

Tridocosaheptaenoína-AOX®

# BRUDYLAB FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS 2000-2018



BRUDYLAB® | ESPECIALISTAS EN NUTRICIÓN MÉDICA

El logro científico de Brudy ha sido reconocido recientemente por la Oficina Europea de Patentes con la concesión , entre otras, de la **patente EP1962825**. Esta patente no sólo ha superado los exigentes exámenes de novedad y actividad inventiva de dicha Oficina, sino que su validez y eficacia ha quedado consagrada mediante decisión firme de 12 de mayo de 2017 que ha rechazado motivadamente todas las oposiciones planteadas por varias compañías proveedoras de DHA. BRUDYLAB produce y comercializa, con la marca **ALGATRIUM®**, los **únicos productos de alta concentración en TG de DHA (Tridocosahexaenoína-AOX®) autorizados para la protección antioxidante en patologías oculares asociadas al estrés oxidativo**. En esta monografía, presentamos los fundamentos científicos que avalan la actividad antioxidante-antiinflamatoria de nuestra molécula patentada, la Tridocosahexaenoína-AOX®, como antioxidante celular, inductora de la síntesis intracelular de glutatión. Exponemos la metodología aplicada en la síntesis de la molécula, nuestro exhaustivo control de los contaminantes, el papel fundamental que ejerce el DHA en el desarrollo visual e intelectual del humano, los diversos reclamos de efectos saludables aprobados por la Comisión Europea. Explicamos los estudios de estrés oxidativo inducido en cultivos celulares humanos, los estudios dosis-respuesta y biodisponibilidad, así como los principales estudios clínicos realizados para demostrar la eficacia antioxidante y antiinflamatoria. Finalmente exponemos los cuadros resumen de toda la experiencia clínica propia. Los logros tras 18 años de esfuerzo investigador, son el resultado del trabajo conjunto realizado por la Empresa privada y la Universidad a favor de la salud humana.

BRUDYLAB, SL.

## Abreviaturas

ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
ALA:	Ácido alfa-linolénico
ARA:	Ácido Araquidónico
ARPE-19:	Células de epitelio pigmentario de retina humana encapsuladas
AOX:	Antioxidante
AV:	Agudeza Visual
DGM:	Disfunción Glandular Meibomiana
DHA:	Ácido docosahexaenoico
DNA:	Ácido Desoxirribonucleico
DOMP:	Densidad Óptica del Pigmento Macular
EPA:	Ácido Eicosapentaenoico
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FNT- $\alpha$ :	Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$
GC:	Grupo Control
GPAA:	Glaucoma Primario de Ángulo Abierto
GPX:	Glutatión Peroxidasa
GRed:	Glutatión Reductasa
GSH:	Glutatión Reducido
GSSG:	Glutatión oxidado
HIV:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
IL:	Interleuquina
IMA:	Ischemic Modified Albumin
MDA:	Malondialdehido
MUFA:	Ácidos grasos monoinsaturados
NF- $\kappa\beta$ :	Factor Nuclear- $\kappa\beta$
ROX:	Radicales Libres Oxigenados
SFA:	Ácidos grasos Saturados
Sn-1, 2, 3:	Número Estereoespecífico- 1, 2, 3
SOD:	Superoxidodismutasa
OCT:	Tomografía de Coherencia Óptica
OS:	Ojo Seco
OSDI:	Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular
PIO:	Presión Intraocular
PUFA:	Ácidos grasos poliinsaturados
TBUT:	Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal
TDAH:	Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad
TG:	Triglicérido
TUNEL:	Técnica de marcaje fluorescente de la Transferasa Terminal dUTP

\*Tridocosahexaenoína-AOX®: Triglicérido de DHA antioxidante. Es el triglicérido de DHA patentado de Brudy

Prohibida la reproducción.

Departamento Médico BRUDYLAB, SL.  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

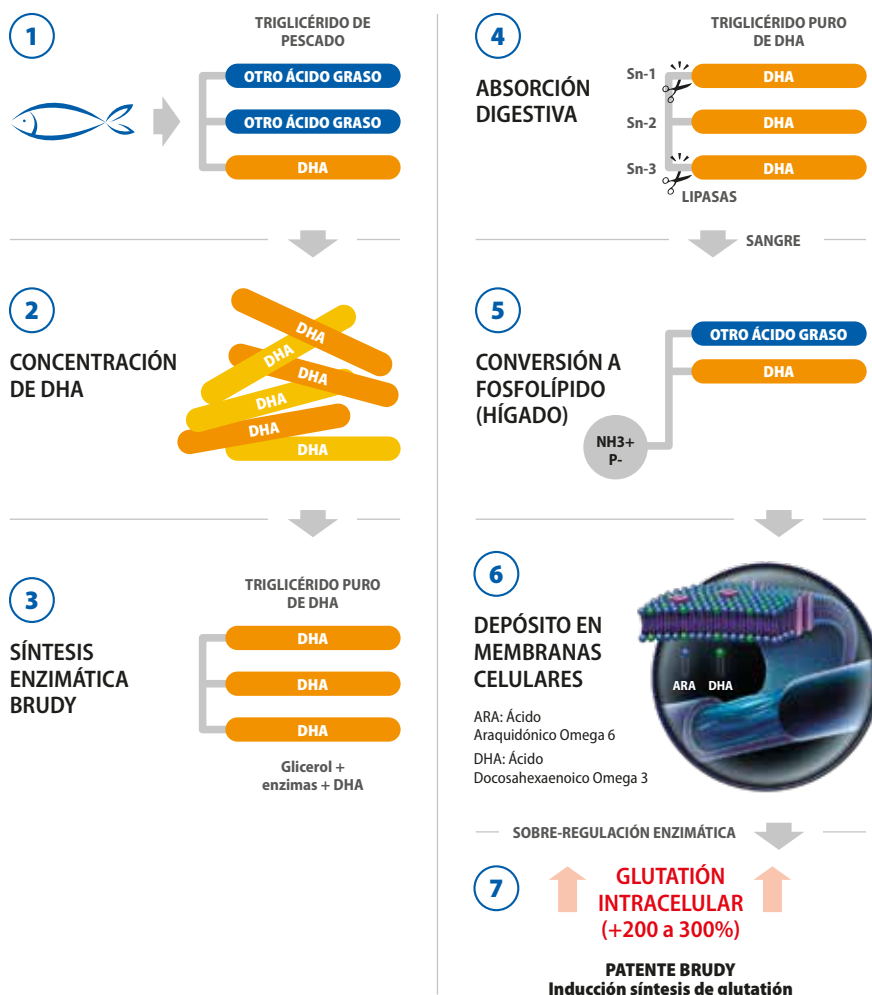
# SÍNTESIS DE LA TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX®

Conocer la fisiología humana del DHA es fundamental

## Proceso de síntesis de la Tridocosahexaenoína-AOX®

Conversión de los triglicéridos del pescado, en Triglicéridos con DHA en posición central (Sn-2), como los que hay en la leche materna humana.

1. A partir de los triglicéridos de pescado (Atún y anchoveta peruana).
2. Se eliminan el colesterol, el ácido fitánico y todos los AG que no sean DHA. Se obtiene un concentrado al 70% de DHA-etilester.
3. Eliminado por completo el etanol, re-síntesis enzimática de triglicéridos, logrando más de un 80% de DHA en posición central-Sn-2.
4. Las lipasas digestivas rompen los enlaces en posición Sn-1 y Sn-3. El monoglicérido con DHA central, se absorbe intacto a través del enterocito hacia la sangre.
5. El hígado detecta poliinsaturados en posición central (Sn-2) y los transforma rápidamente en fosfolípidos de DHA.
6. Los fosfolípidos de DHA son ubicados en una membrana celular.
7. La mayor presencia de DHA en la membrana celular induce la síntesis del Glutati6n (GSH).



