenilo unido a un grupo hidroxilo. El hidrógeno de los carbonos del anillo de los grupos fenólicos, puede sustituirse con otros residuos (tales como hidroxilo, alcano, residuos alquenos, anillo C formado como carboxilo, etc.). Una sustitución particular preferida es un grupo hidroxilo adicional.

50 Los "polifenoles vegetales" (o polifenoles de plantas), en el sentido de la invención, son fenoles los cuales comprenden más de 2 grupos fenólicos.

"Campo de alta potencia (HPF)", cuando se usa en relación con la invención, se refiere al área visible bajo la potencia de aumento máxima del objetivo de un microscopio el cual se esté usando. Esto puede representar un nivel de aumento de 400 x.

55 "Tópica-oral" cuando se usa en la presente invención, se trata de una forma de administración en la que, una composición, se aplica tópicamente a la mucosa esofágica, para la adsorción directa de la composición por la mucosa esofágica. Esta forma de administración, está destinada a evitar la adsorción de la composición a través del tracto digestivo, la cual comienza después del esófago. Una forma típica de administración tópica-oral es la administración en forma de aerosol que se rocía a través de la cavidad oral y luego se traga al esófago.
60

Descripción detallada de la invención

65 Los títulos de las secciones sirven para aclarar el tema y no deben interpretarse como limitando el tema tratado. Si se divulgan rangos de valores, entonces, cada valor individual, se considera como encontrándose cubierto por el rango, de una forma particular, cada número entero. En el caso en el que no se indique de otro modo, los valores en

%, se refieren a los valores de peso / peso (p / p). Se ha descubierto, de una forma sorprendente, el hecho de que, ciertos fenoles vegetales son de utilidad para disminuir la cantidad de eosinófilos. Este descubrimiento, se realizó en un modelo de ratones para la esofagitis eosinofílica. Así, por lo tanto, se puede concluir el hecho de que, los fenoles vegetales, se pueden usar en el tratamiento o la prevención de la esofagitis eosinofílica, la cual es una enfermedad caracterizada por un aumento del número de eosinófilos en ciertos tejidos.

Composiciones

Las composiciones de la invención, pueden comprender varios ingredientes, consistiendo, el ingrediente activo principal, en los fenoles vegetales, los cuales se explican con más detalle, abajo, a continuación.

Fenoles vegetales

La composición comprende por lo menos un fenol vegetal (fenol de plantas). Los fenoles vegetales comprenden por lo menos 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 residuos fenólicos. Se prefieren, de una forma particular, los fenoles vegetales que comprenden 1 ó 2 residuos fenólicos. Los fenoles vegetales consisten, de una forma preferente simplemente en hidrógeno, carbonos y oxígeno. Los fenoles vegetales, comprenden o consisten, de una forma preferible, en un residuo seleccionado de entre el grupo que consiste en por lo menos un residuo de ciclohexano, un residuo fenólico, un residuo de H, un residuo de OH, un residuo de C, un residuo de H₂CO, un residuo etilo, un residuo de -O-.

La composición, puede comprender por lo menos uno, por lo menos dos, por lo menos tres o por lo menos cuatro fenoles vegetales diferentes. Puede esperarse el hecho de que, una combinación de fenoles vegetales, muestre unos efectos sinérgicos sobre la esofagitis eosinofílica. Los fenoles, son fenoles que se encuentran en fuentes vegetales naturales. Las fuentes naturales pueden ser tomillo, granada o café verde, o mezclas de los mismos. Los fenoles pueden extraerse de dichas fuentes naturales mediante cualquier técnica de extracción la cual sea conocida, tal como una extracción con agua o con un disolvente orgánico, tal como el etanol o el éter.

La composición puede comprender un extracto de plantas (extracto vegetal), el cual comprenda los fenoles vegetales. La composición puede comprender extractos de plantas seleccionados de entre el grupo que consiste en tomillo, granada, café verde o cualquier combinación o mezcla posible de los mismos. De una forma particular, la composición puede comprender tomillo, granada y extracto de café verde.

