

Tridocosahexanoína-AOX®

BRUDYLAB FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS 2000-2022

TG>85% = BIODISPONIBILIDAD



DHA (>70%) y DHA
predomina en Sn-2
= EFICACIA

Estructura preservada =
ACTIVIDAD Y SEGURIDAD



ESPECIALISTAS EN NUTRICIÓN MÉDICA | BRUDYLAB®

El logro científico de BRUDYTECHNOLOGY 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 (Tridocosahexanoína-AOX®)**. En esta monografía, presentamos los fundamentos científicos que avalan la actividad de nuestra molécula patentada, la Tridocosahexanoína-AOX®, 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. Los logros tras 20 años de esfuerzo investigador son el resultado del trabajo conjunto realizado por Brudy y los investigadores que han participado en los estudios, y todo ello a favor de la salud humana.

BRUDYLAB

Abreviaturas

ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
AG:	Ácidos grasos
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
EDAH:	Escala de valoración del comportamiento en el TDAH
EPA:	Ácido Eicosapentaenoico
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FNT-α:	Factor de Necrosis Tumoral-α
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:	Malondialdehído
MUFA:	Ácidos grasos monoinsaturados
NF-κβ:	Factor Nuclear-κβ
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

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

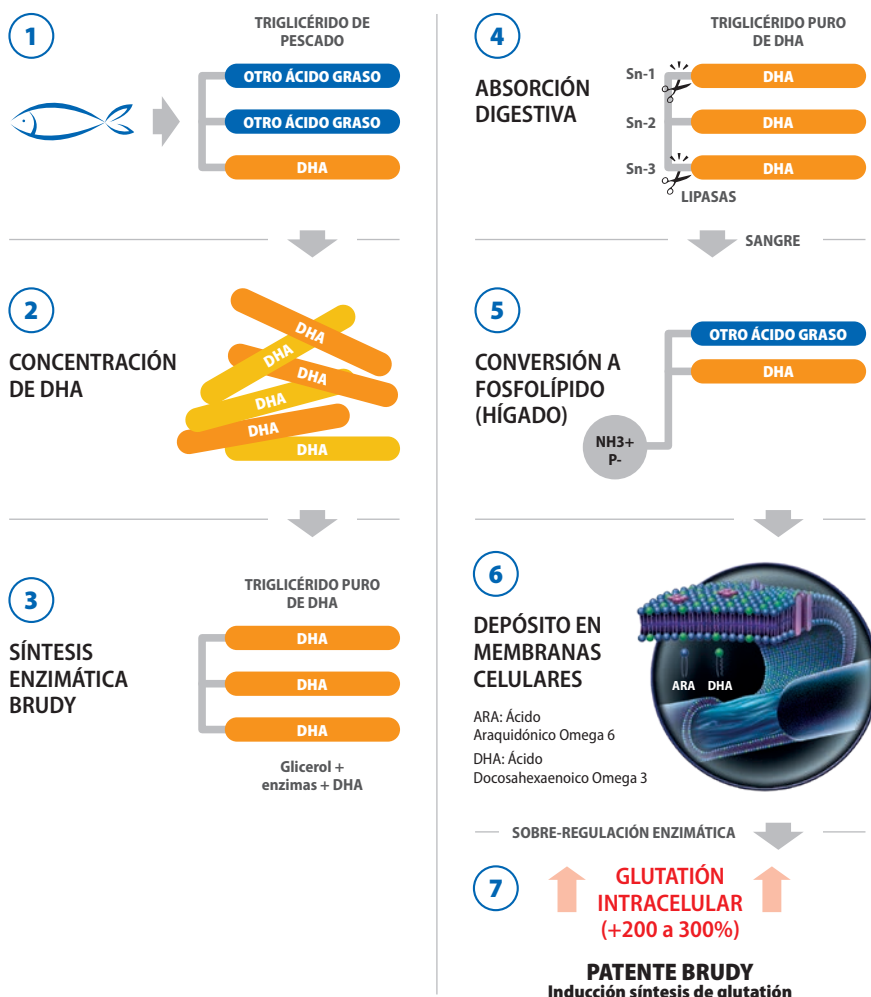
SÍNTESIS DE LA TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX®

Conocer la fisiología humana del DHA es fundamental

Proceso de síntesis de la Tridocosahexanoína-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. Se elimina por completo el etanol y se procede con la 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 la bicapa de una membrana celular.
7. **PATENTE BRUDY:** La mayor presencia de DHA en la membrana celular induce la síntesis del Glutación (GSH).



Control exhaustivo de los contaminantes ambientales, muy por debajo de los niveles máximos permitidos⁴⁰

Exhaustivo proceso de purificación mediante filtración, destilación y adsorción para eliminar los contaminantes ambientales, los metales pesados, las proteínas de pescado y los contaminantes microbianos. Cumplimiento de los estándares internacionales de calidad, del Codex Alimentario, de la GOED y la Farmacopea Europea. ALGATRIUM® sigue un proceso analítico exhaustivo para detectar más de 250 contaminantes ambientales.

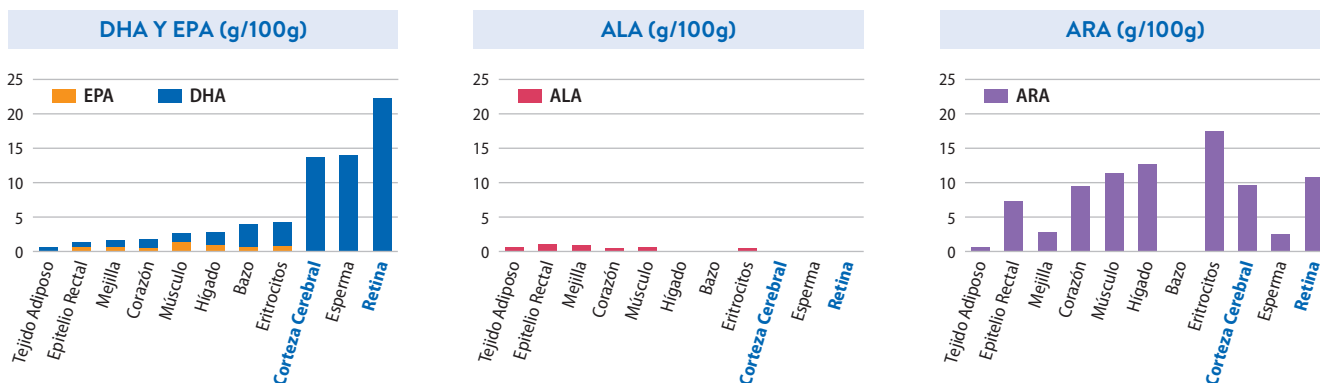
PBCs: Policlorobifenilos / GOED: Global Organization for EPA and DHA / PAH: Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos / ppm: Partes por millón

CONTAMINANTES	Niveles máximos permitidos		Lotes Brudy
	Legislación europea	GOED	Resultados
Pb	0,1 ppm	0,05 ppm	< 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	1,75 pg/g	< 0,4 pg/g
Dioxinas i PBCs similares	6 pg/g	3 pg/g	< 0,5 pg/g
PBCs	200 ng/g	90 ng/g	< 15 ng/g
PAH (Benzopireno)	2,0ppb		< 2,0 ppb

IMPORTANCIA DEL DHA PARA EL HUMANO

Fundamental para el desarrollo intelectual y visual del humano⁴¹

Concentración de ácidos grasos en tejido humano (g/100g de ácidos grasos totales)⁴¹ de adultos de EEUU, Canadá, Australia y Europa



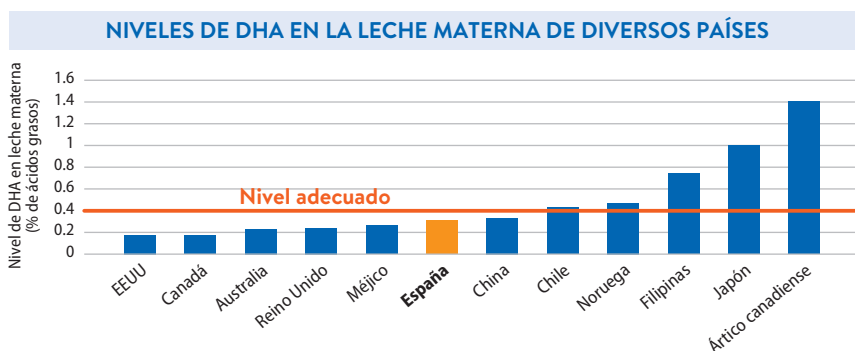
EPA: Ácido Eicosapentaenoico / DHA: Ácido Docosahexaenoico / ALA: Ácido Alfa-linolénico / ARA: Ácido Araquidónico

Contenido en DHA en leche de madres de origen diverso según su cultura dietética asociada al consumo de pescado

El nivel de DHA (g/100g de ácidos grasos) se considera:

- Óptimo: 0,8 a 1g
- Intermedio: 0,4 a 0,8g
- Subóptimo: <0,4g

Brenna J.T. et al. Am J Clin Nutr. 2007. 85:1457-64. Meta-análisis de 65 estudios; n= 2474 mujeres



Efectos saludables del DHA admitidos por la Comisión Europea⁴²

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).

