

COMPOSICIÓN LIPÍDICA QUE COMPRENDE ANTIOXIDANTES Y POLIFENOLES NATURALES COMO ALTERNATIVA NO FARMACOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE NAFLD

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES Y CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad crónica del hígado que afecta entre el 10 y el 25% de la población general, sin embargo, este porcentaje se incrementa significativamente en personas que sufren de obesidad y diabetes, encontrándose entre el 57 y el 74%. Este incremento se debe al papel crítico que cumplen la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo en la acumulación de grasa hepática, y por lo tanto en el desarrollo de la enfermedad.

[0002] Esta enfermedad se caracteriza por la infiltración de lípidos en el hígado y puede evolucionar a esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), lo cual puede conducir a enfermedades severas del hígado como la fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés), al igual que a enfermedades cardiometabólicas como enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo II.

[0003] Se ha encontrado que la obesidad y la diabetes son los mayores factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD y cáncer de hígado. Por este motivo, existe una relación directa entre estas enfermedades y el estilo de vida no saludable, caracterizado por el sedentarismo y la ingesta de dietas altamente calóricas que, por lo general, incluyen un consumo excesivo de grasas saturadas, carbohidratos refinados, sacarosa y fructosa. Otros factores de riesgo incluyen: (i) desórdenes metabólicos como Lipodistrofia, hipopituitarismo, disbetalipoproteinemia y enfermedad de Weber-Christian; (ii) infecciones tales como VIH o hepatitis C; (iii) exposición a toxinas como las producidas por *Amanita phalloides* o *Bacillus cereus*; (iv) consumo prolongado de medicamentos

como amiodarona, diltiazem, esteroides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno y cocaína; (v) pérdidas de peso severas o bypass gástrico.

[0004] Ahora bien, la acumulación de la grasa hepática está directamente relacionada con la resistencia a la insulina, por lo cual se incrementa la lipólisis del tejido adiposo periférico, dando como resultado un incremento en la afluencia de grasa al hígado en la forma de ácidos grasos libres. Adicionalmente, la resistencia a la insulina promueve la síntesis de novo de triglicéridos dentro del hígado e inhibe la oxidación de los ácidos grasos promoviendo la acumulación de triglicéridos.

[0005] Por lo anterior, una estrategia clave en el tratamiento de NAFLD es la búsqueda de mecanismos que permitan mejorar la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, debido a la ausencia de productos farmacéuticos aprobados en el mercado que cumplan con esta función, la primera terapia recomendada para la NAFLD es la optimización del estilo de vida, ya que tener una dieta saludable e incrementar la actividad física, favorece la reducción de la grasa del hígado y mejora el control de la glucosa, así como también la sensibilidad a la insulina.

[0006] De este modo, es importante resaltar que, aunque no existen medicamentos aprobados en el mercado para tratar directamente la NAFLD, sí se encuentran algunas alternativas de fármacos para reducir la producción de azúcar como la metformina, o para ayudar a remover el azúcar de la sangre como las triazolidinediodinas. Asimismo, aunque existen algunos agentes hepato-protectores tales como: pentoxifilina, Betaína, Angiotensina II, Losartán y ácido ursodesoxicólico (UDCA), éstos se encuentran contraindicados y en algunos casos restringidos, y, por lo tanto, su prescripción depende del diagnóstico de cada paciente.

[0007] Por esta razón, en la actualidad existe un gran interés por el desarrollo de alternativas no farmacológicas para el manejo de diferentes alteraciones metabólicas, que incluyen algunos nutraceuticos, alimentos y/o suplementos con capacidad de modificar favorablemente el curso de las enfermedades hepáticas o de impactar efectivamente en los factores de riesgo de esta.