El extracto de plantas puede consistir en un extracto de tomillo y comprender ácido rosmarínico. El extracto de plantas puede consistir en un extracto de granada y comprender ácido elálgico. El extracto de la plantas puede consistir en café verde y comprender ácido clorogénico.

Los fenoles vegetales, se seleccionan de entre el ácido rosmarínico, el ácido elálgico, el ácido clorogénico o mezclas de entre éstos.

En una forma particular de presentación, la epicatequina, se excluye de la composición. Se contemplan, así mismo, mezclas de esto fenoles vegetales. De una forma particular, la mezcla, puede comprender por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 de los fenoles descritos anteriormente, arriba. La composición puede comprender cualquier permutación de los fenoles descritos anteriormente, arriba, en la composición.

Cada uno de los fenoles o la suma de una combinación de dichos fenoles (o en forma de extractos) puede encontrarse presente en la composición o en una composición la cual se haya reconstituido a partir de una materia en polvo o en forma concentrada, a una concentración comprenda dentro de un rango situado entre 0,1 % y un 1 %, entre un 0,15 % y un .8%, entre 0,15 % y un 0,7%, entre un 0,15 % y 0,6 %, entre 0,15 % y 0,5 %, entre un 0,2 % y un 0,4 %, o encontrarse presente en una concentración de un 0,3 %.

Los fenoles de una forma particular preferida, son el ácido rosmarínico, ácido el elálgico y ácido clorogénico, o cualquier combinación posible o mezclas de los mismos.

Formulaciones

Las composiciones descritas anteriormente, arriba, pueden formularse en forma líquida o en forma sólida. La forma líquida, puede formularse para estar en una forma adecuada para una proyección por pulverización, es decir, en forma de una proyección pulverizada o "spray". Esto, se puede conseguir procediendo a conectar un compartimento que contiene la composición en cuestión, a una boquilla de proyección por pulverización. Cuando se transporta el líquido a través de la boquilla de proyección pulverizada, se produce la atomización de éste, permitiendo que las gotitas de este modo obtenidas, se distribuyan de una forma uniforme, sobre una superficie. Las personas expertas en el arte especializado de la técnica, conocen varias formas de transportar un líquido a través de una boquilla de proyección por pulverización. Así, por ejemplo, el recipiente que contiene la composición, puede encontrarse bajo presión, en comparación con la presión del aire atmosférico circundante. De una forma alternativa, un mecanismo de bomba puede transportar la pulverización a través de la boquilla de proyección pulverizada. El uso de una

proyección pulverizada, permite, por ejemplo, el rociar la composición a través de la cavidad oral en el esófago y así, de este modo, poner la composición en cuestión, en contacto directo con la mucosa esofágica. Posteriormente, la composición, puede ser absorbida por la mucosa y posteriormente, conseguir una distribución sistémica en el interior del cuerpo.

5 Las composiciones pueden comprender, de una forma adicional, por lo menos un agente activo adicional, un portador o soporte, un vehículo, un excipiente, o un agente auxiliar, susceptible de poderse identificar por parte de una persona experta en el arte especializado de la técnica, tras la lectura de la presente revelación.

10 La composición puede encontrarse en forma de un suplemento nutricional oral, una composición nutricional o un producto farmacéutico. Una composición nutricional, un suplemento nutricional oral, o un producto farmacéutico, puede comprender la composición o equipo a modo de kit de la invención.

Composición nutricional

15 Tal como éste se usa en el presente documento, el término "composición nutricional" incluye, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las composiciones nutricionales completas, las composiciones nutricionales parciales o incompletas, y las composiciones nutricionales específicas para enfermedades o afecciones. Una composición nutricional completa (es decir, aquellas que contienen todos los macro- y micronutrientes esenciales) puede usarse como única fuente de nutrición para el paciente. Los pacientes, pueden recibir el 100 % de sus requerimientos nutricionales de dicha composición nutricional completa. Una composición nutricional parcial o incompleta, no contiene todos los macro- y micronutrientes esenciales y no puede utilizarse como única fuente de nutrición para el paciente. Las composiciones nutricionales parciales o incompletas, pueden usarse como un suplemento nutricional. Una composición nutricional suplementaria oral, contiene, principalmente o de una forma exclusiva, los ingredientes activos esenciales de la composición reivindicada (los fenoles vegetales) y ésta puede consumirse de una forma adicional a la nutrición regular de un paciente.