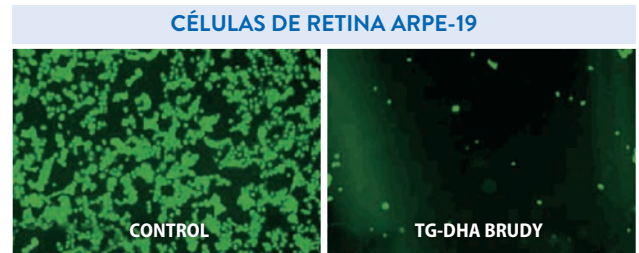
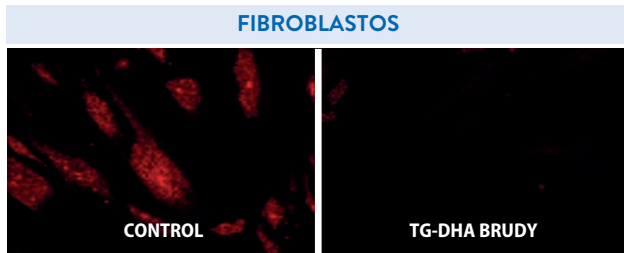
Consultas de reglamentación de la UE en: www.eur-lex.europa.eu (Búsqueda a partir del año y el número de reglamento citado en la columna derecha de la tabla)

NUESTRA PATENTE

Efecto antioxidante celular del Glutati3n³⁰

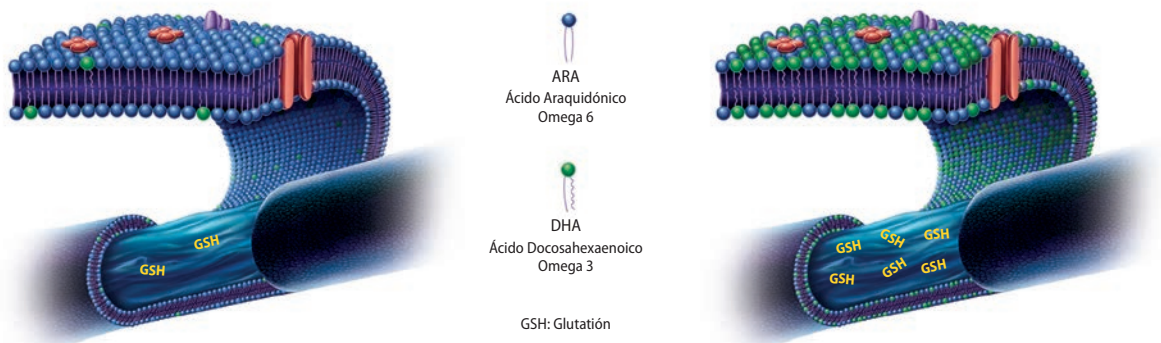
Cuando la membrana celular se ve altamente enriquecida con DHA, al ser este 3cido graso f3cilmente oxidable, debido a sus 6 dobles enlaces, la c3lula activa g3nicamente los mecanismos de s3ntesis intracelulares del Glutati3n (GSH) mediante sobre-regulaci3n enzim3tica. La concentraci3n de GSH crece en un

200 a 300% dentro del citoplasma. El GSH es la principal mol3cula antioxidante, dadora de electrones, en las c3lulas de mam3fero; un eliminador de los radicales libres oxigenados (ROX) y protector antioxidante del ADN, de los l3pidos, y de las prote3nas celulares.



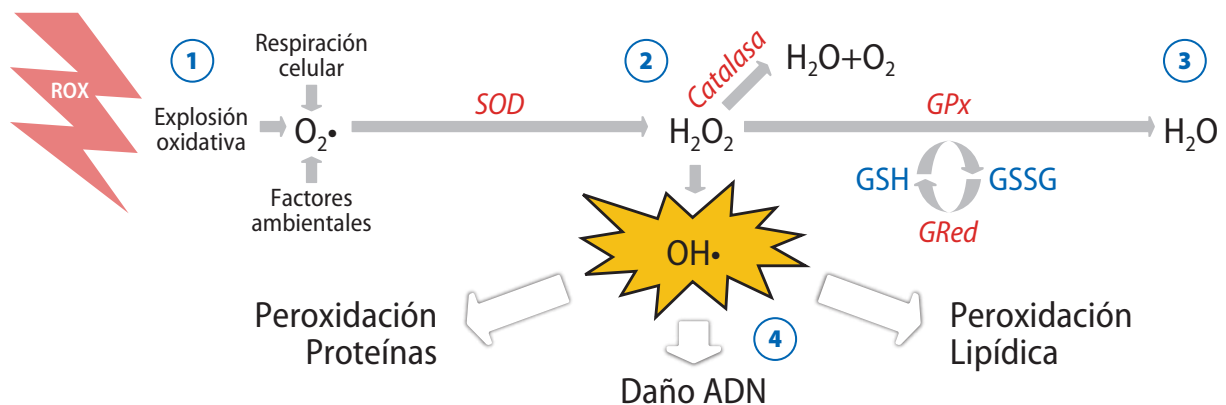
La presencia de ROX inducidos se reduce en un 50% en los cultivos celulares humanos cuando han sido pre-incubados en Tridocosahecano3na-AOX[®].

SECCI3N MEMBRANA NEURONAL



La c3lula queda blindada frente a cualquier exceso de oxidaci3n externa o interna en base a la mayor s3ntesis de Glutati3n, que es el responsable de neutralizar los ROX, mediante la cesi3n de sus electrones.

MECANISMOS ENZIM3TICOS DE ELIMINACI3N DE RADICALES LIBRES OXIGENADOS EN LA C3LULA



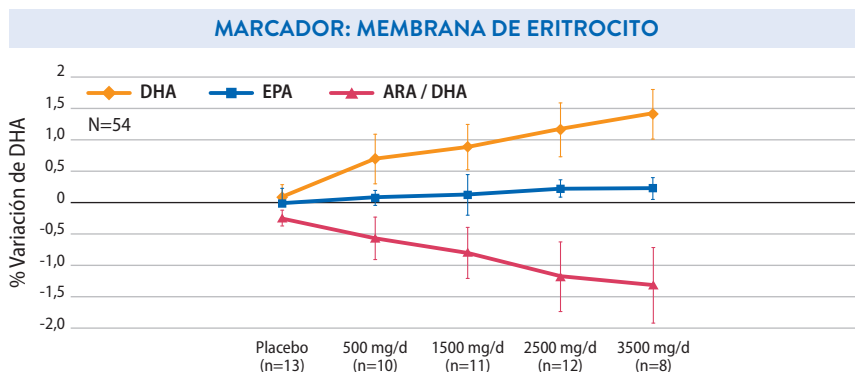
- (1) El an3n super3xido ($O_2^{\bullet-}$) es convertido en per3xido de hidr3geno (H_2O_2) por la Super3xido dismutasa. (2) Para evitar la formaci3n del radical hidroxilo ($OH^{\bullet}$), la Catalasa y la Glutati3n Peroxidasa convierten al per3xido en ox3geno molecular y agua ($H_2O + O_2$). (3) Para ello utilizan los electrones cedidos por el GSH, lo que (4) evita el daño oxidativo ejercido por el radical hidroxilo ($OH^{\bullet}$) sobre el ADN, los l3pidos y las prote3nas celulares.

ABSORCIÓN DIGESTIVA DE LA TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX®

Biodisponibilidad: Estudios de dosis-respuesta

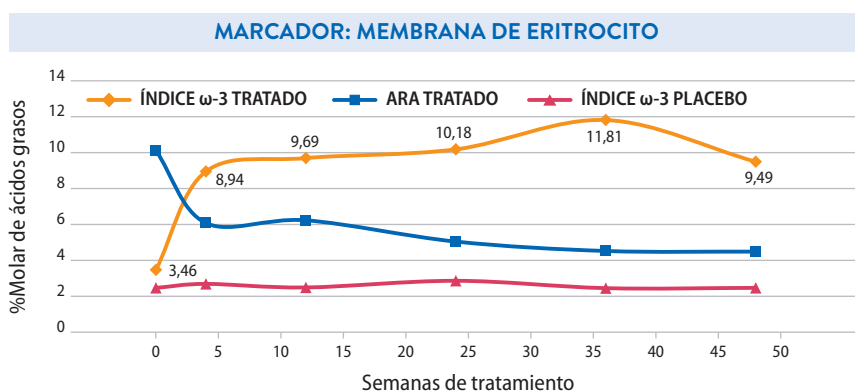
A corto plazo²⁵

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



A largo plazo²¹

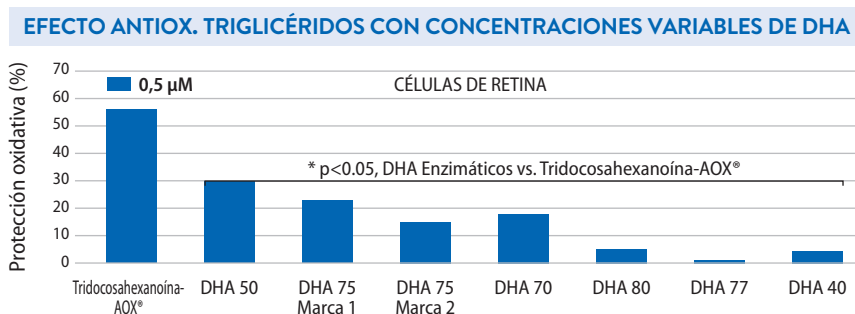
Estudio a doble ciego randomizado, Controlado con Placebo en 84 pacientes HIV+ suplementados con 4g/día de Tridocosahexanoína-AOX® durante 1 año. Análisis de Poliinsaturados con Cromatografía de gases. Solamente la suplementación activa eleva significativamente la concentración del DHA en membrana de 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 Tridocosahexanoína-AOX® (DHA 70 enzimático) reduce en cerca de un 60% la formación de radicales libres tras la oxidación inducida en cultivo celular ARPE-19.³ 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