[0008] En este sentido, en el mercado se encuentran algunos suplementos para eliminación de toxinas, limpieza y soporte al buen funcionamiento del hígado. Dichos productos incluyen alternativas basadas en fosfolípidos, entre las que se encuentran Essentiale®, Lev Forte, Optimal PC, PhosChol®, Essentix®, Esseliv®, Essetil®, y de otro lado, alternativas basadas en extractos de plantas u hongos, tales como Pro-Liver & Pancreas™, Liver Cleanse Plus®, Liver Cleanse and Detox P960, Berberine Max, Milk Thistle-Liver Support y Liver Refresh. Sin embargo, ninguna de dichas alternativas brinda un efecto directo y concreto para el tratamiento de la NAFLD.

[0009] Por otra parte, se han desarrollado métodos de tratamiento para enfermedades hepáticas fundamentados en el uso o la administración de composiciones nutricionales o farmacéuticas.

[00010] De este modo, el documento de patente WO2005110124 enseña composiciones nutricionales dirigidas a pacientes con falla hepática, las cuales incluyen una cantidad efectiva de los aminoácidos de cadena ramificada valina, leucina, isoleucina, o mezclas de estos, estas composiciones pueden contener además una cantidad reducida de tirosina, fenilalanina y triptófano. Asimismo, la composición divulgada en este documento posee además una fuente de carbohidratos y una proporción específica de ácidos grasos omega 6 y omega 3.

[00011] Asimismo, el documento EP1307108B1 se refiere a composiciones listas para usar, útiles en el tratamiento de pacientes que sufren de una enfermedad hepática. Dichas composiciones poseen una relación definida de macronutrientes, y contienen una cantidad específica de aminoácidos libres, los cuales corresponden al 25% en peso de la fracción de proteínas.

[00012] Por su parte, el documento EP2603096 divulga composiciones útiles en el tratamiento de enfermedades hepáticas, particularmente NAFLD y NASH, que comprenden una cantidad efectiva de 27-hidroxicolesterol.

[00013] Asimismo, el documento WO2015190760A1 enseña una composición efectiva en la prevención y el tratamiento de NAFLD, la cual tiene como principal

característica la presencia de extractos de *Aronia melanocarpa*, *Silybum marianum*, y *Phellinus linteus*.

[00014] Además, documentos como CN102755350 y WO2015027463, se refieren al uso de aceite de fuentes animales, los cuales tienen un alto contenido de ácidos grasos insaturados tales como ALA (ácido alfa-linolénico), EPA (ácido eicosapentaenoico), DPA (ácido docosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico), en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

[00015] Por otra parte, el documento WO2011097273 divulga una composición útil en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, que se caracteriza por comprender DHA y N-acetil L-cisteína, y también por estar libre de EPA.

[00016] De otro lado, el documento WO2016057915 enseña composiciones para el tratamiento de enfermedades, entre las que se encuentra NAFLD, las cuales comprenden al menos un ácido graso omega-3 (como triglicérido o ácido libre) y un tensoactivo, de manera que, cuando la composición entra en contacto con un medio acuoso se forman micelas.

[00017] Finalmente, el documento US2010267611 divulga el uso de fosfolípidos para minimizar la acumulación de triglicéridos o colesterol en plasma en pacientes que estén en riesgo de desarrollar NAFLD.

[00018] De acuerdo con todo lo anterior, es posible observar que, a pesar de que se encuentran disponibles numerosas y variadas alternativas dirigidas al tratamiento de enfermedades y afecciones hepáticas, aún no existe una alternativa terapéutica para el tratamiento y la prevención de NAFLD que proporcione beneficios sobre la sensibilidad a insulina o sobre la infiltración de lípidos en el hígado.

[00019] De este modo, permanece la necesidad de proporcionar alternativas no farmacológicas para la prevención y el tratamiento de NAFLD.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA INVENCION

[00020] La presente invención se refiere a composiciones de base lipídica que comprenden antioxidantes y polifenoles de origen natural, útiles en la prevención y el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), las cuales logran aumentar la sensibilidad a la insulina, reducir la inflamación del tejido adiposo, reducir la inflamación hepática y desacelerar la fibrosis hepática.