## Control exhaustivo de los contaminantes ambientales, muy por debajo de los niveles máximos permitidos'

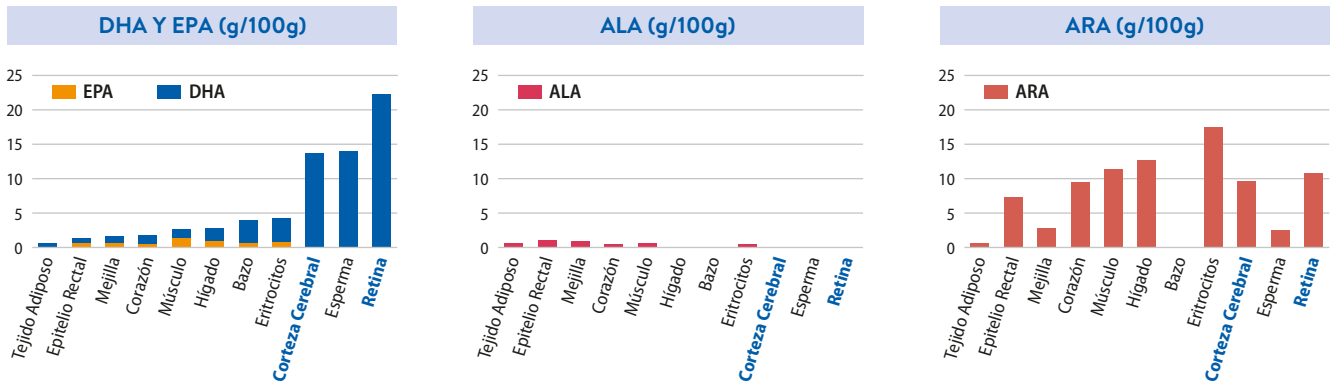
CONTAMINANTES	Niveles máximos permitidos		Lotes Brudy
	Legislación europea	GOED	
Pb	0,1 ppm	0,1 ppm	Resultados < 0,02 ppm
As	-	0,1 ppm	< 0,05 ppm
Hg	0,5 ppm	0,1 ppm	< 0,005 ppm
Cd	0,1 ppm	0,1 ppm	< 0,005 ppm
Sn	-	-	< 0,2 ppm
Cu	-	-	< 0,1 ppm
Fe	-	-	< 0,1 ppm
Dioxinas	1,75 pg/g	-	< 0,4 pg/g
Dioxinas i PBCs similares	6 pg/g	-	< 3,0 pg/g
PBCs	200 ng/g	-	< 15 ng/g
PAH (Benzopireno)	2,0ppb	-	<2,0 ppb

PBCs: Policlorobifenilos / GOED: Global Organization for EPA and DHA / PAH: Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos / ppm: Partes por millón

# IMPORTANCIA DEL DHA PARA EL HUMANO

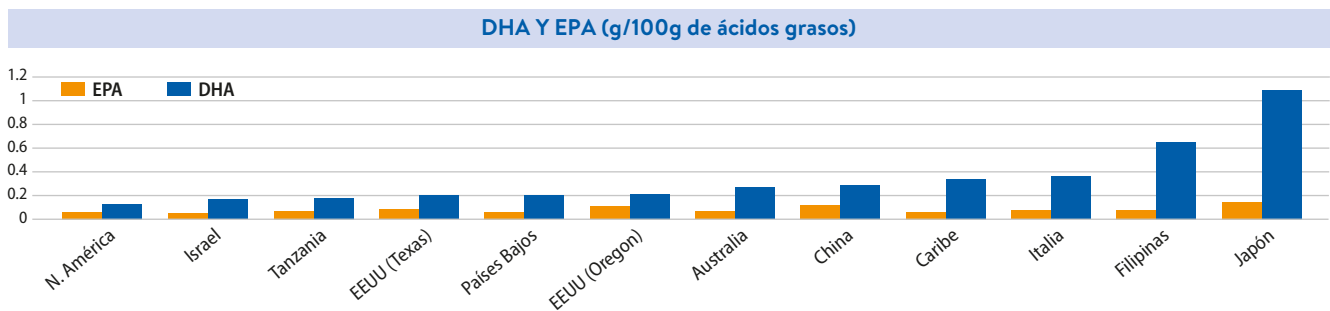
Fundamental para el desarrollo intelectual y visual del humano<sup>2</sup>

## Concentración de ácidos grasos en tejido humano (g/100g de ácidos grasos totales)<sup>2</sup> de adultos de EEUU, Canadá, Australia y Europa



EPA: Ácido Eicosapentaenoico / DHA: Ácido Docosahexaenoico / ALA: Ácido Alfa-linolénico / ARA: Ácido Araquidónico

## Contenido en DHA y EPA en la leche de madres de origen diverso<sup>2</sup> según su cultura dietética



## Efectos saludables del DHA admitidos por la Comisión Europea

### EFFECTOS SALUDABLES DEL DHA APROBADOS POR LA COMISIÓN EUROPEA

El DHA (y el DHA+EPA) contribuye/n al normal funcionamiento del corazón.

El DHA contribuye al normal funcionamiento visual.

El DHA contribuye al normal funcionamiento cerebral.

El DHA contribuye al normal desarrollo visual de los niños hasta los 12 meses de edad.

La ingesta materna de DHA contribuye al normal desarrollo visual del feto y de los niños alimentados con lactancia materna.

La ingesta materna de DHA contribuye al normal desarrollo cerebral del feto y de los niños alimentados con lactancia materna.

El DHA (o el DHA+EPA) contribuye/n a mantener el nivel normal de triglicéridos en la sangre.

El DHA y el EPA contribuyen a reducir la tensión arterial.

### DEBERÁ INFORMARSE AL CONSUMIDOR DE QUE EL EFECTO BENEFICIOSO SE OBTIENE CON LA INGESTA DE:

250mg/día de DHA (UE 432/2012). Para adultos.

EFSA Journal 2014;12(10):3840. Para niños de 2 a 18 años.

100mg/día de DHA (UE 440/2011).

(Mujeres embarazadas y lactantes)

200mg/día de DHA adicionales a los 250mg/día de ingesta diaria para el adulto (UE 440/2011).

2g/día de DHA, o de DHA+EPA. No superar 5g/día de ingesta conjunta (EU 536/2013).

3g/día de DHA, o de DHA+EPA. No superar 5g/día de ingesta conjunta (EU 536/2013).

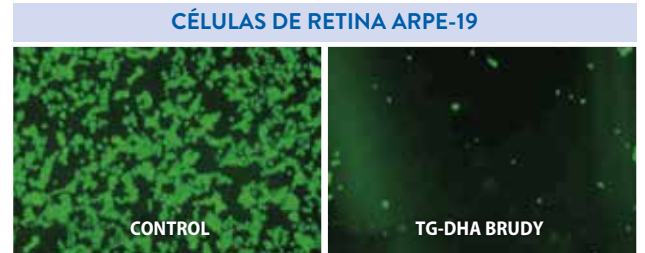
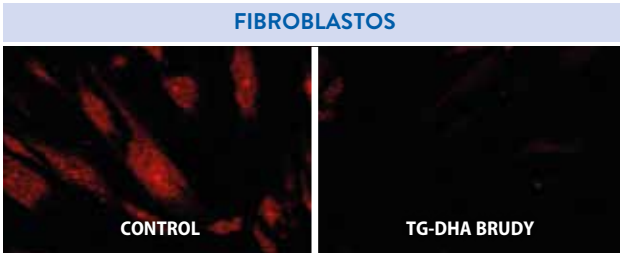
Consultas de reglamentación de la UE en: [www.eur-lex.europa.eu](http://www.eur-lex.europa.eu) (Búsqueda a partir del año y el número de reglamento citado en la columna derecha de la tabla)

# NUESTRA PATENTE

## Efecto antioxidante celular de la Tridocosahexaenoína-AOX<sup>®3</sup>

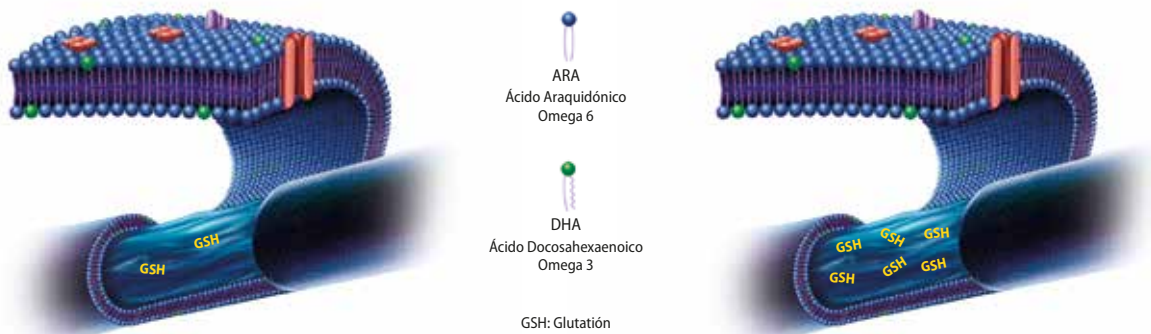
Cuando la membrana celular se ve altamente enriquecida con DHA, al ser éste ácido graso fácilmente oxidable, la célula activa génicamente los mecanismos de síntesis intracelulares del Glutati6n (GSH) mediante sobre-regulaci6n enzimática. La concentraci6n de GSH crece en un 200 a 300% dentro del citoplasma.

El GSH es la principal molécula antioxidante, dadora de electrones, en las células de mamífero; un eliminador de los radicales libres oxigenados (ROX) y protector antioxidante del ADN de los lípidos y proteínas celulares.