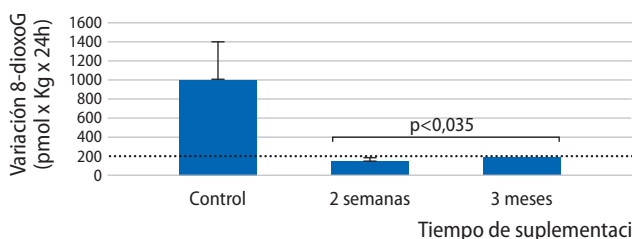
Inducción del efecto antioxidante a nivel clínico

En el ejercicio intenso asociado al deporte²⁵

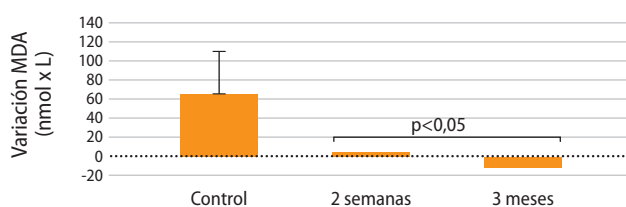
Protección frente al estrés oxidativo inducido mediante ejercicio intenso en carga de esfuerzo de 90 minutos, en (n=40) deportistas sanos. Se suplementa Tridocosahecanoína-AOX® durante tres meses, en diseño cruzado y controlado con placebo. Hay diferencias significativas a las 2 semanas y a los 3 meses en el nivel de oxidación del ADN (detectado en orina de 24 horas) y de los lípidos plasmáticos en comparación con los niveles basales.



ADN OXIDADO EN ORINA 24 HORAS

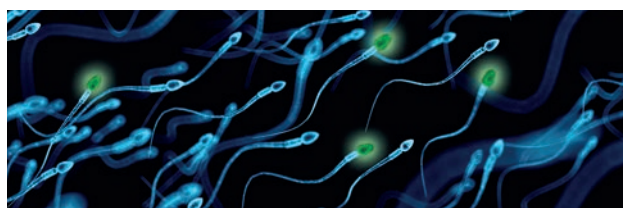


PEROXIDACIÓN LÍPIDOS PLASMA

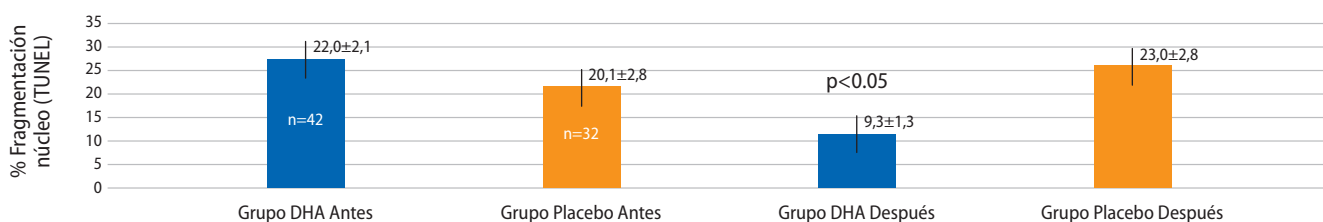


En la fertilidad¹⁸

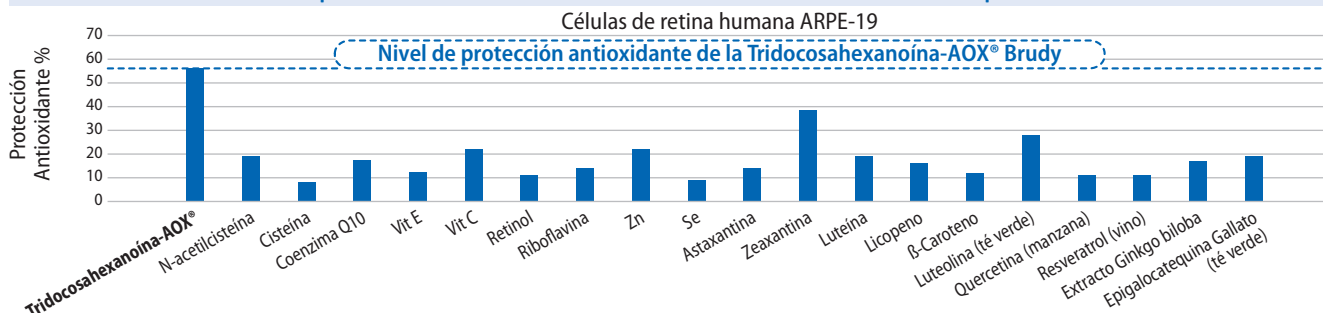
Efecto de la Tridocosahecanoína-AOX® (n=42) (Brudy Plus 3 cápsulas/día: 1000mg/día) versus Placebo (n=32) administrados durante 10 semanas sobre la integridad del ADN espermático y la capacidad antioxidante del fluido seminal. Técnica del TUNEL con marcadores de fluorescencia. Hay diferencias significativas 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.

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX®

El Glutathión reduce el daño oxidativo celular y es el principal actor en el control del proceso inflamatorio^{1,2,8,9,14,30,31}

01

Estimula la síntesis de glutatión intracelular, protector del daño oxidativo (Patente BRUDY)³⁰

02

Bloquea la síntesis de Eicosanoides E2 proinflamatorios, y estimula los Eicosanoides E3 antiinflamatorios (necesario disminuir el consumo de carne y grasa animal)

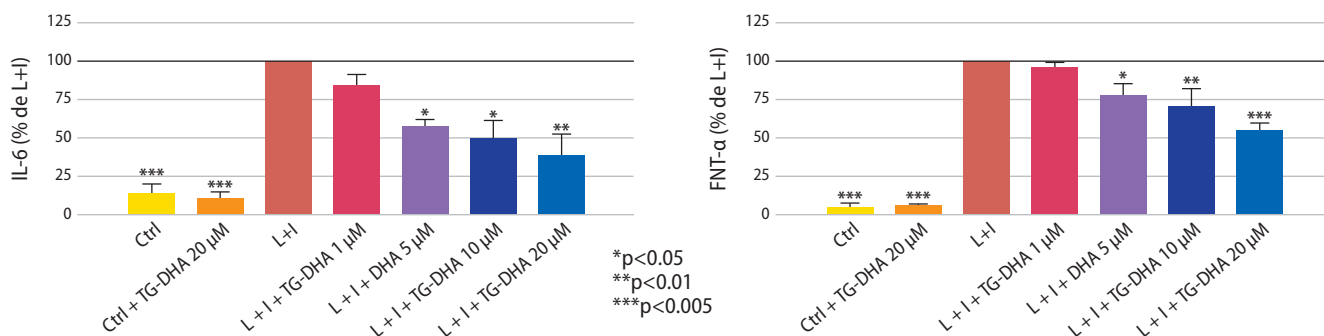
03

Inhibe la activación del Factor Nuclear- $\kappa\beta$ con lo que se reduce la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias como: IL-6, FNT- α y IL-1 β

04

Promueve la formación de docosanoides: Protectina D1 y Resolvinas E1 y D1 derivadas del DHA y el EPA, que facilitan la resolución de la inflamación.

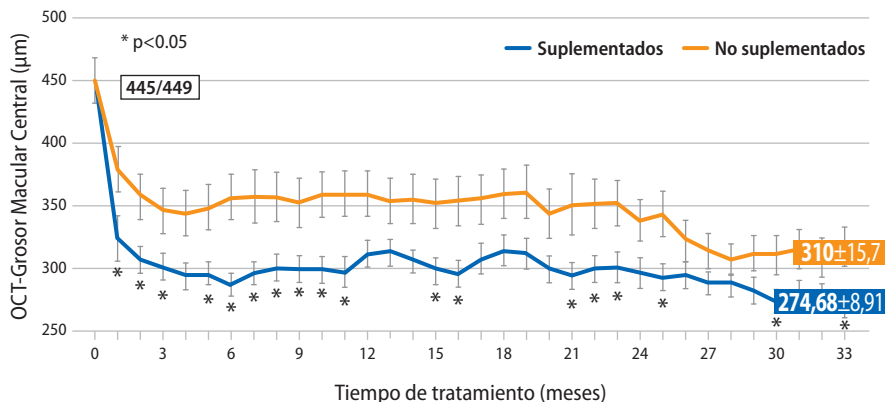
EFFECTO "IN VITRO" DE LA TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX® EN CULTIVO DE MICROGLIAS BV2³¹



Efecto inhibitor de Tridocosahehexanoína-AOX® en la activación del NF- $\kappa\beta$ en microglías BV2 activadas con Lipopolisacárido bacteriano + Interferon γ (L+I). Reducción significativa, concentración-dependiente, de la síntesis de citoquinas: IL-6 y FNT- α .