Una composición nutricional específica para una enfermedad o afección, es una composición la cual proporciona nutrientes o productos farmacéuticos y ésta puede consistir en una composición nutricional completa o parcial.

30 Una composición nutricional, puede comprender, de una forma adicional, los siguientes nutrientes y micronutrientes: una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, una fuente de hidratos de carbono, vitaminas y minerales. La composición, también puede contener, así mismo, antioxidantes, estabilizadores (cuando se proporciona en forma sólida) o emulgentes o emulsionante (cuando ésta se administra en forma líquida). En una forma preferida de presentación, la composición en cuestión, consiste en una fórmula basada en aminoácidos, es decir que, la única fuente de aminoácidos, son los aminoácidos libres. Así, por lo tanto, en otra forma de presentación, la composición nutricional, incluye, de una forma adicional, uno o más aminoácidos. Los ejemplos no limitativos de aminoácidos incluyen a la alanina, la arginina, la asparagina, el aspartato, la citrulina, la cisteína, el glutamato, la glutamina, la glicina, la histidina, la hidroxiprolina, la hidroxiserina, la hidroxitirosina, la hidroxilisina, la isoleucina, la leucina, la lisina, la metionina, las fenilalanina, la prolina, la serina, la taurina, la treonina, el triptófano, la tirosina, la valina, el HICA (ácido Alfa-hidroxiisocaproico), el VIHA (ácido alfa-hidroxiisovalerico), el HIMVA (ácido alfa-hidroximetilvalerico) o una combinación de entre éstos. En una forma preferida de presentación, los ejemplos no limitativos de aminoácidos incluyen a la prolina, la hidroxiprolina, la hidroxitirosina, la hidroxilisina y la hidroxiserina y combinaciones de entre éstos.

45 En una forma adicional de presentación, la composición nutricional, puede comprender minerales tales como el sodio, el potasio, el calcio, el fósforo, el magnesio, el cloruro, el hierro, el zinc, el cobre, el manganeso, el fluoruro, el cromo, el molibdeno, el selenio, el yodo o cualquier combinación de entre éstos.

50 En una forma adicional de presentación, la composición nutricional, comprende vitaminas adicionales tales como la vitamina A, la vitamina E, la vitamina C, la vitamina B1, la vitamina B2, el ácido pantoténico, la vitamina B6, la vitamina B12, la niacina, el ácido fólico, la biotina y la colina o cualquier combinación de entre éstos.

55 En una forma de presentación, la composición nutricional, se selecciona de entre el grupo que consiste en una composición de alimentación infantil para niños pequeños lactantes, una fórmula de seguimiento, una leche de crecimiento, un cereal infantil para niños pequeños lactantes, o una composición nutricional para bebés. Estos productos son, de una forma particular, perfectamente adecuados para abordar y resolver el problema de la prevención o reducción de los síntomas de la esofagitis eosinofílica en bebés y niños pequeños. Sin embargo, no obstante, también se pueden elegir otros productos, tales como bebidas y materias en polvo (en formato de bolsita) para niños mayores y adultos como se describe abajo, a continuación.

60 En una forma adicional de presentación, la composición nutricional, se selecciona de entre el grupo que consiste en un producto de bebida, una bebida a base de aminoácidos, un producto de yogur, leche fermentada, un jugo de fruta, una materia en polvo, seca, en formato de bolsita o una barra de cereal. Estas composiciones nutricionales son muy adecuadas para administrar fenoles vegetales a niños mayores y humanos adultos. Las composiciones

nutricionales, se pueden enriquecer con fenoles vegetales y éstas tienen una imagen creíble para proporcionar a los consumidores una composición nutricional funcional orientada a la salud.