[00021] En una modalidad, se proporciona una composición de base lipídica que comprende componentes bioactivos, particularmente antioxidantes y polifenoles de origen natural.

[00022] En ciertas modalidades, la composición lipídica de la invención contiene una mezcla de bioactivos de origen natural que actúan directamente sobre la resistencia a la insulina y en el desarrollo de obesidad, así como sobre otros mecanismos fisiopatológicos de NAFLD, entre los que se encuentran la actividad de enzimas tales como ciclooxigenasas COX-2, la síntesis de prostaglandinas, la proliferación de células cancerígenas, el daño hepático por activación de rutas de inflamación y necrosis del hígado, la hipertrofia de adipocitos en tejidos adiposos blancos, la fibrosis hepática, la lipogénesis y el estrés oxidativo.

[00023] En algunas modalidades, los bioactivos de origen natural incluyen al menos un fosfolípido, una mezcla de ácidos grasos omega-3 y omega-7, mezclas de triglicéridos de cadena media (MTCs, por sus siglas en inglés), al menos una vitamina liposoluble, y una mezcla de antioxidantes y polifenoles.

[00024] En una modalidad preferida, los antioxidantes incluidos en la composición de base lipídica de la invención comprenden antocianinas. En una modalidad aún más preferida, los antioxidantes incluidos en la composición de base lipídica de la invención incluyen cianidina-3-glucósido.

[00025] En otra modalidad, la composición de base lipídica de la invención comprende polifenoles de origen natural, tales como curcuminoides.

[00026] Otras modalidades de la invención se refieren a productos alimenticios o nutraceuticos, suplementos dietarios, complementos para alimentos, o alimentos de régimen especial, particularmente alimentos con propósito médico especial. En cierta modalidad, los productos alimenticios o nutraceuticos, suplementos dietarios, complementos para alimentos, o alimentos de régimen especial comprenden, además de la composición de base lipídica descrita anteriormente, al menos un excipiente seleccionado de un grupo que incluye, pero no se limita a espesantes, texturizantes, colorantes, acidulantes, y/o saborizantes naturales.

[00027] En una realización, la composición de base lipídica con antioxidantes y polifenoles de la invención puede ser consumida directamente. En otra realización, la composición de la invención puede incorporarse en diferentes matrices a utilizar en la industria de alimentos, que incluyen, pero no se limitan a, bebidas en polvo o listas para su consumo (RTD por sus siglas en ingles), galletas, productos de panificación, snacks, así como bebidas y derivados lácteos.

[00028] En realizaciones adicionales, la composición lipídica de la invención es efectiva en la disminución de la infiltración de los lípidos en el hígado. En otras modalidades, la composición lipídica de la invención mejora los parámetros antropométricos, hemodinámicos y/o bioquímicos relacionados con la NAFLD. En otras modalidades, la composición de la invención mejora fenómenos fisiopatológicos asociados al desarrollo de enfermedades relacionadas con NAFLD.

[00029] En una realización más, esta solicitud se refiere al uso de la composición de base lipídica de la invención en la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de NAFLD o enfermedades asociadas. En otras realizaciones, la solicitud se refiere al uso de la composición de base lipídica de la invención para mejorar los parámetros antropométricos, hemodinámicos y/o bioquímicos relacionados con la NAFLD.

[00030] En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir NAFLD, en pacientes que padezcan o se encuentren en riesgo de padecer dicha enfermedad o enfermedades relacionadas, en donde el método comprende administrar oralmente al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva por día de una composición de base lipídica de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[00031] Las realizaciones detalladas de la presente invención se describen a continuación en el presente documento; sin embargo, debe entenderse que las mismas son meramente ilustrativas y pueden incorporarse en diversas formas. Además, cada uno de los ejemplos dados en relación con las diversas realizaciones de la invención están destinados a ser ilustrativos y no restrictivos.