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO A NIVEL DE MÁCULA CENTRAL^{8,10}

Efecto antiinflamatorio-antiedematoso en mácula central en (n=61) pacientes afectados de Edema Macular Diabético tratados con Ranibizumab intravítreo, el 50% de ellos suplementados con 1g/día de Tridocosahehexanoína-AOX® durante 36 meses (BrudyRetina 3 caps/día). Hay diferencias significativas (*p<0.05) sostenidas en el grosor macular, medido con OCT, a favor del grupo suplementado versus el grupo no suplementado.

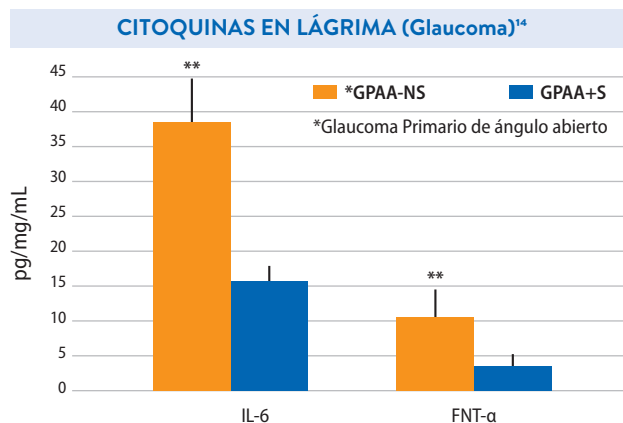


EXPRESIÓN DE CITOQUINAS EN LA LÁGRIMA TRAS LA SUPLEMENTACIÓN^{1,2,14}

Efecto inhibitor en la síntesis de citoquinas lagrimales de (n=31) pacientes afectados de Glaucoma Crónico Primario usuarios de hipotensores tópicos. Suplementación aleatoria al 50% con Tridocosahexanoína-AOX® durante 90 días (BrudySec 3 caps/día). Hay diferencias significativas (**p<0.001) en los niveles de IL-6 y FNT-alfa del grupo suplementado versus los del grupo no suplementado. Hay mejora significativa (p<0.05) de todas las variables clínicas estudiadas: BUT, Schirmer, OSDI.

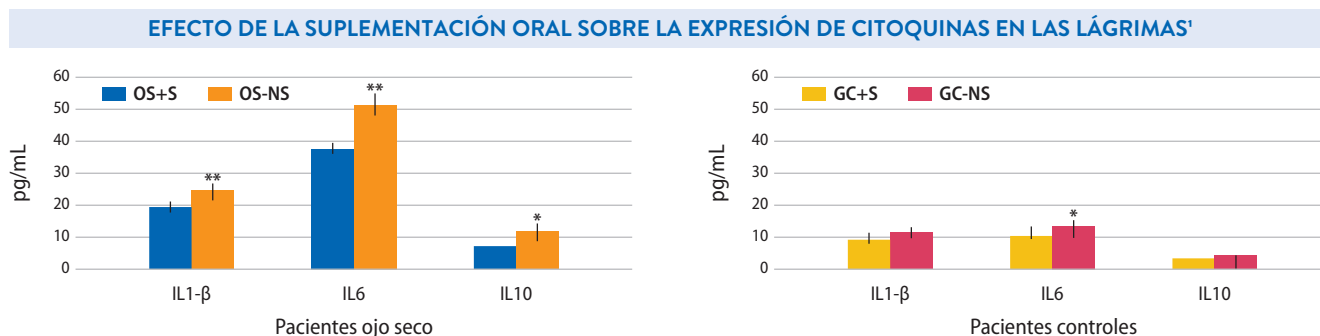
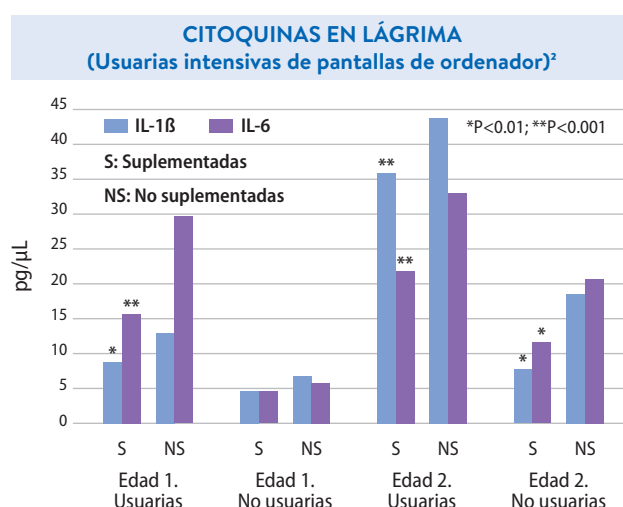


Toma de muestra de lágrima refleja del menisco lagrimal con tubo capilar. Medición de Citoquinas mediante citometría de flujo con el Sistema multi-Plex (Luminex® R-200, Human Cytokine/Chemokine panel)



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 Tridocosahexanoína-AOX® durante 90 días (BrudySec 3 caps/día). *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 (p<0.05) relacionados con el uso de pantallas de ordenador: BUT, Schirmer, OSDI.



Efecto inhibitor en la síntesis de citoquinas lagrimales en (n=30) pacientes afectados de sequedad ocular en grado moderado y en (n=36) controles sanos. Suplementación aleatoria al 50% con Tridocosahexanoína-AOX® durante 90 días (BrudySec 2 caps/día). 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 (p<0.005): BUT, Schirmer, OSDI.

EXPRESIÓN DE LAS CITOQUINAS A NIVEL SISTÉMICO (SANGRE) TRAS LA SUPLEMENTACIÓN, Y NIVEL DE PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE^{9,10,15}

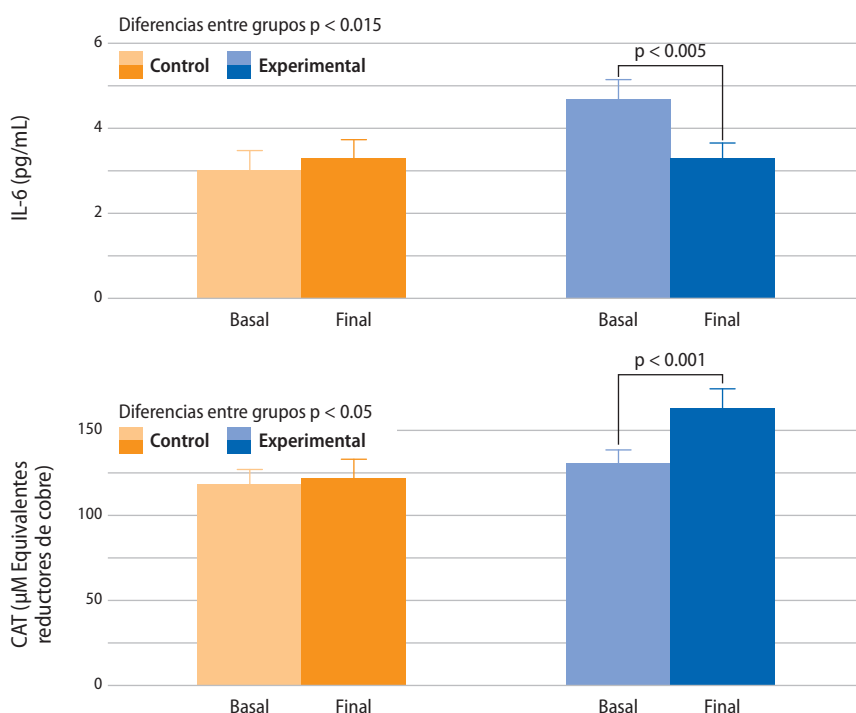
La Tridocosahexanoína-AOX® demuestra un claro efecto inhibitor en la síntesis de la IL-6 a nivel sistémico, y una elevación de la Capacidad Antioxidante Total a corto, medio, y largo plazo, en pacientes afectos de Retinopatía diabética y Glaucoma Pseudoexfoliativo.

A corto plazo: 90 días⁹

N=24 pacientes afectos de Retinopatía Diabética No Proliferativa. 50% de los mismos suplementados con 1000 mg/día de Tridocosahexanoína-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.

IL6: interleuquina-6
CAT: Capacidad antioxidante total

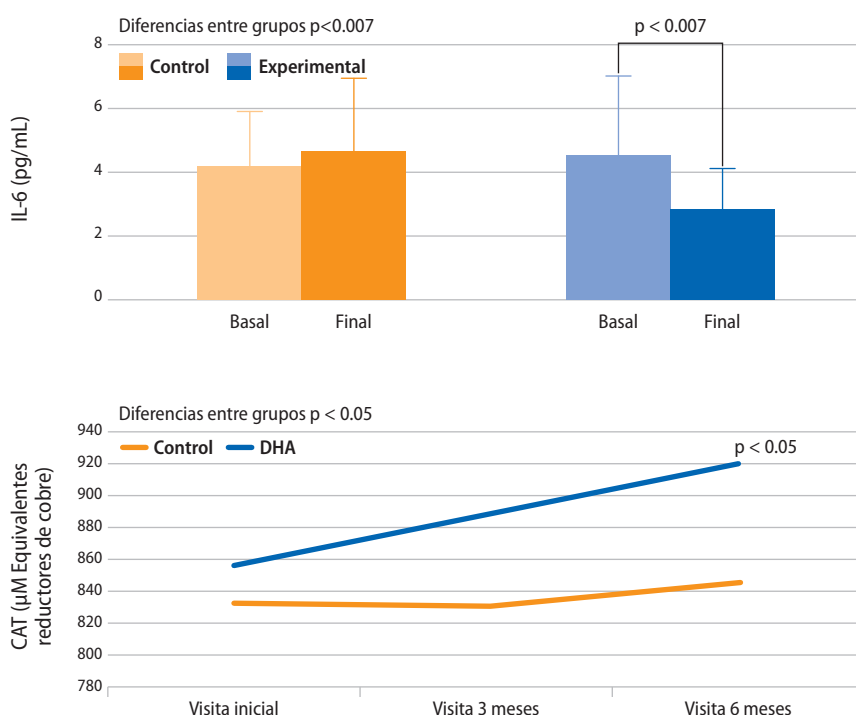


A medio plazo: 6 meses¹⁵

N= 47 pacientes afectos de glaucoma pseudoexfoliativo. 50% de los pacientes suplementados con 1000 mg/día de Tridocosahexanoína-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.