Una necesidad particular en cuanto al hecho de poder disponer de productos para reducir los síntomas de la esofagitis eosinofílica, es la que puede encontrarse en el entorno clínico, tal como en los hospitales, las clínicas y los hogares para personas mayores. Así, por lo tanto, en una forma adicional de presentación, la composición nutricional, se trata de un producto alimenticio para fines médicos específicos, tal como una composición nutricional para el cuidado de la salud para la administración oral, y / o un producto nutricional para la administración enteral o parental. En este último caso, ésta solo incluirá ingredientes los cuales sean adecuados para la alimentación parenteral. Los ingredientes los cuales son adecuados para la alimentación parental, son bien conocidos por parte de la persona experta en el arte especializado de la técnica. De una forma particular, una composición para la administración parental contendrá los fenoles vegetales en forma pura o sustancialmente pura (es decir que, generalmente, ésta no se proporciona en forma de extractos de plantas, los cuales sólo están enriquecidos para el fenol de la planta), pero la composición también puede comprender otros ingredientes, los cuales, sean conocidos como siendo adecuados para la nutrición parenteral. Una ventaja adicional de la invención es que el fenol vegetal se puede proporcionar en una concentración local relativamente alta y bajos volúmenes de una composición nutricional médica y, así, por lo tanto, que ésta se puede administrar eficazmente a pacientes con tal necesidad.

“Kits”

Las composiciones anteriores también se pueden proporcionar como equipos a modo de “kits”. En estos kits, la totalidad o una parte de los ingredientes de las composiciones descritas anteriormente, arriba, se proporcionan en una forma separada (es decir, no mezclada). Un equipo a modo de kit de la invención, puede comprender los fenoles vegetales, por un lado, y la totalidad de los ingredientes restantes, por otro lado, de una forma separada. Un kit de la invención, puede comprender por lo menos dos o tres fenoles vegetales, proporcionados en una forma separada. En una forma alternativa de presentación, los kits, pueden comprender cada uno de los ingredientes de la composición descrita anteriormente, arriba de una forma separada.

Usos y procedimientos terapéuticos

La composición o el kit de la invención, pueden utilizarse en el tratamiento o prevención de la esofagitis eosinofílica o en la reducción del número de eosinófilos, de una forma particular, en el epitelio, de una forma particular, en el epitelio del esófago. La composición o el kit de la invención también se pueden usar en un procedimiento para el tratamiento o prevención de la esofagitis eosinofílica o para la reducción del número de eosinófilos, de una forma particular, en el epitelio, de una forma particular, en el epitelio del esófago. Una reducción en el número de eosinófilos se define como la reducción de eosinófilos los cuales se encuentran en un campo de alta potencia de un microscopio, en una biopsia de la mucosa del esófago, por debajo de un valor de 10 - 20, de una forma particular, 15, en seres humanos que sufren de esofagitis eosinofílica. Así, de este modo, una reducción, en el sentido de la invención, es una reducción significativa, en comparación con un control positivo, en modelos animales. Una reducción, en el sentido de la invención puede ser una reducción a valores inferiores a 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ó 0 en un campo de alta potencia de un microscopio, en una biopsia de la mucosa del esófago humano. De una forma alternativa, la reducción, puede definirse haciendo referencia al número de eosinófilos que tiene o se espera que tenga un sujeto que padece esofagitis eosinofílica si no se toman medidas preventivas usando la composición de la invención. Por lo tanto, una reducción puede ser un porcentaje de reducción (de por lo menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, ó 100 %) en referencia a una serie de eosinófilos encontrados en un campo de alta potencia de un microscopio en una biopsia de la mucosa del esófago de un animal o ser humano que sufre de esofagitis eosinofílica. De una forma alternativa, una reducción, en el sentido de la invención, puede ser una reducción en números absolutos en 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 ó más de 20, en referencia al número de eosinófilos encontrados en un campo de alta potencia de un microscopio, en una biopsia de la mucosa del esófago de un ser humano que sufre de esofagitis eosinofílica. El valor de referencia, puede estar comprendido dentro de un rango de 10 - 20, ó ser 15. La reducción, puede observarse después de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 120 días de tratamiento.