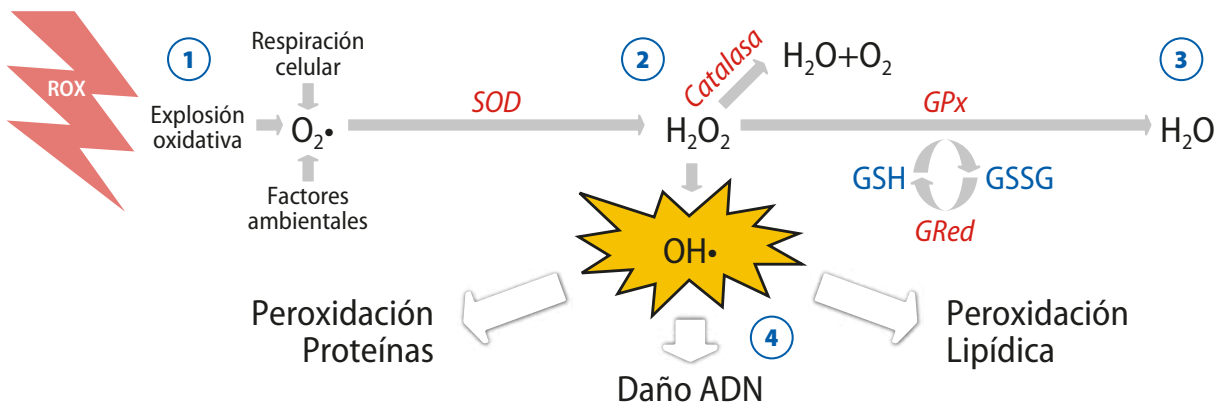
La presencia de ROX inducidos se reduce en un 50% en los cultivos celulares humanos cuando han sido pre-incubados en Tridocosahexaenoína-AOX<sup>®</sup>.

### SECCI6N MEMBRANA NEURONAL



La célula queda blindada frente a cualquier exceso de oxidaci6n externa o interna en base a la mayor síntesis de Glutati6n, que es la responsable de neutralizar los ROX cediendo electrones.

### MECANISMOS ENZIMÁTICOS DE ELIMINACI6N DE RADICALES LIBRES OXIGENADOS EN LA CÉLULA



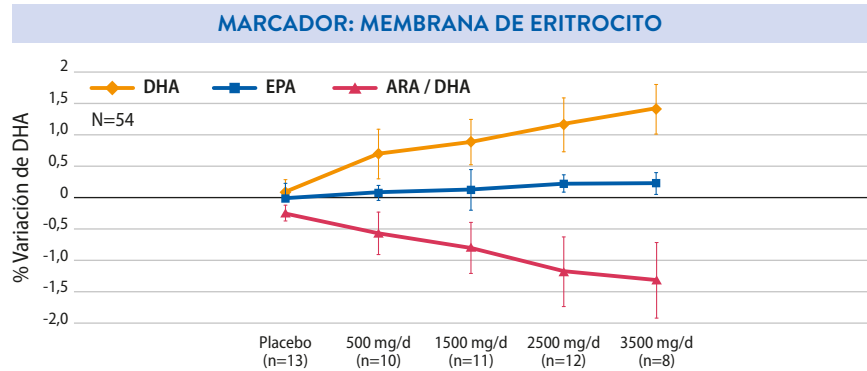
El anión superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) es convertido en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) por la Superóxidodismutasa. Para evitar la formaci6n del radical hidroxilo ( $OH^{\bullet}$ ), la Catalasa y la Glutati6n Peroxidasa convierten al peróxido en oxígeno molecular y agua ( $H_2O+O_2$ ) utilizando los electrones cedidos por el GSH, lo que evita el daño oxidativo en el ADN, los lípidos y proteínas celulares.

# ABSORCIÓN DIGESTIVA DE LA TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX®

## Biodisponibilidad: Estudios de dosis-respuesta

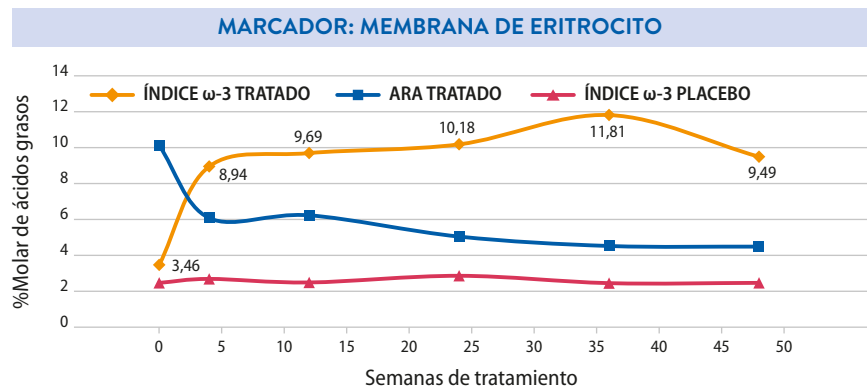
### A corto plazo<sup>4</sup>

Concentración de DHA dosis dependiente en membrana eritrocitaria tras 30 días de suplementación con dosis variables de Tridocosahexaenoína-AOX® vs Placebo en 5 grupos de voluntarios sanos. Hay reducción significativa del índice Omega-6/Omega-3 dosis-dependiente.



### A largo plazo<sup>5</sup>

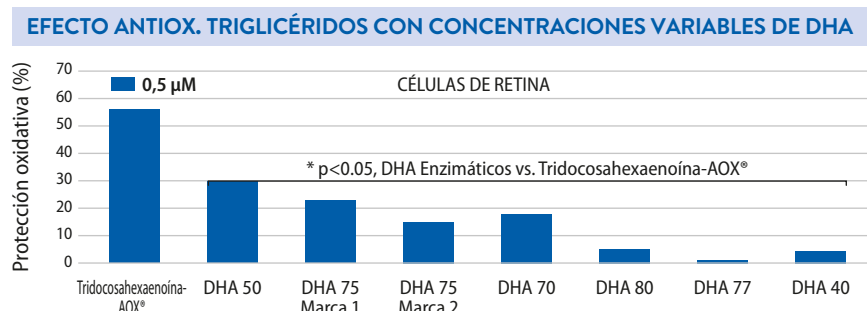
Estudio a doble ciego randomizado, Controlado con Placebo en 84 pacientes HIV+ suplementados con 4g/día de Tridocosahexaenoína-AOX® durante 1 año. Análisis de Poliinsaturados con Cromatografía de gases. Solamente la suplementación activa eleva significativamente la concentración del DHA en membrana de eritrocito y reduce los niveles de ARA.



## LA EFICACIA ANTIOXIDANTE NO ESTÁ RELACIONADA CON EL NIVEL DE CONCENTRACIÓN DEL DHA EN EL TRIGLICÉRIDO

La eficacia antioxidante está relacionada con la integridad de los 6 enlaces dobles en el DHA, y en la posición central (Sn-2) ocupada del triglicérido

La Tridocosahexaenoína-AOX® (DHA 70 enzimático) reduce en cerca de un 60% la formación de radicales libres tras la oxidación inducida en cultivo celular ARPE-19.<sup>3</sup> Hay diferencias significativas con el resto de los triglicéridos de síntesis enzimática de diferentes marcas, sea cual sea la concentración de DHA empleada.



Grupo consolidado "Transporte y Vehiculación de fármacos" (2009 SGR-367). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Barcelona. Prohibida la reproducción de gráficos © Reservados todos los derechos.



# ESTUDIOS DE PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE A NIVEL CLÍNICO

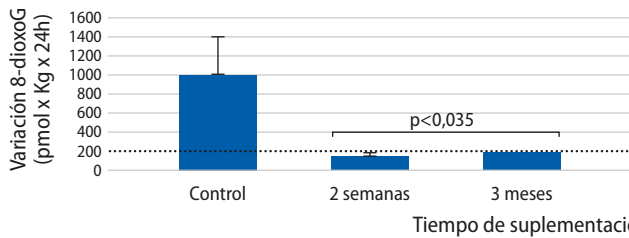
## Efecto antioxidante de la Tridocosahexaenoína-AOX®

### En el deporte<sup>4</sup>

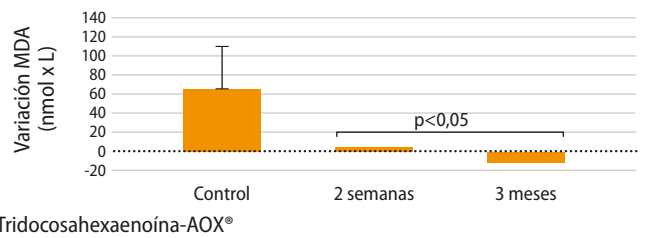
Protección frente al estrés oxidativo inducido mediante ejercicio intenso en carga de esfuerzo de 90 minutos, en (n=40) deportistas sanos. Se suplementa Tridocosahexaenoína-AOX® durante tres meses, en diseño cruzado y controlado con placebo. Hay diferencias significativas a las 2 semanas y a los 3 meses en el nivel de oxidación del ADN y de los lípidos plasmáticos en comparación con los niveles basales.