IL6: interleuquina-6
CAT: Capacidad antioxidante total

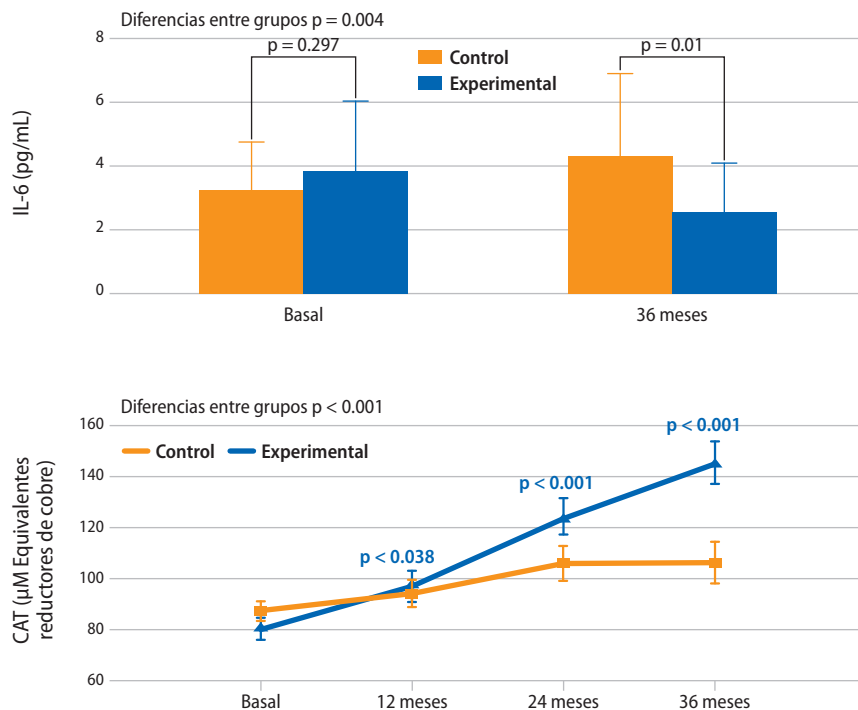


A largo plazo: 3 años¹⁰

N=60 pacientes afectados de Edema Macular Diabético. 50% de los pacientes suplementados con 1000 mg/día de Tridocosahexanoína-AOX® (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 a 12, 24 y 36 meses en el grupo suplementado.

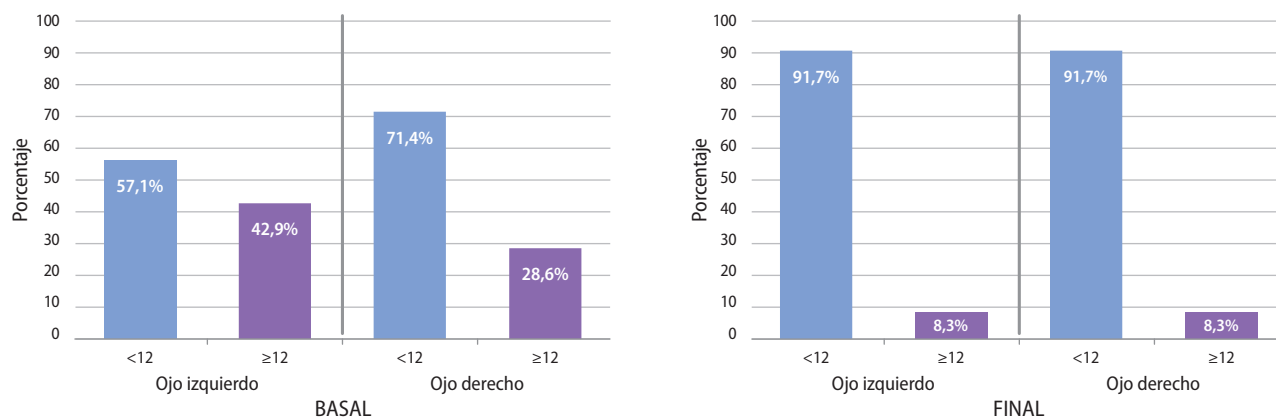
IL6: interleuquina-6
CAT: Capacidad antioxidante total



APLICACIÓN TÓPICA PALPEBRAL DE GEL-CREMA CON TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX®¹⁷

Estudio en voluntarios sanos (N=60) en usuarios de lentillas (n=30) y no usuarios (n=30) tras 2 semanas de realizar 1 aplicación nocturna repetida en la piel del párpado.

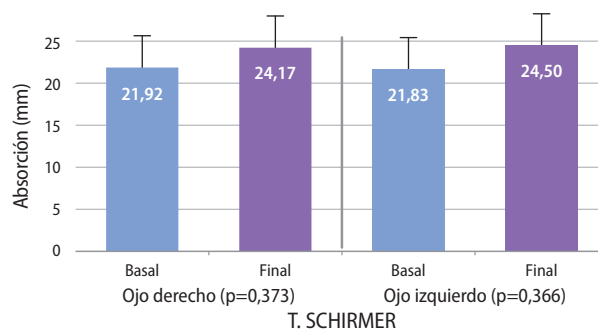
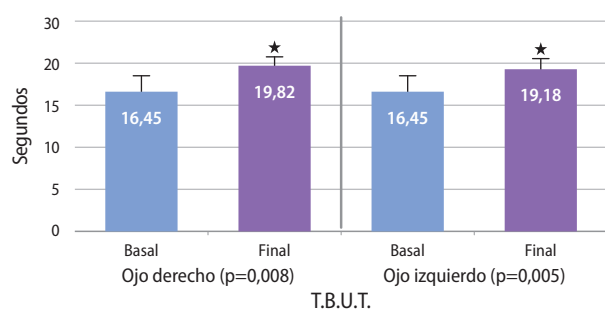
CUESTIONARIO CLDEQ DE 8 PREGUNTAS (índice >12 indica riesgo de sufrir sequedad ocular)



Resultados antes y después de la aplicación repetida en usuarios de lentillas (n=30). Se aprecia una reducción en el riesgo de sufrir ojo seco en ambos ojos.

APLICACIÓN TÓPICA PALPEBRAL DE GEL-CREMA CON TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX®¹⁷

TIEMPO DE ROTURA LAGRIMAL (T.B.U.T.) Y TEST DE SCHIRMER²⁵ (Calidad / Cantidad lágrima)



Resultados iniciales y finales en N=30 usuarios de lentillas de contacto tras aplicación nocturna en piel del párpado derecho durante 2 semanas. Se aprecia un significativo alargamiento del BUT, y una clara mejora del Test de Schirmer a nivel bilateral.

Evaluación de casos clínicos reales en pacientes afectados de glaucoma

(Dra. Patricia Bayo Calduch, Hospital Clínico Universitario de Valencia)

Pacientes con dermatitis de contacto palpebral por agresión química debida al uso crónico de antiglaucomatosos tópicos. Efecto obtenido tras 2 aplicaciones al día (mañana y noche) de gel-crema con TG-DHA, Ácido Hialurónico y Aloe vera, durante 4 semanas.

Se practica una encuesta de valoración inicial sobre cómo percibe los efectos secundarios de su tratamiento antiglaucoma,

que se repite al finalizar el seguimiento, a puntuar entre 0 (nivel mínimo) y 5 (nivel máximo):

1. En cuanto a molestias percibidas de sequedad ocular?
2. En cuanto a los cambios percibidos en la piel de los párpados?
3. En cuanto a frecuencia en el uso de lágrimas artificiales?
4. En cuanto a cambios percibidos en su aspecto físico?
5. En cuanto a cambios percibidos en su calidad de vida?

CASO CLÍNICO 2

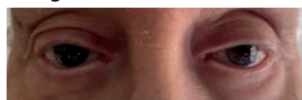
J. F. M. Varón de 81 años.

En tratamiento con Brinzolamida / Timolol OD, Brimonidina / Timolol OI y Tafluprost AO desde 2011. En 2012 se añade Brinzolamida. En 2014 se suspende todo el tratamiento tópico porque es intervenido de glaucoma. En 2015 se reinicia el tratamiento con Brinzolamida / Timolol. En 2018 se sustituye Brinzolamida / Timolol por Brinzolamida / Tartrato de Brimonidina. 6 meses después se revierte el cambio y continua con Brinzolamida / Timolol hasta el momento.