Las composiciones y kits, pueden proporcionarse en una forma que sea adecuada para la administración oral o tópica y entonces, administrarse correspondientemente en concordancia. La administración puede comenzar antes de que acontezcan los síntomas de la esofagitis eosinofílica en un sujeto, de una forma simultánea con la aparición de los síntomas, o después de que los síntomas hayan aparecido. La administración, se puede llevar a cabo durante un transcurso de tiempo de 1, 20, 30, 60, 120, 360 días o más. Si el sujeto se trata de un ser humano, entonces, el sujeto al que se administre la composición puede ser de una edad comprendida entre los 4 meses y los 6 años, entre los 6 años y los 18 años, o éste puede tratarse de una persona adulta.

En una forma de presentación, la composición, está destinada al consumo por parte de un animal, de una forma preferible un gato o un perro. De la misma forma que sucede con los humanos, la esofagitis eosinofílica, se puede observar en animales, de una forma particular, en animales domésticos o de compañía y en animales mantenidos como mascotas. De una forma ventajosa, la presente invención, proporciona un líquido, el cual puede administrarse,

por parte de su propietario, a un animal de compañía o doméstico.

La suma de fenoles vegetales en la composición, se administra, a un ser humano, en una cantidad correspondiente, de una forma preferible, a una dosis comprendida dentro de un rango que va desde los 3 mg / kg de peso corporal, por día, hasta los 100 mg / kg de peso corporal, por día, administrándose ésta, de una forma preferible, a una dosis comprendida dentro de un rango que va desde los de 10 a 50 mg / kg de peso corporal por día. De una forma preferible, la composición proporciona de aproximadamente 25 mg a 10 g por día, de 50 mg a 10 g por día, de una forma preferible de 100 mg a 5 g por día, y de una forma todavía más preferible, de 300 mg a 1 g por día. Estas dosis preferidas, permiten proporcionar, por un lado, suficientes fenoles vegetales a un paciente relevante, por día, para proporcionar el beneficio para la salud esperado y, por otro lado, no sobredosificar los fenoles vegetales, con objeto de evitar el riesgo de posibles efectos tóxicos o no deseables para el paciente.

Procedimientos de producción

Se proporciona un procedimiento para producir la composición descrita anteriormente, arriba, y el cual comprende el proporcionar por lo menos uno de los fenoles vegetales descritos anteriormente, añadiendo, de una forma opcional, por lo menos un ingrediente adicional, seleccionado, por ejemplo, de entre el grupo que consiste en uno o más aminoácidos, grasas o hidratos de carbono, añadiendo, de una forma opcional, por lo menos un nutriente o micronutriente, añadiendo un portador o soporte, o agua.

Aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, entenderán el hecho de que se pueden combinar libremente todas las características de la presente invención, descritas aquí. De una forma particular, se pueden combinar las características descritas para las diferentes formas de presentación de la presente invención. Otras ventajas y características de la presente invención, resultarán evidentes a raíz de las figuras y ejemplos.

Ejemplos

EJEMPLO 1: EFECTO DE LOS FENOLES VEGETALES EN EL RECUESTO EOSINÓFILO

Se procedió a sensibilizar ratones Balb / c hembra, de 5 - 8 semanas de edad, mediante la aplicación epicutánea de 200 µg de un extracto alérgico. Se afeitó una pequeña parte de la espalda del ratón. Se procedió a fijar un parche de gasa estéril (de 1 x 1 cm) con el alérgeno, a la piel, con un apósito transparente biooclusivo 2461 (Johnson y Johnson) y un vendaje adhesivo del tipo esparadrapo o "tiritita". El parche, permaneció en la piel, durante un período de sensibilización de 4 a 7 días consecutivos, hasta que éste se cayó, o bien, se retiró el día 8. Pocos días después del último día de sensibilización (días 21 a 28), los ratones, se expusieron, el día 30, a un reto intranasal (100 µg) en ratones anestesiados y, los ratones, se recogieron el día 32.

El extracto de antígeno de *Aspergillus fumigatus* y el extracto de ácaros del polvo doméstico, se obtuvieron de procedencia de la firma Greer Laboratories, Lenoir, NC y se diluyeron a una tasa de 100 µg / µl, con solución salina (suero fisiológico) normal.