#### ADN OXIDADO EN ORINA 24 HORAS



#### PEROXIDACIÓN LÍPIDOS PLASMA

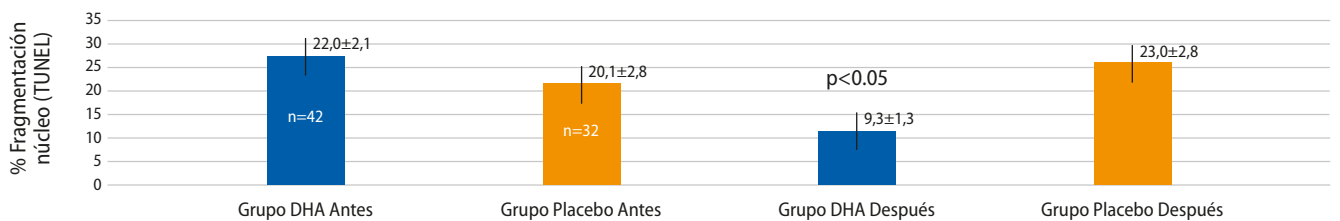


### En la fertilidad<sup>6</sup>

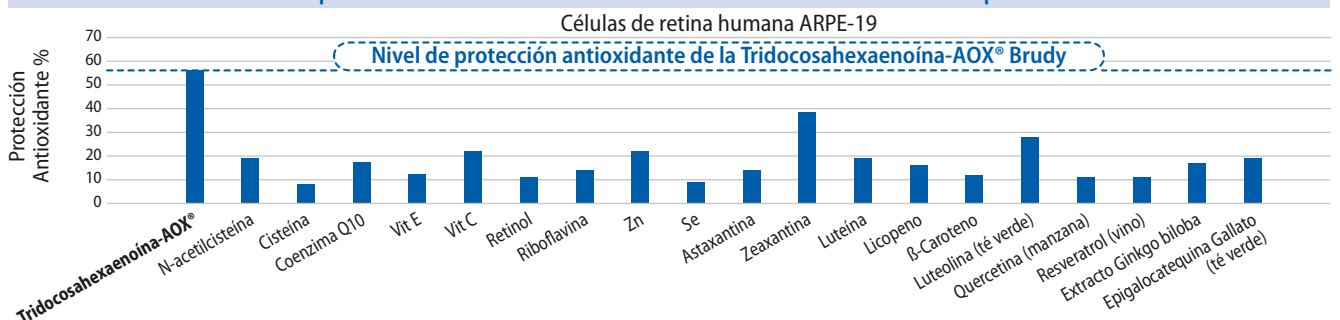
Efecto de la Tridocosahexaenoína-AOX® (n=42) (Brudy Plus 3 cápsulas/día: 1000mg/día) versus Placebo (n=32) administrados durante 10 semanas sobre la integridad del ADN espermático y la capacidad antioxidante del fluido seminal. Técnica del TUNEL con marcadores de fluorescencia. Hay diferencias significativas en el porcentaje de fragmentación oxidativa del ADN espermático a favor del grupo suplementado activamente.



#### FRAGMENTACIÓN ADN



#### ESTUDIOS DE PROTECCIÓN OXIDATIVA EN CULTIVO CELULAR ARPE-19 Comparando el efecto antioxidante del DHA con otros antioxidantes disponibles



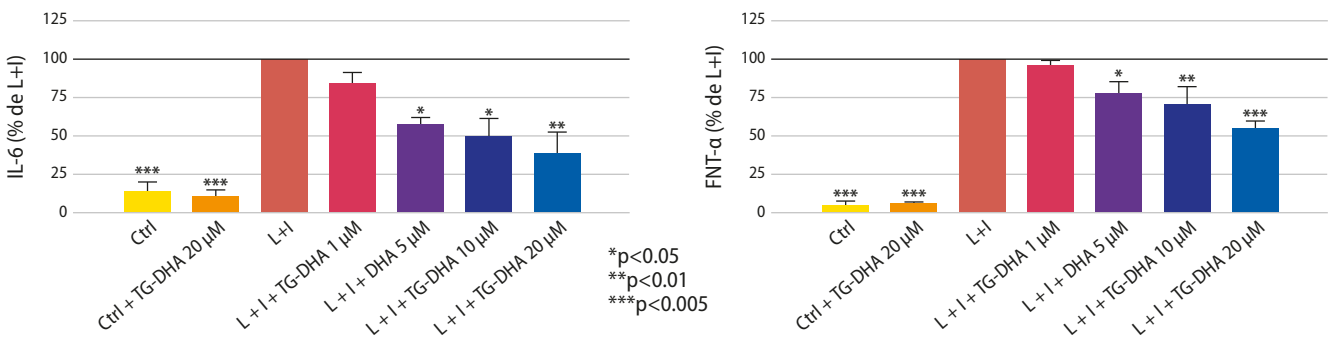
Grupo consolidado "Transporte y Vehiculación de fármacos" (2009 SGR-367). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Barcelona. Prohibida la reproducción de gráficos © Reservados todos los derechos.

# EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX®

El Glutati6n reduce el da1o oxidativo celular y es el principal actor en el control del proceso inflamatorio<sup>3,7-11</sup>

- 01** Estimula la sntesis de glutati6n intracelular, protector del da1o oxidativo.<sup>3</sup>
- 02** Bloquea la sntesis de Eicosanoides E2 proinflamatorios, y estimula los Eicosanoides E3 antiinflamatorios (necesario disminuir el consumo de carne y grasa animal)
- 03** Promueve la formaci6n de docosanoides: Protectina D1 y Resolvinas E1 y D1 derivadas del DHA y el EPA, que facilitan la resoluci6n de la inflamaci6n.
- 04** Inhibe la activaci6n del Factor Nuclear- $\kappa\beta$  bloqueando la sntesis de citoquinas pro-inflamatorias como: IL-6, FNT- $\alpha$  y IL-1 $\beta$

## EFECTO "IN VITRO" DE LA TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® A NIVEL DE CULTIVO CELULAR<sup>7</sup>



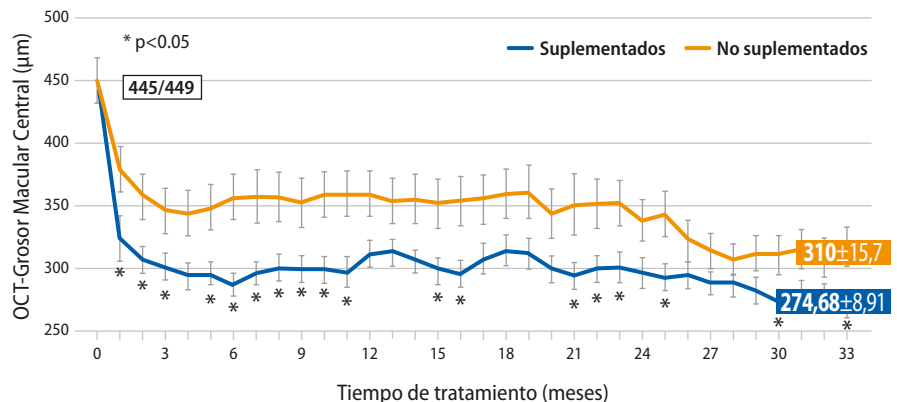
Efecto inhibitor de Tridocosahexaenoína-AOX® en la activaci6n del NF- $\kappa\beta$  en microglia BV2 activadas con Lipopolisacrido bacteriano + Interferon y (L+I). Reducci6n significativa, concentraci6n-dependiente, de la sntesis de citoquinas: IL-6 y FNT- $\alpha$ .

## Resultados a nivel clnico

Efecto antiinflamatorio-antiedematoso en mcula central en (n=61) pacientes afectados de Edema Macular Diabtico tratados con Ranibizumab intraviteo suplementados al 50% con Tridocosahexaenoína-AOX® durante 36 meses.

Hay diferencias significativas (\*p<0.05) sostenidas en el grosor macular medido con OCT a favor del grupo suplementado versus el grupo no suplementado.

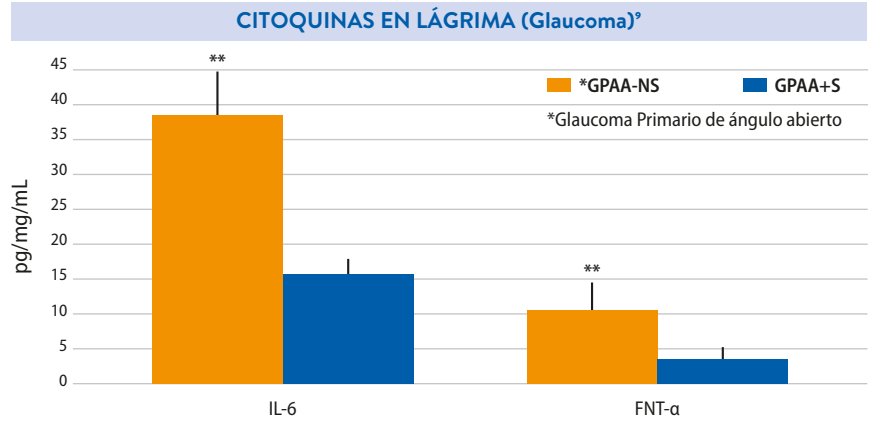
## EFECTO ANTIINFLAMATORIO A NIVEL DE MÍCULA CENTRAL<sup>11,22</sup>