[00032] La presente invención se refiere a una la composición de base lipídica con bioactivos de origen natural. En una modalidad preferida, la composición de base lipídica que comprende antioxidantes y polifenoles de origen natural.

[00033] En una modalidad particular de la invención, la composición comprende una mezcla de lípidos de origen natural. En una modalidad preferida de la invención, los lípidos de origen natural proporcionan bioactivos entre los que se encuentran al menos un fosfolípido, ácidos grasos omega-3 y omega-7, triglicéridos de cadena media (MTCs), vitaminas liposolubles, antioxidantes y polifenoles.

[00034] En una realización preferida, la composición de base lipídica de la invención comprende al menos un antioxidante de origen natural en un rango de entre aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 por ciento en peso. En otra realización, la composición de base lipídica de la invención incluye al menos un antioxidante en un rango de entre aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,5 por ciento en peso.

[00035] En otras realizaciones más, el antioxidante de origen natural incluido en la composición de base lipídica de la invención es de la familia de las antocianinas. En una realización particularmente preferida, dicha antocianina es cianidina-3-glucósido (C3G), también llamada crisantemina.

[00036] En una realización particular, las antocianinas presentes en la composición de la invención se obtienen a partir de frutas y verduras de color oscuro. En una realización aún más preferida la cianidina-3-glucósido se obtiene a partir del maqui chileno, *Aristotelia chilensis*.

[00037] En otra realización, la invención se refiere a una composición de base lipídica con bioactivos que comprende al menos un polifenol de origen natural, en donde el al menos un polifenol se encuentra en un rango de entre aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,0 por ciento en peso. En una realización preferida el al menos un polifenol se encuentra entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,8 por ciento en peso.

[00038] En una realización preferida, al menos un polifenol encontrado en la composición de base lipídica de la invención se obtiene a partir de la cúrcuma, es decir, corresponde a un curcuminóide o a una mezcla de los mismos. En una realización más, el polifenol de origen natural presente en la composición de la invención comprende uno o más curcuminoides, seleccionados de un grupo que incluye, pero no se limita a, curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina.

[00039] En una realización, la composición de base lipídica con bioactivos de la invención incluye una mezcla de dos o más ácidos grasos insaturados omega-3. En una modalidad preferida, los ácidos grasos insaturados omega-3 se seleccionan de un grupo que comprende ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), y ácido α -linolénico (ALA).

[00040] En una realización preferida, la composición de base lipídica de la invención incluye una mezcla de DHA y EPA. En otra modalidad aún más preferida, la composición de la invención comprende en un rango de entre aproximadamente 14 a aproximadamente 25% de DHA y de aproximadamente

7 a aproximadamente 13% de EPA. En otra modalidad preferida, la mezcla comprende DHA y EPA en una proporción de 2:1, respectivamente.

[00041] En una realización preferida, la composición de base lipídica con bioactivos de la invención incluye de aproximadamente 14 a aproximadamente 23 por ciento en peso de un fosfolípido, más preferiblemente de aproximadamente 17 a aproximadamente 21 por ciento en peso.

[00042] En una realización particular, la composición de base lipídica de la invención comprende un fosfolípido seleccionado de un grupo que incluye, pero no se limita a, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, esfingomiélin y/o fitoesfingosina. En una realización aún más preferida el fosfolípido es fosfatidilcolina.

[00043] En una modalidad preferida, el fosfolípido se obtiene a partir de fuentes naturales que incluyen, pero no se limitan a lecitina de soya.

[00044] En una realización, la composición de base lipídica con bioactivos de la invención comprende una mezcla de triglicéridos de cadena media (MCTs) en un rango de entre aproximadamente 38 a aproximadamente 55 por ciento en peso. En otras realizaciones, los MCTs se encuentran en un rango de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 por ciento en peso.

[00045] En una realización, la mezcla de MCTs incluida en la composición de base lipídica de la invención, comprende ésteres de glicerol ácidos grasos de 8 a 10 átomos de carbono. En una realización aún más preferida los MCTs son ésteres de glicerol de mezclas de ácidos caprílico y cáprico.