Se procedió a someter a test de ensayo el efecto de los fenoles vegetales, mediante la utilización de un extracto de fenoles vegetales, en los alimentos, a partir de un 6 % (p / p) de tomillo (6 % de ácido rosmarínico), 1 % (p / p) de granada, (30 % de ácido elágico) y de un 1% (p / p) de café verde (30 % de ácido clorogénico), de procedencia de la firma Monteloeder (España).

	Número de ratones	Sensibilización epicutánea	Restos	Tratamiento
Grupo A	8	3 x salino	1 x ASP	Ninguno
Grupo B	8	3 x ASP	1 x ASP	Ninguno
Grupo C	8	3 x ASP	1 x ASP	Tomillo
Grupo D	8	3 x ASP	1 x ASP	Granada
Grupo E	8	3 x ASP	1 x ASP	Café verde

Se recolectaron los esófagos y, éstos, se tiñeron con hematoxilina eosina y se procedió al recuento de los eosinófilos (campo de potencia máxima / alta, véase la Figura 2).

En comparación con el control positivo, se observó una reducción significativa de los eosinófilos en el esófago con el polifenol de tomillo y café en el esófago y con la totalidad del extracto de plantas, en el epitelio esofágico. Esto sugiere un efecto más amplio de los fenoles derivados de plantas, en la reducción de la carga eosinofílica inducida por los alérgenos.

EJEMPLO 2: ENSAYO CLÍNICO

ES 2 795 104 T3

5 Siete cohortes de 20 - 30 personas de una edad de 18 - 60 años, los cuales sufrían de esofagitis eosinofílica, según venía indicado por la presencia de más de 15 eosinófilos por campo de alta potencia, en una biopsia de la mucosa obtenida durante la esofagogastroduodenoscopia, recibieron una composición a base de aminoácidos VIVONEX® PEDIATRIC, la cual contenía extractos, de una forma adicional, tal como se indica en la tabla que se facilita a continuación.

10 A una elución estándar, VIVONEX® PEDIATRIC es una fórmula de 0,8 kcal / ml, la cual tiene, en % de kcal: un 12 % de proteína (aminoácidos libres); un 63% de hidratos de carbono y un 25 % de grasas. Un factor de relación MCT : LC de 70 : 30; un factor de relación n6: n3 de 7,7: 1; una osmolalidad (mOsm / kg de agua) de 360; agua libre en una proporción del 89 %; cumple o supera el 100 % de DRIs para proteínas y 25 vitaminas y minerales clave; Glutamina suplementaria: 3,0 g / l; L-Arginina suplementaria: 2,0 g / l.

15 Los extractos de tomillo contienen el 5 % de ácido rosmarínico de fenol vegetal, el extracto de granada, contiene el 30 % de ácido elágico del fenol vegetal y el 1 % de café verde, contiene el 30 % de ácido clorogénico del fenol vegetal (Monteloeder, España).

	Número de sujetos	Agente(s)
Grupo A	15	Agua
Grupo B	15	6 % extracto de tomillo
Grupo C	15	1 % extracto de granada
Grupo D	15	1 % extracto de café verde
Grupo E	15	2,5 % extracto de tomillo, 0,5 % extracto de granada
Grupo F	15	2 % de extracto de tomillo
		0,3 % extracto de granada, 0,3 % extracto de café verde