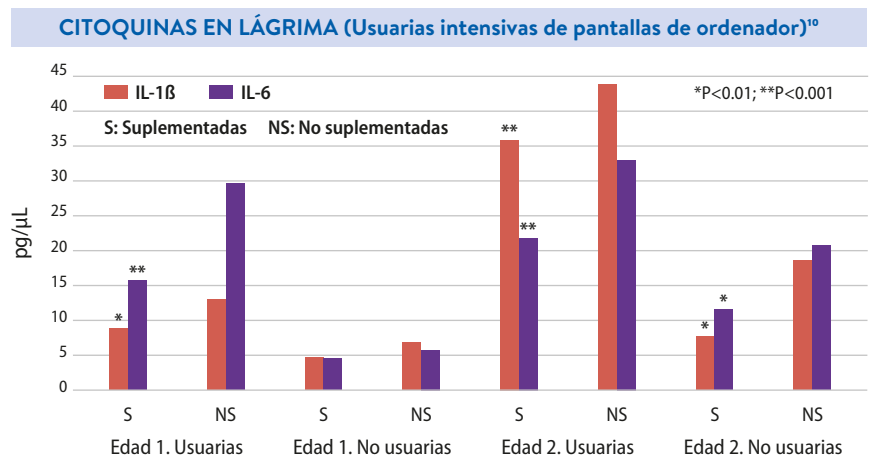


# EXPRESIÓN DE CITOQUINAS EN LA LÁGRIMA TRAS LA SUPLEMENTACIÓN<sup>8-10</sup>

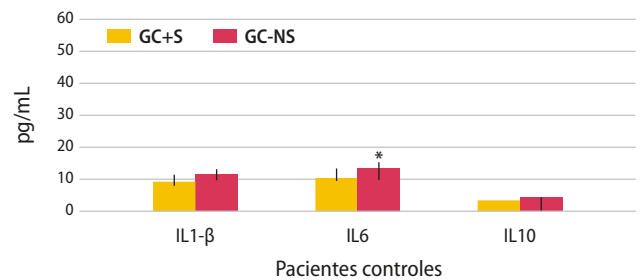
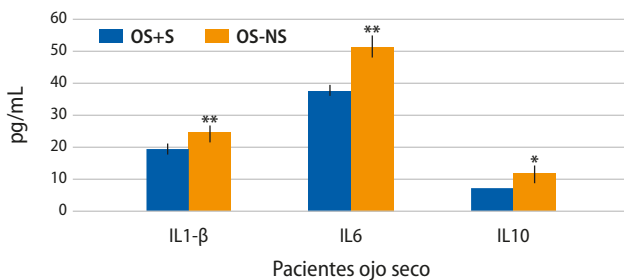
Efecto inhibitor en la síntesis de citoquinas lagrimales de (n=31) pacientes afectos de Glaucoma Crónico Primario usuarios de hipotensores tópicos. Suplementación aleatoria al 50% con Tridocosahexaenoína-AOX<sup>®</sup> durante 90 días. Hay diferencias significativas (\*\*p<0.001) en los niveles de IL-6 y FNT-α del grupo suplementado versus los del grupo no suplementado. Hay mejora significativa de todas las variables clínicas estudiadas.



Niveles de expresión de los marcadores inflamatorios (IL-6 e IL-1β) en lágrima de n=83 mujeres usuarias intensivas de pantallas de ordenador y de n=65 mujeres control no usuarias de ordenador, valoradas según rango de edad (Edad 1: 40-52 años; Edad 2: 53-65 años), aleatorizadas al 50% a recibir, o no, suplementación con Tridocosahexaenoína-AOX<sup>®</sup> durante 90 días. \*P<0.01; \*\*P<0.001. La suplementación activa influyó positivamente en la patología de la superficie ocular con una mejora evidente en los signos y síntomas clínicos relacionados con el uso de pantallas de ordenador.



## EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN ORAL SOBRE LA EXPRESIÓN DE CITOQUINAS EN LAS LÁGRIMAS°



Efecto inhibitor en la síntesis de citoquinas lagrimales en (n=30) pacientes afectos de sequedad ocular en grado moderado y en (n=36) controles sanos. Suplementación aleatoria al 50% con Tridocosahexaenoína-AOX<sup>®</sup> durante 90 días. Hay diferencias significativas (\*p<0.01, \*\*p<0.001) en los niveles de IL-1β, IL-6 e IL-10 en el grupo de ojo seco suplementados versus los que tienen ojo seco y no suplementados. Hay mejora significativa de todas las variables clínicas estudiadas.

# EXPRESIÓN DE LAS CITOQUINAS A NIVEL SISTÉMICO (SANGRE) TRAS LA SUPLEMENTACIÓN, Y NIVEL DE PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE<sup>20-22</sup>

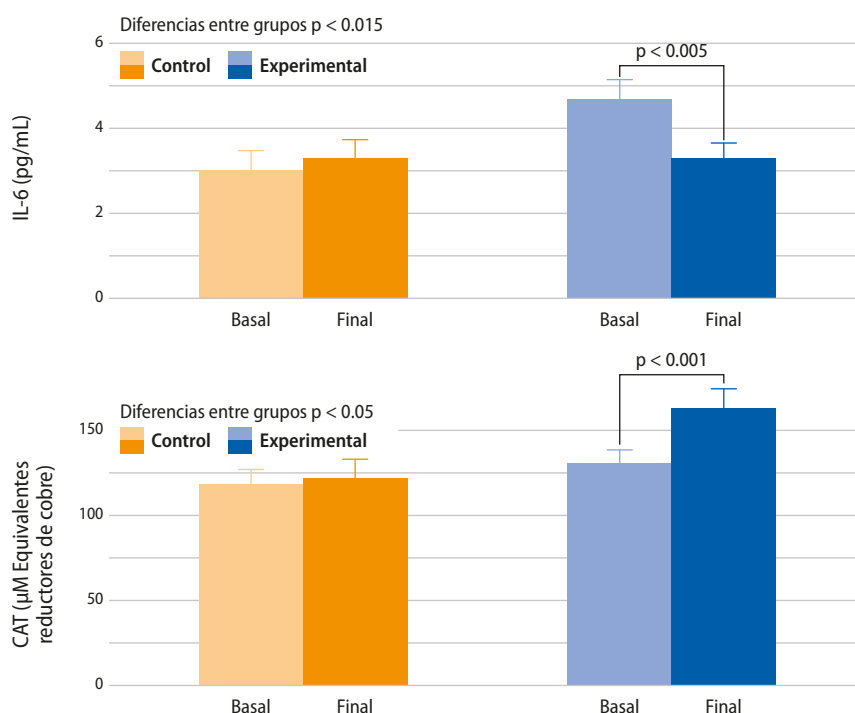
La Tridocosahexaenoína-AOX® demuestra un claro efecto inhibitor en la síntesis de la IL-6 a nivel sistémico, y una elevación de la Capacidad Antioxidante Total a corto, medio, y largo plazo, en pacientes afectados de Retinopatía diabética y Glaucoma Pseudoexfoliativo.

## A corto plazo: 90 días<sup>20</sup>

N=24 pacientes afectados de Retinopatía Diabética No Proliferativa. 50% de los mismos suplementados con 1000 mg/día de Tridocosahexaenoína-AOX® (BrudyRetina 3 cápsulas /día) durante 3 meses; grupo control sin suplementación.

Solamente hay reducción significativa de la IL-6 en el grupo suplementado, y con diferencias significativas entre ambos grupos. En el grupo control hay empeoramiento. Solamente hay elevación significativa de la capacidad antioxidante total plasmática en el grupo suplementado<sup>20</sup>.

IL6: interleuquina-6  
CAT: Capacidad antioxidante total

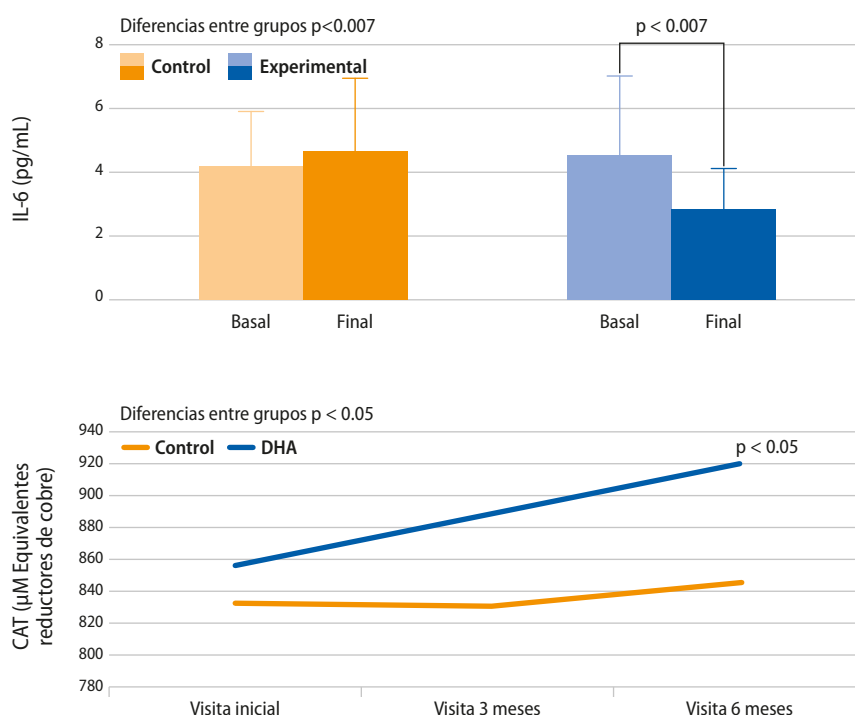


## A medio plazo: 6 meses<sup>21</sup>

N= 47 pacientes afectados de glaucoma pseudoexfoliativo. 50% de los pacientes suplementados con 1000 mg/día de Tridocosahexaenoína-AOX® (BrudyPio 3 cápsulas/día) durante 6 meses; grupo control sin suplementación.