Fotografía inicial



Fotografía final



Encuesta de valoración inicial:

Pregunta 1: 0 1 2 3 ④ 5
 Pregunta 2: 0 ① 2 3 4 5
 Pregunta 3: 0 ① 2 3 4 5
 Pregunta 4: 0 1 ② 3 4 5
 Pregunta 5: 0 ① 2 3 4 5

Encuesta de valoración final:

Pregunta 1: 0 1 ② 3 4 5
 Pregunta 2: 0 ① 2 3 4 5
 Pregunta 3: ① 1 2 3 4 5
 Pregunta 4: 0 ① 2 3 4 5
 Pregunta 5: 0 ① 2 3 4 5

Conclusión del Explorador:

La mejoría del eccema periorcular es espectacular. El paciente presenta una dermatitis de contacto que ha mejorado mucho tras usar Brudyderm, por lo que está muy contento.

CASO CLÍNICO 6

J. J. C. T. Varón de 53 años.

En tratamiento con Bimatoprost / Timolol maleato y Tartrato de Brimonidina desde 2017.

Fotografía inicial



Fotografía final



Encuesta de valoración inicial:

Pregunta 1: 0 1 2 ③ 4 5
 Pregunta 2: 0 1 2 3 4 ⑤
 Pregunta 3: 0 1 2 ③ 4 5
 Pregunta 4: 0 1 2 3 4 ⑤
 Pregunta 5: 0 1 2 3 ④ 5

Encuesta de valoración final:

Pregunta 1: 0 1 ② 3 4 5
 Pregunta 2: 0 1 ② 3 4 5
 Pregunta 3: 0 1 ② 3 4 5
 Pregunta 4: 0 ① 2 3 4 5
 Pregunta 5: 0 1 ② 3 4 5

Conclusión del Explorador:

Sospecho alergia a Brinzolamida, pendiente de pruebas de alergia. Mejoría espectacular de la dermatitis de contacto.

EFFECTO DE LA TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX® EN LA PIO Y EN LA PEROXIDACIÓN DE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS¹⁵

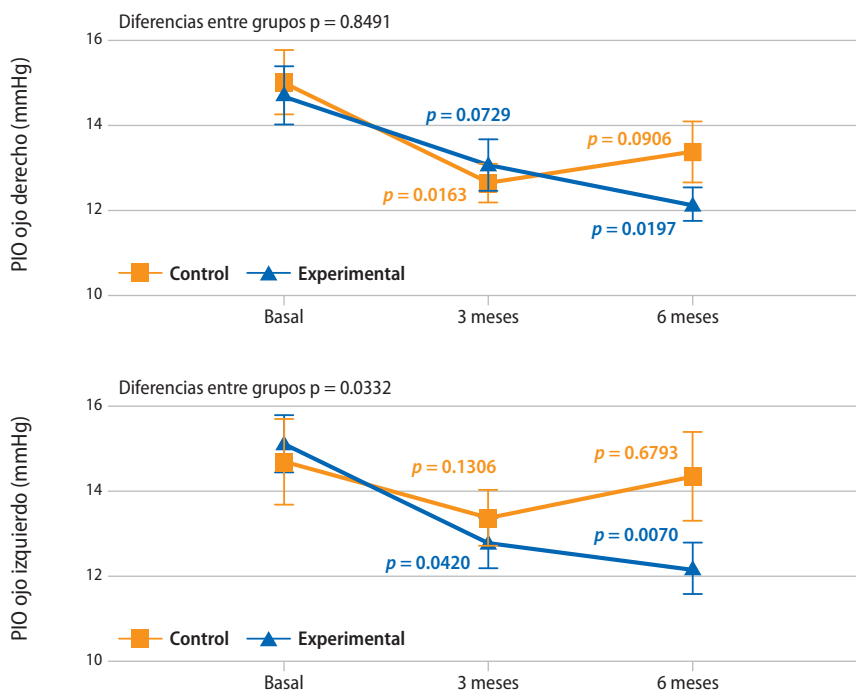
N= 47 Pacientes afectados de glaucoma pseudoexfoliativo aleatorizados al 50% a recibir, y a no recibir 1000 mg/día de Tridocosahexanoína-AOX® (BrudyPio 3 caps/día) durante 6 meses.

Partiendo ambos grupos de una PIO controlada (15 mmHg aprox), el grupo DHA obtiene una reducción adicional de la PIO significativa en ambos ojos después de 6 meses (OD: $p < 0.02$; OI: $p < 0.007$).

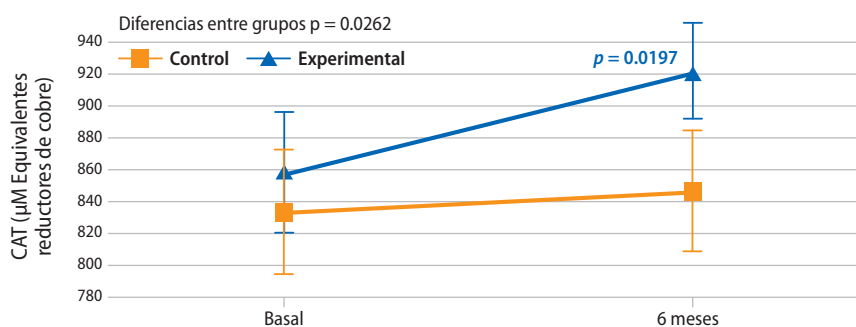
También se observa una elevación significativa ($P < 0.02$) de la Capacidad Antioxidante Total (CAT).

Así como una reducción significativa ($P < 0.001$) en los niveles de peroxidación lipídica plasmática (MDA), únicamente en el grupo suplementado con DHA.

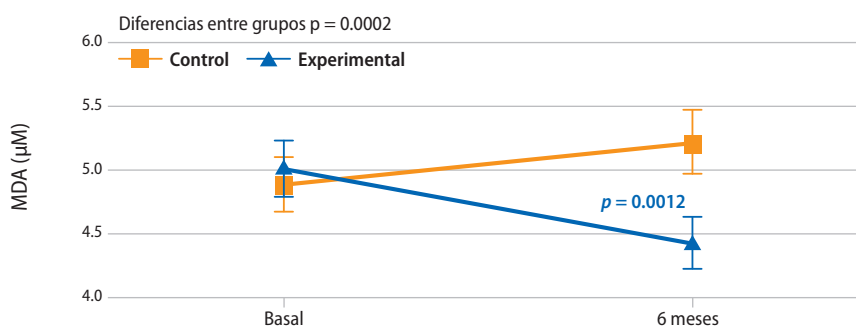
CAMBIOS EN LOS VALORES DE LA PIO



CAMBIOS EN LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL



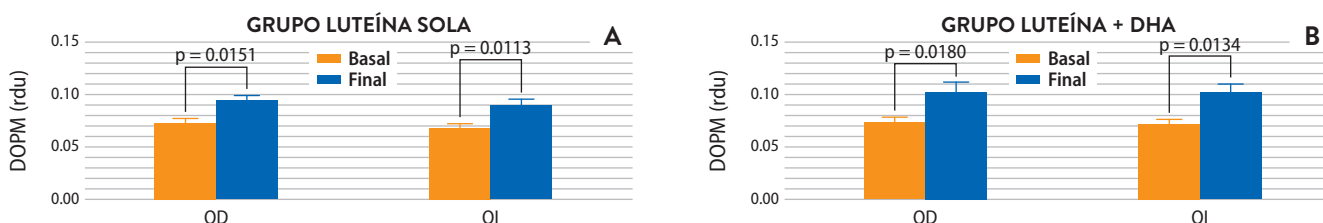
CAMBIOS EN LOS NIVELES DE PEROXIDACIÓN LIPÍDICA PLASMÁTICA



EFFECTOS DE LA TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX® SOBRE LA DENSIDAD ÓPTICA DEL PIGMENTO MACULAR¹¹

Estudio prospectivo, de intervención en 100 voluntarios sanos suplementados durante 3 meses con 6mg/día de luteína + vitaminas y minerales (Grupo-LT), o con 6mg/día de luteína + vitaminas y minerales + 700mg de triglicérido de DHA (grupo-LT/DHA) (BrudyRetina 2 cápsulas al día). Se evalúan los cambios en la Densidad Óptica del Pigmento Macular (retinógrafo Visucam), de la luteína plasmática y del DHA en membrana eritrocitaria.

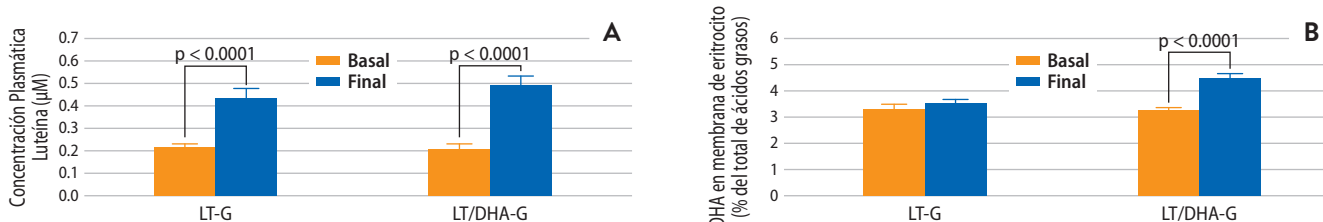
CAMBIOS EN LA DENSIDAD ÓPTICA DEL PIGMENTO MACULAR (DOPM)



DOPM: densidad óptica del pigmento macular; RDU: unidades de densitometría relativa; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; LT-G: grupo luteína; LT/DHA-G: grupo LT/DHA.