20 Los sujetos, recibieron los extractos en una cantidad tal que se administraran, diariamente, 500 mg de los respectivos fenoles vegetales. El número de eosinófilos se determina como el número de eosinófilos visibles en el campo de alta potencia de una biopsia de la mucosa obtenida durante la esofagogastroduodenoscopia en los días 15 y 30 después del inicio del estudio. En el estudio también se observaron los síntomas asociados conocidos, tales como dificultad para tragar, la compactación alimentaria y la acidez estomacal.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Fenoles vegetales para su uso en la prevención y el tratamiento de la esofagitis eosinofílica, en donde, los fenoles, se seleccionan de entre el grupo que consiste en el ácido rosmarínico, el ácido elágico, el ácido clorogénico o mezclas de entre éstos.
- 10 2.- Fenoles vegetales para su uso según la reivindicación 1, en donde, los fenoles se encuentran comprendidos en extractos vegetales seleccionados de entre el grupo consistente en extractos de tomillo, de granada, de café verde o mezclas de los mismos.
- 3.- Composición que comprende fenoles vegetales, para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde, la citada composición, es para administrarse por vía oral.
- 15 4.- Composición que comprende fenoles vegetales, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada composición, es para administrarse de una forma tópica-oral.
- 5.- Composición que comprende fenoles vegetales, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada composición, es para administrarse en forma de una proyección pulverizada,
- 20 6.- Composición que comprende fenoles vegetales, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la citada composición, es para administrarse a un ser humano o un animal de compañía, de una forma particular, un gato o un perro.
- 25 7.- Composición que comprende fenoles vegetales, para su uso según la reivindicación 6, en donde, el ser humano, es un niño pequeño de una edad comprendida entre 1 mes y seis años, un niño mayor entre las edades de 6 a 18 años, o una persona adulta.
- 30 8.- Composición que comprende fenoles vegetales, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde, la composición, es una composición nutricional, un suplemento nutricional oral o un producto farmacéutico.
- 9.- Composición que comprende fenoles vegetales, para su uso según la reivindicación 8, en donde, la composición nutricional, se selecciona de entre el grupo que consiste en una composición de alimentación infantil, una bebida o fórmula a base de aminoácidos, una fórmula de seguimiento, una leche de crecimiento, un cereal infantil para niños pequeños lactantes o una composición nutricional para un bebé.
- 35 10.- Composición que comprende fenoles vegetales, para su uso según la reivindicación 8, en donde, la composición nutricional, se selecciona de entre el grupo que consiste en un producto de bebida, un producto de yogur, leche fermentada, un jugo de fruta, una materia en polvo, seca en un formato de bolsita, o una barra de cereal.
- 40 11.- Composición que comprende fenoles vegetales, para su uso según la reivindicación 8, en donde, la composición nutricional, es un producto alimenticio para finalidades médicas específicas, tal como una composición nutricional para el cuidado de la salud, para la administración oral, un producto nutricional para la administración enteral o un producto para la administración parenteral.
- 45

Figura 1

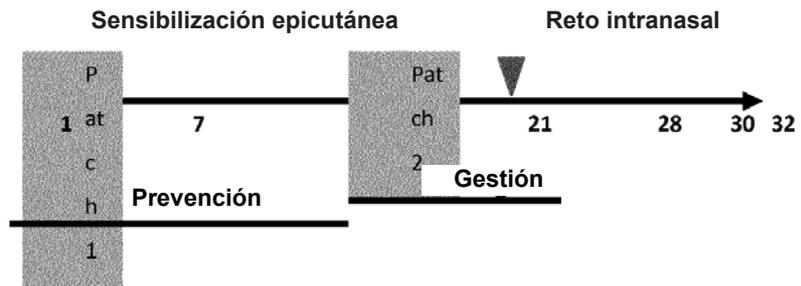
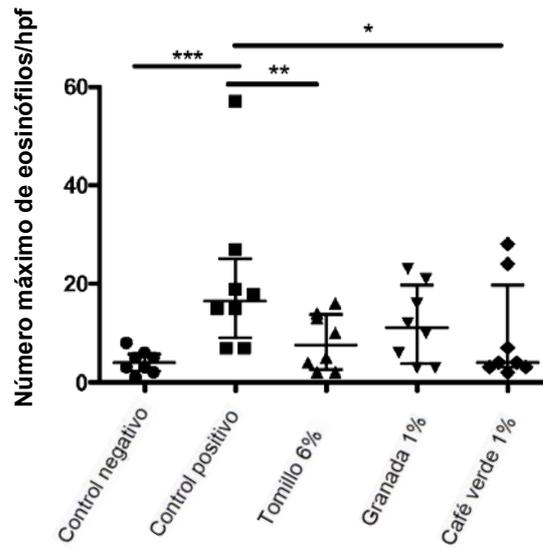


Figura 2

A.



B.