Solamente hay reducción significativa de la IL-6 en el grupo suplementado, y con diferencias significativas entre ambos grupos. En el grupo control hay empeoramiento. Solamente hay elevación significativa de la capacidad antioxidante total plasmática en el grupo suplementado<sup>21</sup>.

IL6: interleuquina-6  
CAT: Capacidad antioxidante total

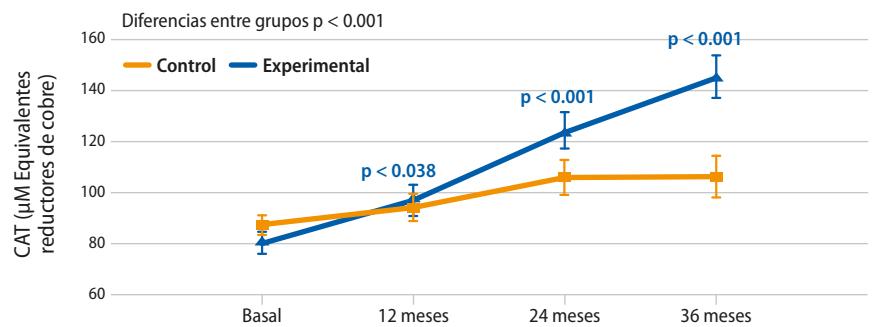
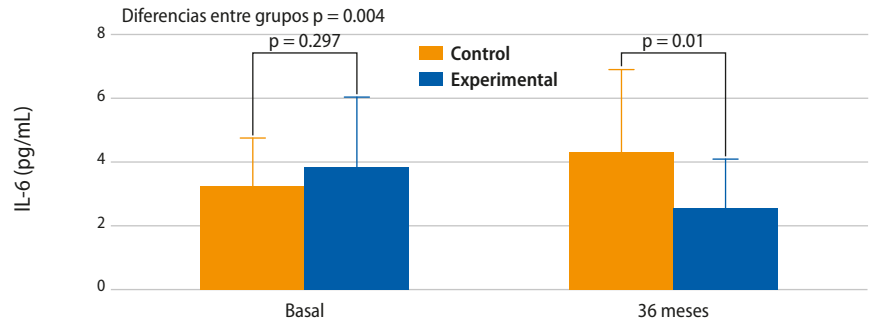


## A largo plazo: 3 años<sup>22</sup>

N=60 pacientes afectados de Edema Macular Diabético. 50% de los pacientes suplementados con 1000 mg/día de Tridocosaheptaenoína-AOX<sup>®</sup> (BrudyRetina 3 cápsulas/día) durante 36 meses; grupo control sin suplementación. Todos los pacientes tratados con Ranibizumab intravítreo.

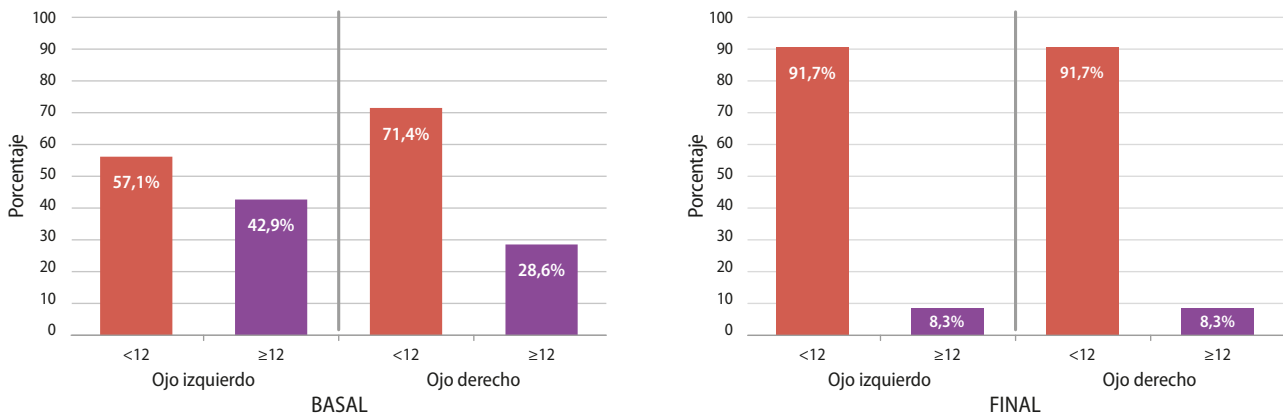
Solamente hay reducción significativa de la IL-6 en el grupo suplementado, y con diferencias significativas entre ambos grupos. En el grupo control hay empeoramiento. Solamente hay elevación significativa de la capacidad antioxidante total plasmática en el grupo suplementado<sup>22</sup>.

IL6: interleuquina-6  
CAT: Capacidad antioxidante total



## APLICACIÓN TÓPICA PALPEBRAL DE GEL-CREMA CON TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX<sup>®25</sup>

CUESTIONARIO CLDEQ DE 8 PREGUNTAS (índice  $>12$  indica riesgo de sufrir sequedad ocular)



Se evalúa el riesgo de sufrir sequedad ocular en N=30 voluntarios sanos usuarios de lentillas de contacto blandas tras aplicación repetida nocturna en piel del párpado durante 2 semanas. Puntuación  $>12$  identifica los portadores en riesgo. CLDQ= Contact Lens Dry Eye Questionnaire. Gel-Crema palpebral BrudyDerm Dry Eye, a base de Tridocosaheptaenoína-AOX<sup>®</sup>, ácido hialurónico y jugo de hoja de Aloe Vera. Se reduce el riesgo de sufrir ojo seco en ambos ojos.

# TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® EN EL OJO SECO<sup>8,10,12-16</sup>

## Experiencia clínica

### Estudios de intervención, controlados y aleatorizados<sup>8,10,12</sup>

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Pinazo-Duran, MD, et al; Clinical Int Aging 2013; 8:139-148	Efecto de la suplementación en ojo seco moderado y en los marcadores inflamatorios lagrimales	30 pacientes con ojo seco moderado y 36 control sanos, aleatorizados a suplementación o no, al 50% con 3 caps/día x 90 días	Schirmer B.U.T. OSDI: -64% Expresión Citoquinas: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10	<0.05 <0.05 <0.01 <0.001
Ribelles A, et al; BioMed Research Int 2015; 467039 Id 467039. doi: 10.1155/Epub 2015 Oct 18	Efecto de la suplementación en mujeres usuarias intensivas de ordenador, y en la expresión de citoquinas en lágrima	83 usuarias versus 65 no usuarias, 50% aleatorizadas a suplementación, o no con 3 caps/día x 90 días	Schirmer OSDI Volum. lágrima ( $\mu$ l) Expresión Citoquinas: IL-1 $\beta$ y IL-6	<0.0002 <0.05 +25% <0.001
Galbis-Estrada C, et al; Molecular Vision 2015; 21:555-567	Efecto de la suplementación en metabólica lagrimal del ojo seco leve y moderado	22 pacientes con OS leve y 33 con OS moderado y 33 controles sanos Suplementados con 3 caps/día x 90 días	Schirmer: Grupo leve Grupo moderado BUT: Grupo leve Grupo moderado OSDI Perfil metabólico OS vs GC Perfil metabólico antes vs después de la suplementación	<0.034 <0.039 <0.001 <0.000 <0.05 <0.05



Toma de muestra de lágrima refleja del menisco lagrimal con tubo capilar. Medición de Citoquinas mediante citometría de flujo con el Sistema multi-Plex (Luminex® R-200, Human Cytokine/Chemokine panel)

## Estudio prospectivo, de intervención, doble ciego controlado con placebo en Disfunción Glandular Meibomiana<sup>13,14</sup>

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Oleñik A, et al; Clinical Int Aging 2013; 8:1133-1138	Efectos de la suplementación en la Disfunción Glandular Meibomiana	60 pacientes con DGM, 50% aleatorizados a suplementación activa/placebo 3 caps/día x 90 días	Schirmer BUT OSDI Hiperemia borde P Expresión lipido Oxford	<0.01 <0.001 <0.001 <0.01 <0.01 NS
Oleñik A, et al; Clinical Ophthalmol 2014; 8:831-836	Efectos de la suplementación en la calidad de vida de pacientes con DGM. Cuestionario SF-36 Health Survey	60 pacientes con DGM, 50% aleatorizados a suplementación activa/placebo 3 caps/día x 90 días	Componente físico Componente Mental Placebo	<0.000 <0.0002 NS