A los 3 meses hay mejora significativa de la DOPM con ambas formulaciones, (A y B) pero con diferencia significativa ($p < 0.05$) a favor del G-LT/DHA (B).

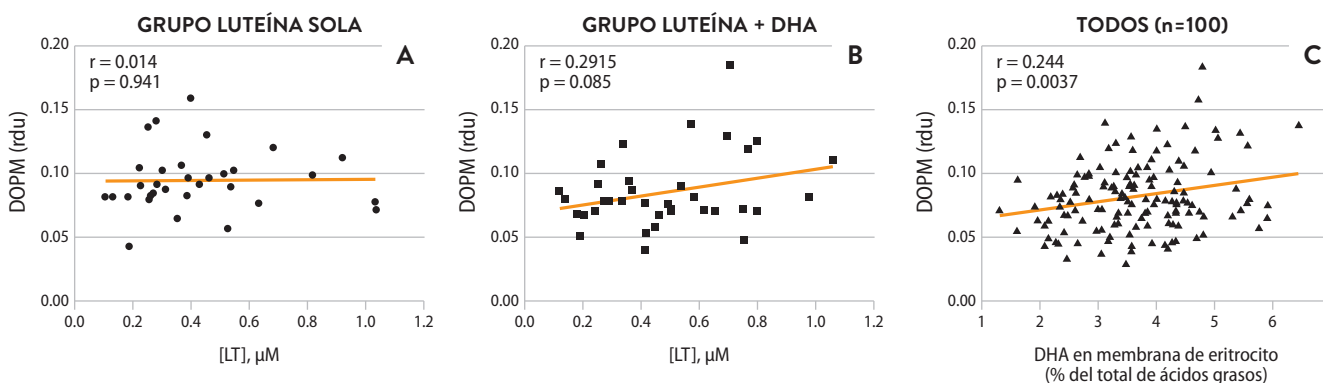
CAMBIOS EN LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LUTEÍNA Y EN EL DHA ERITROCITARIO



LT-G: grupo luteína; LT/DHA-G: grupo LT/DHA; RBCM: membrana de eritrocito.

La concentración plasmática alcanzada de luteína es mayor en el G-LT/DHA (A). La concentración de DHA en membrana de eritrocito crece únicamente en el G-LT/DHA, y no hay cambios en el G-LT sola (B).

CORRELACIÓN ENTRE LUTEÍNA PLASMÁTICA Y DOPM, Y ENTRE DHA ERITROCITARIO Y DOPM



DOPM: densidad óptica del pigmento macular; RDU: unidades de densitometría relativa; LT-G: grupo luteína; LT/DHA-G: grupo LT/DHA; [LT], µM: concentración de luteína en plasma

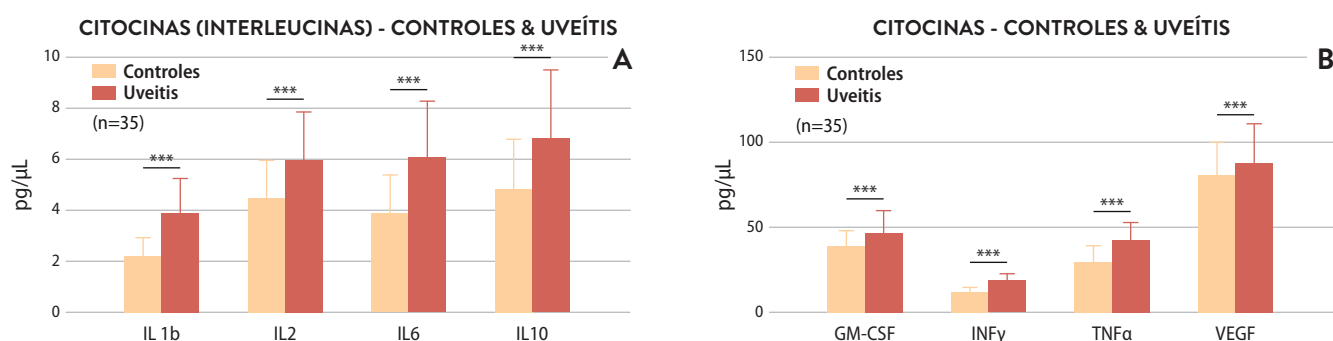
No hay correlación entre el nivel de luteína plasmática y la DOPM en el G-LT sola (A), pero muy cerca de la significación en el G-LT/DHA (B, $p < 0.085$), que alcanza la significación (C, $p < 0.0037$) al ampliar el análisis a todos los participantes.

Conclusión: En la suplementación con luteína, el aporte de triglicérido de DHA favorece el incremento significativo en el nivel de luteína plasmática y en la densidad óptica del pigmento macular.

EFFECTOS INMUNOMODULADORES DEL TG-DHA EN LA UVEÍTIS ANTERIOR NO INFECCIOSA (UANI) RECURRENTE¹⁶

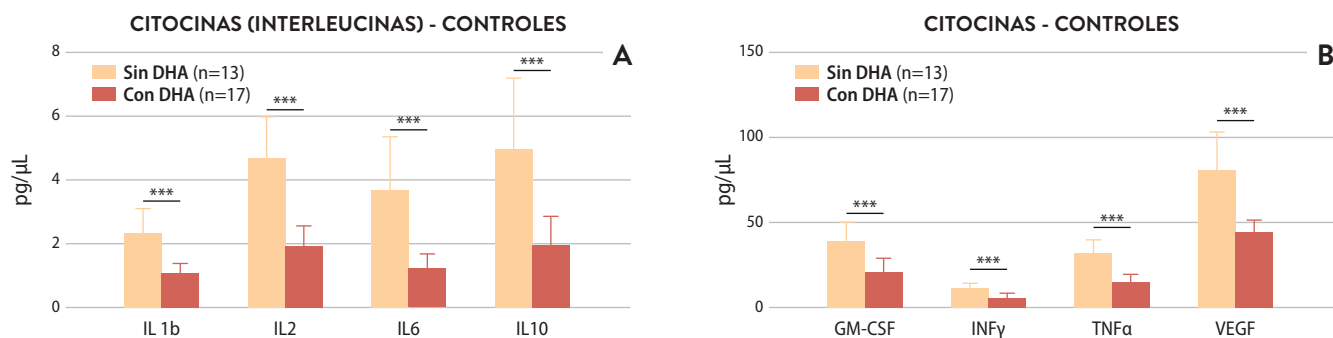
Se incluyen un total de 62 participantes, de los cuales 32 son pacientes afectados de UANI en fase de remisión y 30 controles sanos. El 50% de cada grupo son aleatorizados a recibir y a no recibir suplementación con 500mg/día de TG-DHA (1 cápsula al día de Brudyitis) durante 3 meses. Mediante ensayo de inmunopartículas múltiplex se analizan las variaciones en la expresión de los biomarcadores proinflamatorios en muestras de sangre basal y de nuevo al finalizar el seguimiento.

SITUACIÓN BASAL: PACIENTES CON UANI VERSUS CONTROLES SANOS



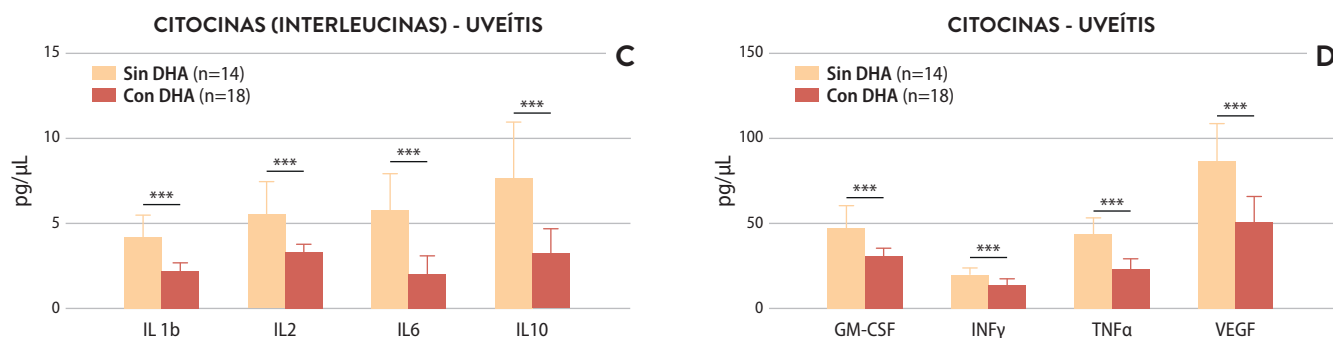
Los niveles de expresión de los mediadores proinflamatorios están significativamente más elevados en el grupo de pacientes con UANI frente a los controles sanos. *** (p<0.0001)

COMPARACIÓN ENTRE CONTROLES SUPLEMENTADOS Y CONTROLES NO SUPLEMENTADOS



Los niveles de expresión de los mediadores se aprecian significativamente más reducidos en los controles suplementados frente a los no suplementados. *** (p<0.0001)

COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES CON UANI SUPLEMENTADOS Y PACIENTES CON UANI NO SUPLEMENTADOS



Los niveles de expresión de los mediadores proinflamatorios se aprecian significativamente más reducidos en los pacientes con UANI suplementados que en los pacientes con UANI no suplementados. *** (p<0.0001)

TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX® EN EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD²⁸

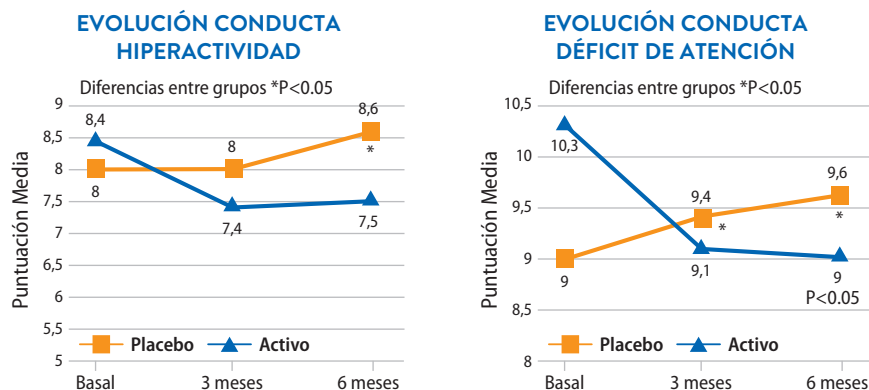
Estudio prospectivo, de intervención, controlado con placebo. N= 66 niños con diagnóstico de TDAH en cualquiera de sus 3 modalidades, que se aleatorizan al 50% a recibir 1000mg/día de Tridocosahehexanoína-AOX® (1 sobre/día de Brudy NEN Emulsión) o Placebo, durante 6 meses.