[00046] En una realización más, la composición de base lipídica con bioactivos de la invención comprende al menos una vitamina liposoluble en un rango de entre aproximadamente $1,0 \times 10^{-4}$ a aproximadamente $3,0 \times 10^{-4}$ por ciento en peso. En otras realizaciones, la composición de la invención incluye al menos una vitamina liposoluble en un rango de entre aproximadamente $1,5 \times 10^{-4}$ a aproximadamente $2,5 \times 10^{-4}$ por ciento en peso.

[00047] En una modalidad preferida la composición de base lipídica de la invención comprende al menos una vitamina liposoluble seleccionada de un grupo que consiste en vitamina D3, vitamina E, y sus mezclas.

[00048] En una realización, la composición de base lipídica con bioactivos de la invención comprende al menos un ácido graso insaturado omega-7 en un rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 por ciento en peso. En otra realización, la composición comprende al menos un ácido graso insaturado omega-7 en un rango de entre aproximadamente 6 a aproximadamente 10 por ciento en peso.

[00049] En una realización, el al menos un ácido graso insaturado omega-7 comprende ácido palmitoléico. En una realización preferida, el ácido palmitoléico se obtiene a partir de aceite de espino amarillo.

[00050] En una realización, la composición de base lipídica de la invención se encuentra en una forma adecuada para su consumo directo, tal como en forma de encapsulado, emulsión líquida, polvo microencapsulado o una suspensión.

[00051] En otra realización, la composición de base lipídica de la invención puede incorporarse en diferentes matrices comúnmente empleadas en la industria de alimentos, tales como bebidas en polvo o listas para su consumo, batidos, cremas, galletas, productos de panificación, snacks, bebidas y derivados lácteos.

[00052] En algunas realizaciones, la composición de base lipídica de la invención se proporciona como un gel, una dispersión, una suspensión o una solución en aceite.

[00053] En algunas realizaciones, el uso de la composición de base lipídica de la invención influye directamente en los mecanismos fisiopatológicos de la NAFLD. En otras realizaciones el uso de la composición de la invención mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la inflamación del tejido adiposo y la inflamación hepática y desacelera la fibrosis hepática.

[00054] En otra realización el uso de la composición de base lipídica de la invención mejora la infiltración de lípidos en el hígado, al igual que los parámetros antropométricos, hemodinámicos y/o bioquímicos relacionados con la NAFLD.

[00055] En otra realización, la solicitud proporciona un método para tratar o prevenir la NAFLD en individuos que padezcan dicha enfermedad o se encuentren en riesgo de desarrollarla. En una realización preferida, la solicitud se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar diariamente por vía oral una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en este documento, a un individuo que lo necesite.

[00056] En dichas realizaciones, la cantidad efectiva de la composición se basa, al menos en parte, en el peso del ser humano que la necesita.

Ejemplos

[00057] Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Se prepararon composiciones de base lipídica a partir de ingredientes naturales, cuyo contenido se enseña en la tabla 1:

Tabla 1: composiciones ejemplares de la invención

Fuente	% en peso
Lecitina de soya	14-21
DHA	14-25
EPA	7-13
Triglicéridos de ácidos caprílico y cáprico	38-55
Maqui Chileno en polvo	1-3
Vitamina D3	0.0001-0.0003

Aceite de espino amarillo	6-10
Cúrcuma	0.4-0.8

[00058] La administración diaria de la composición de base lipídica que comprende bioactivos de origen natural tiene la capacidad de mejorar los fenómenos fisiopatológicos asociados al desarrollo de enfermedades hepáticas como NAFLD.

[00059] De este modo, la composición de base lipídica desarrollada por los inventores ofrece una alternativa no farmacológica eficaz para tratamiento de pacientes que padecen estas enfermedades o están en riesgo de desarrollarlas.