## Estudios prospectivos, de intervención, abiertos<sup>15,16</sup>

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Oleñik A, and DECSG; Clinical Ophthalmol 2014:8 169-76	Eficacia y tolerabilidad digestiva en pacientes con ojo seco moderado	905 pacientes con OS moderado suplementados con 3 caps/día x 90 días	Mejora Síntomas promedio gotas/día Satisfecho+muy Satisfecho Mejora clínica evidente o + Síntomas molestos 24h Efectos Adversos GI: Ninguno Sí, Alguno Regurgita sabor pescado Náusea Vómito Diarrea	<0.001 <0.001 82,1% 87,8% -19,4% 80% 20% 13,5% 4,9% 0,3% 1,3%
Gatell-Tortajada J, et LDECSG; Clin Int Aging 2016; 11:571-578	Eficacia y tolerabilidad digestiva en pacientes con ojo seco moderado	1419 pacientes con OS moderado suplementados con 3 caps/día x 90 días	Mejora Síntomas individ Oxford BUT Schirmer Hiperemia conjuntival Satisfecho+muy Satisfecho Mejora clínica evidente o + Efectos Adversos GI: Ninguno Sí, Alguno Regurgita sabor pescado Náusea Vómito Diarrea	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 85,7% 91,6% 79,2% 20,8% 14,6% 4,6% 2,7% 0,4%

# TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® EN RETINOPATÍA DIABÉTICA<sup>11,20,22</sup>

## Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Elena Rodríguez González-Herrero, et al. Comunicación en el XXI Congreso de la SERV, Madrid 3 marzo, 2017. Enviado a Clinical Ophthalmology 2018	Suplementación con DHA en la retinopatía diabética no proliferativa. Estudio prospectivo controlado de la función macular mediante microperimetría	N=24 pacientes afectados de RDNP suplementados 50% (1000mg/día de Tridocosahexaenoína- AOX®; BrudyRetina 3 cápsulas /día) x 3 meses; grupo control sin suplementación	Cambios en AV Sensibilidad Macular Índice Integridad OCT Grosor Macula Cap. Antiox. Total DHA membranario NEI-VFQ25 IL-6 en sangre	NS <0.05 <0.05 NS <0.001 <0.05 <0,04 <0.005
Pinazo-Duran MD, et al. <i>Publicación Pendiente</i>	Efectos de la suplementación con Tridocosahexaenoína- AOX® más luteína versus luteína sin TG-DHA	30 voluntarios sanos suplementados al 50% con Luteína, o con Luteína + Tridocosahexaenoína- AOX®	DOPM	<i>Estudio ampliado y en curso</i>
María Lafuente, et al; Comunicación en el XXI Congreso de la SERV, Madrid 4 marzo, 2017 Enviado a Journal of Retina	Influencia de la Tridocosahexaenoína- AOX® en el Edema Macular Diabético. Resultados a 36 meses	N=61 pacientes con EMD suplementados al 50% (1000mg/día de Tridocosahexaenoína- AOX; BrudyRetina 3 cápsulas/día) x 36 meses; grupo control no suplementado. Todos tratados con Ranibizumab intravítreo	OCT Grosor macular meses: 1 a 11, 15 16, 21 a 23, 25, 30, 33, 34 MAVC % ganancia > 5 letras % ganancia > 10 letras % pérdidas > 5 letras % HbA1c Cap Antiox Total DHA en membrana IL-6 en sangre	<0.05 NS 77 vs 74 61 vs 45 0 <0.035 <0.001 <0.001 <0.004



# TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® EN EL GLAUCOMA<sup>9,17,21</sup>

## Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Galbis-Estrada C, et al; Clinical Int Aging 2013; 8:711-719	Efecto de la suplementación en Ojo seco por Glaucoma y sobre los marcadores de inflamación en lágrima	31 pacientes con Glaucoma+OS, 31 controles sanos, y 30 pacientes con OS sin glaucoma suplementados todos los grupos o no al 50% con 2 caps/día x 90 días	Schirmer BUT OSDI (-68%) Rosa Bengala AV Citoquinas en lágrima: IL-6 TNF-α	<0.002 <0.02 <0.05 NS NS <0.05 <0.001
Tellez-Vázquez J, and the DEIGSG; Clin Ophthalmol 2015; 10: 617-626	Efecto de la suplementación en Ojo seco por glaucoma en una serie grande de pacientes	1255 pacientes con Glaucoma Primario +OS suplementados con 3 caps/día x 90 días	Síntomas Hyperemia conjuntival Oxford BUT Schirmer PIO Frecuencia uso lágrima Satisfecho+muy Satisfecho Mejora clínica evidente o + Efectos Adversos GI: Ninguno Sí, Alguno Regurgita sabor pescado Náusea Diarrea Vómito	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 81,9% 87,7%  76,5% 23,5% 16,9% 4,7% 1,0% 0,3%
<i>Publicación Pendiente</i>	Tridocosahexaenoína-AOX® versus vitaminas, versus Citicolina, versus Tridocosahexaenoína-AOX® + Citicolina	N= 80 pacientes afectados de Glaucoma Crónico Primario randomizados en 4 brazos de suplementación con seguimiento a 6 meses	<i>Estudio en proceso de ejecución</i>	
Stéphanie Romeo Villadóniga, et al; Comunicación en Congreso Europeo de glaucoma 2018. <i>Publicación Pendiente</i>	Influencia del DHA en el Glaucoma Exfoliativo	N=47 pacientes con Glaucoma Exfoliativo suplementados al 50% (1000mg/día de Tridocosahexaenoína-AOX®; BrudyPio 3 cápsulas/día) x 6 meses; grupo control sin suplementación	MAVC Diámetros papilares PIO OD PIO OI OCT Grosor fibras DHA en membrana Índice n-6/n-3 Cap. Antiox. Total: IL-6 en sangre	NS NS <0.02 <0.007 NS <0.0001 <0.0005 <0.02 <0.006

## TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® EN EL ÁREA PALPEBRAL<sup>25</sup>

### Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Zanón-Moreno V et al; enviado a publicar al J Optometry	Efectos en la integridad de la piel palpebral y la superficie ocular tras la aplicación repetida nocturna del Gel-crema palpebral BRUDYDERM DRY EYE	Aplicación palpebral nocturna x 2 semanas en N=60 voluntarios, de los cuales n=30 son usuarios de lentes de contacto, y n=30 no usuarios	Hay mejora del CLDEQ-8 en ambos ojos Hay mejora del OSDI Hay mejora del T Schirmer Hay mejora del TBUT: OD OI Hay reducción en la expresión VEGF en lágrima Mejoras cosméticas	NS NS NS =0.008 =0.005 NS 54-86%

## TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® EN FERTILIDAD<sup>6,19,24</sup>

### Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Martinez-Soto JC, et al; Fertility & Sterility 2010; 94:S235-S236	Tridocosahexaenoína-AOX® en la integridad del ADN espermático (Fragmentación oxidativa del ADN)	46 pacientes suplementados 50% con placebo vs Tridocosahexaenoína-AOX® 1g/día x 10 semanas	Reducción en la fragmentación ADN Aumento Cap. Antioxidante fluido seminal	<0.01 <0.01
Popova A Yu, et al; Andrology & Genital Surgery 2015; 16(2): 51-55	Efecto de la suplementación en el % de fragmentación del AND espermático >15%	40 pacientes afectados de patozoospermia 20 suplementados con Tridocosahexaenoína-AOX® y 20 con terapia antiox estándar x 45 días	Reducción objetiva de la fragmentación ADN espermático (TUNEL) Grupo suplementados basal 25,8% / final 13,7% Diferencias intergrupos Grupo control basal 25,3% / final 19,8%	13,7% <0.05 19,8%
JC Martinez-Soto, et al; Syst Biol Reproductive Med 2016; 62 (6): 387-395.	Mejora en la capacidad antioxidante seminal y en la fragmentación oxidativa del ADN espermático. Doble ciego controlado con placebo	74 varones aleatorizados a suplementación con: n=32 Placebo n=42 Activo 1g/día x 10 semanas	Fragmentación ADN esperma con técnica TUNEL Capacidad Antiox en fluido seminal Presencia DHA en fluido seminal	<0.01 <0.01 <0.01

## TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® EN ÁREA DEPORTIVA<sup>4,18</sup>

### Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Guzman JF, et al; Journal of Sports Sci Med 2011;10:301-5	Tridocosahexaenoína-AOX® mejora el tiempo de reacción complejo en jugadoras de fútbol de élite players	24 jugadoras de fútbol de élite suplementadas al 50% con Placebo o Tridocosahexaenoína-AOX® 3,5g/día x 4 semanas	Tiempo de reacción complejo y eficiencia en la precisión. Hay mejora en la función neuromotora	<0.004 <0.003
Contreras CJ, Tesis Doctoral 2014, Universidad Católica Murcia	Efecto de la suplementación sobre la protección antiox. del ejercicio intenso	40 ciclistas jóvenes sanos con esfuerzo controlado. 2g x 3 meses	Oxidación ADN en orina a 2 semanas y 3 meses Peroxidación lípidos a 2 semanas y 3 meses	<0.05 <0,05
Antonio J Luque, et al; <i>Publicación pendiente</i>	Tridocosahexaenoína-AOX® versus Placebo en la respuesta inflamatoria y el daño muscular en Triatletas	N=35 Triatletas aleatorizados a suplementación con Tridocosahexaenoína-AOX® o Placebo x 12 semanas, con blanqueo de 30 días y cruce de tratamiento x 12 semanas más	<i>Estudio finalizado y en proceso de análisis de resultados</i>	

## TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® EN ESTUDIOS EXPERIMENTALES<sup>3,7</sup>

### Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Bogdanov P, et al; IOVS, ARVO Journals; May 2008, Vol.49, 5932	Influencia de la Tridocosahexaenoína-AOX® en la protección oxidativa del epitelio pigmentario de la retina humana (ARPE-19)	Influencia del TG-DHA en la síntesis de glutatión intracelular	La suplementación eleva significativamente la producción de glutatión intracelular, y la protección antioxidante del ADN celular	<0.05
Mancera P, et al; Nutrients 2017; 9: 681, doi:10.3390/nu9070681	Influencia de la Tridocosahexaenoína-AOX® en la activación de microglías y en la mejora de la encefalomiелitis inducida en el ratón	La incubación con TG-DHA inhibe la síntesis de las citoquinas en las microglías BV-2  Reduce los síntomas de encefalomiелitis en el ratón de forma concentración dependiente	<u>Células BV-2:</u> Niveles IL-6 Niveles FNT-α Nivel Nitritos  <u>Encefalomiелitis en el ratón:</u> Puntuación clínica Ganancia de peso	<0.05-0.001 <0.05-0.005 <0.005  <0.05 <0.01

## TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® EN DISLIPEMIAS<sup>5</sup>

### Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
Domingo P; Clinical Nutrition 2017 <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.032">http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.032</a>	Suplementación con Tridocosahexaenoína-AOX® en pacientes HIV activos con dislipemia; randomizado controlado a doble ciego contra placebo	N=84 pacientes HIV activos randomizados a TG-DHA (4,9g/día) o Placebo durante 48 semanas	<u>Reducción tasa de triglicéridos:</u> Semana 4 (44% vs 3%): Semana 12 (44% vs 3%): Semana 48:  Semana 4 Correlación con elevación del DHA	<0.0001  <0.05 <0.03  r =0.7110, < 0.0001

## TRIDOCOSAHEXAENOÍNA-AOX® EN OTRAS ÁREAS DE LA SALUD<sup>23</sup>

### Experiencia clínica

ESTUDIO ARTÍCULO	TÍTULO / TEMA	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	VALOR DE P
<i>Publicación Pendiente</i>	Tridocosahexaenoína-AOX® versus Placebo en la Esclerosis Lateral Amiotrófica	N=28 pacientes afectados de ELA randomizados a recibir Tridocosahexaenoína-AOX® 4,9 g/día o Placebo x 36 meses	<i>Estudio en proceso de ejecución</i>	
<i>Publicación Pendiente</i>	Efecto de la Tridocosahexaenoína-AOX® versus Placebo en la Leucemia Linfática Crónica	Estudio a doble ciego, controlado con placebo a largo plazo	<i>Estudio en proceso de ejecución</i>	
Rodríguez C, et al; <i>Publicación pendiente</i>	La suplementación con Tridocosahexaenoína-AOX® versus Placebo en niños afectados de Trastorno de Atención e Hiperactividad	N=98 niños afectados de TDAH en tratamiento con metilfenidato o sin, suplementados al 50% con activo (1 ó 2 g/día de TG-DHA según peso corporal) o placebo durante 6 meses (BRUDYNEN 1 ó 2 sobres/día)	<i>Estudio finalizado y en proceso de análisis de resultados</i>	

1. Reglamento CE Nº 1881/2006 (19 diciembre 2006) que fija el contenido máximo de contaminantes en alimentos y modificación Nº 1259/2011.
2. Linda M Arterburn, et al; Distribution, interconversion, and dose response of  $\omega$ -3 fatty acids in humans; *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1467S–76S.
3. Bogdanov P, et al; Docosahexaenoic acid improves endogen antioxidant defence in ARPE-19 cells; ARVO Congress 2008, Poster5932/A306, Thursday, May 01, 2008.
4. Carlos J Contreras; Modificación del daño oxidativo en un grupo de ciclistas tras consumir ácido docosahexaenoico a distintas dosis; Tesis Doctoral, Universidad Católica de Murcia, 2014.
5. Pere Domingo, et al; Effects of docosahexanoic acid on metabolic and fat parameters in HIV-infected patients on cART: A randomized, double-blind, placebo-controlled study; *Clinical Nutrition* 2017; Jun 8. pii: S0261-5614(17) 30214-5. doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.032. [Epub ahead of print].
6. Juan Carlos Martínez-Soto; Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation; *Syst Biol Reproductive Med* 2016, 62 (6): 387–395; <http://dx.doi.org/10.1080/19396368.2016.1246623>.
7. Pilar Mancera, et al; Natural Docosahexaenoic Acid in the Triglyceride Form Attenuates In Vitro Microglial Activation and Ameliorates Autoimmune Encephalomyelitis in Mice; *Nutrients* 2017, 9, 681; doi:10.3390/nu9070681.
8. M Dolores Pinazo-Durán; Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and  $\omega$ -3 essential fatty acids in the expression of inflammation and immune response mediators in tears from patients with dry eye disorders; *Clinical Int Aging* 2013; 8:139-148.
9. C. Galbis-Estrada; Patients undergoing long-term treatment with antihypertensive eye drops responded positively with respect to their ocular surface disorder to oral supplement with antioxidants and essential fatty acids; *Clin Int Aging* 2013;8:711-9.
10. Ribelles Alfredo, et al; Ocular Surface and Tear Film Changes in Older Women Working with Computers; *BioMed Research International* 2015; Article ID 467039.
11. María Lafuente, et al; Combined intravitreal ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) and antioxidants for Diabetic Macular Edema: 2-year randomized single-blind controlled trial results; Publication accepted in *J of Retina and Vitreous Diseases* 2016.
12. Carmen Galbis Estrada, et al; A metabolomic approach to dry eye disorders. The role of oral supplements with antioxidants and omega 3 fatty acids; *Molecular Vision* 2015; 21:555-567.
13. Andrea Oleñik, et al; A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction; *Clinical Int Aging* 2013; 8:1133-1138.
14. Andrea Oleñik, et al; Benefits of Omega-3 fatty acid dietary supplementation on health-related quality of life in patients with Meibomian Gland Dysfunction ;*Clinical Ophthalmol* 2014; 8:831-836.
15. Andrea Oleñik, et al; Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study; *Clinical Ophthalmology* 2014;8:831-6.
16. Jordi Gatell-Tortajada, et al; Oral supplementation with a nutraceutical formulation containing omega-3 fatty acids, vitamins, minerals, and antioxidants in a large series of patients with dry eye symptoms: results of a prospective study; *Clin Int Aging* 2016; 11:571-578.
17. Jesús Tellez-Vazquez, et al; Omega-3 fatty acid supplementation improves dry eye symptoms in patients with glaucoma: results of a prospective multicenter study; *Clin Ophthalmol* 2016; 10:617-626.
18. Guzman JF, et al; DHA- rich fish oil improves complex reaction time in female elite soccer players ;*Journal of Sports Sci Med* 2011;10:301-5.
19. Popova A Yu, et al, Experience in the use of docosahexaenoic acid (BrudyPlus) in patients with increased spenn DNA fragmentation index in Acad. V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; *Andrology & Genital Surgery* 2015; 16(2): 51-55.
20. Elena Rodríguez, et al; Supplementation with Docosahexaenoic Acid in Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Prospective Controlled Study of Macular Function by Fundus Microperimetry; Comunicación en el 21 Congreso de la SERV, Madrid 3 marzo, 2017. Enviada a publicar a *Clinical Ophthalmology*.
21. Stéphanie Romeo, et al; Efectividad de un suplemento alimenticio con triglicérido de DHA y antioxidantes en pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo; Comunicación en Congreso Europeo de Glaucoma a 2018; Publicación Pendiente.
22. María Lafuente, et al; Three-year outcomes in a randomized single-blind controlled trial of intravitreal ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid and antioxidants for diabetic macular edema; Comunicación en el 21 Congreso de la SERV, Madrid 4 marzo, 2017. Enviado a publicar al *Journal of Retina*.
23. Rodríguez C, et al; Efectos del Triglicérido de DHA en pacientes con trastornos por déficit de atención con o sin hiperactividad; estudio clínico randomizado, a doble ciego, controlado con placebo. Estudio finalizado en 2017 y analizando los resultados; Publicación pendiente.
24. Juan Carlos Martínez-Soto, et al; Effect of dietary DHA supplementation on sperm DNA integrity; *Fertility & Sterility* 2010; 94(4):S235-S236.
25. Zanón-Moreno V, Raga-Cervera J, Sanz-González S, Pinazo-Durán MD, Effects of the nocturnal application of a dermatologic gel-cream containing docosahexaenoic acid and hyaluronic acid on the palpebral and ocular surface integrity. Enviado a *J. Optometry* 2018.



BRUDYLAB C/ Ulises, 108, 2º C. 28043 Madrid  
 Venta en farmacias, en teléfono gratuito 900 12 12 50 y en [www.brudyshop.com](http://www.brudyshop.com)

Información exclusiva para profesionales de la salud



BRUDYLAB®