El Test D2 de aciertos, y errores, con lápiz y papel. Mide la capacidad de concentración y de mantener la atención. Hay una mejora significativa para ambas opciones de tratamiento, pero los resultados son mejores en el grupo experimental.

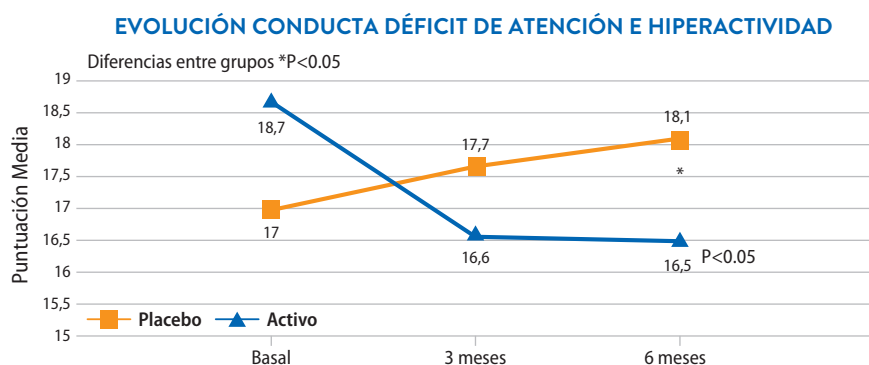
En el registro conductual EDAH que evalúa la frecuencia en los comportamientos, hay mejora significativa ($p<0.05$) a favor del grupo suplementado con DHA versus los de Placebo tanto en Hiperactividad, como en Déficit de Atención, así como en Déficit de Atención con Hiperactividad.

La escala de Conner's para padres muestra mejoras significativas en el Déficit de Atención a favor del grupo suplementado con DHA ($P<0.05$).

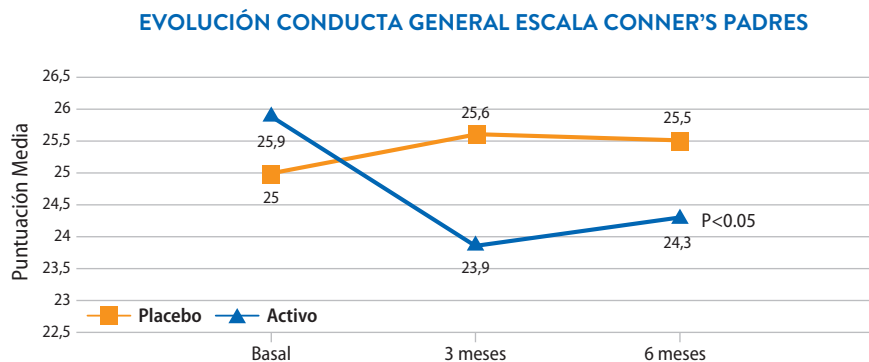
RESULTADOS EDAH



El grupo Activo experimenta una mejora significativa en las variables H, DA y TDAH, con una reducción de los síntomas a medida que avanza el tratamiento



RESULTADOS ESCALA CONNER'S



Se observan diferencias significativas en el grupo Activo, con un decremento de los síntomas entre la prueba inicial y final. No ocurre así en el grupo Placebo.

TRIDOCOSAHEXANOÍNA-AOX® EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA³²

Estudio en modelo preclínico de rata.³²
Tras comparar ratas cirróticas tratadas con placebo (vehículo estándar) y las que recibieron DHA (500mg/Kg) durante 2 semanas:

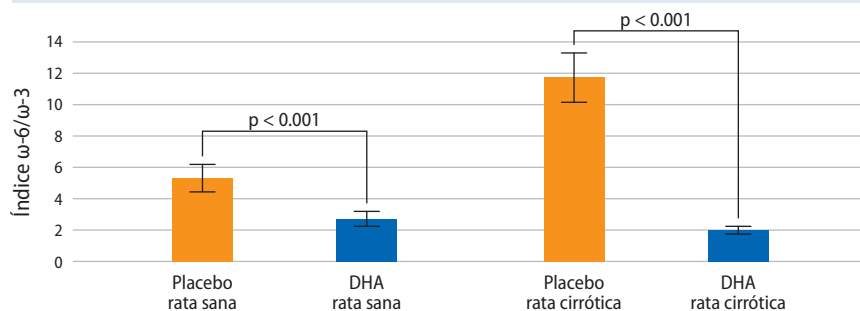
1. Las ratas cirróticas suplementadas obtienen una significativa mejora del índice $\omega 6/\omega 3$, de perfil más saludable:

2. Ello se asocia con una reducción significativa de la hipertensión portal (-13,37%) ($P=0.03$) que sugiere una reducción en la resistencia vascular intrahepática (-24,57%). También hay una mejora significativa de la Aspartato Aminotransferasa (-25,67 %) lo que indica una mejora en el grado de lesión hepática ($p=0.04$).

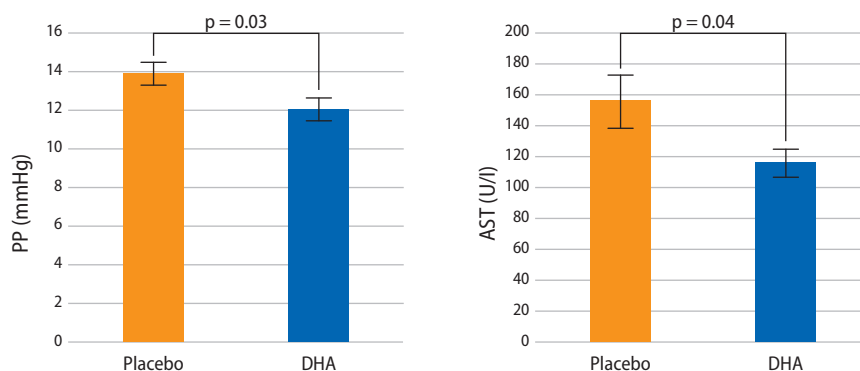
3. Los mecanismos asociados a esta mejora hemodinámica incluyeron una reducción en el estrés oxidativo en el tejido hepático ($P=0.015$).

4. También se aprecia una reducción en la expresión de las citoquinas proinflamatorias, con significación en el caso de la IL-1 β (-65%) y la IL-10 (-61%), y muy cerca de la significación en el caso de la IL-6 (-71,63%).

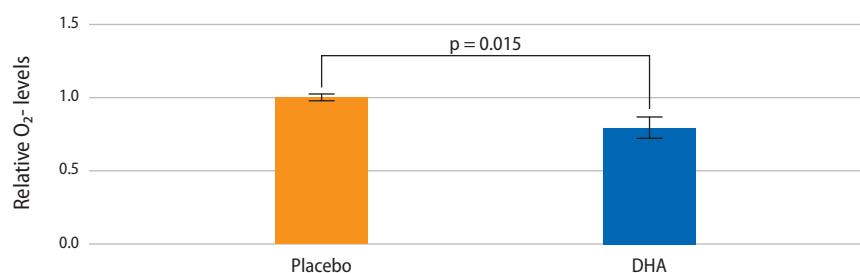
EFFECTO SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO EN TEJIDO HEPÁTICO



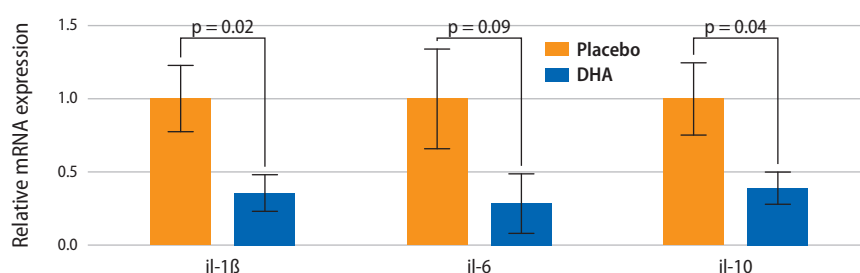
EFFECTO SOBRE LA HIPERTENSIÓN PORTAL HEPÁTICA Y AST EN SUERO



EFFECTO SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO EN TEJIDO HEPÁTICO



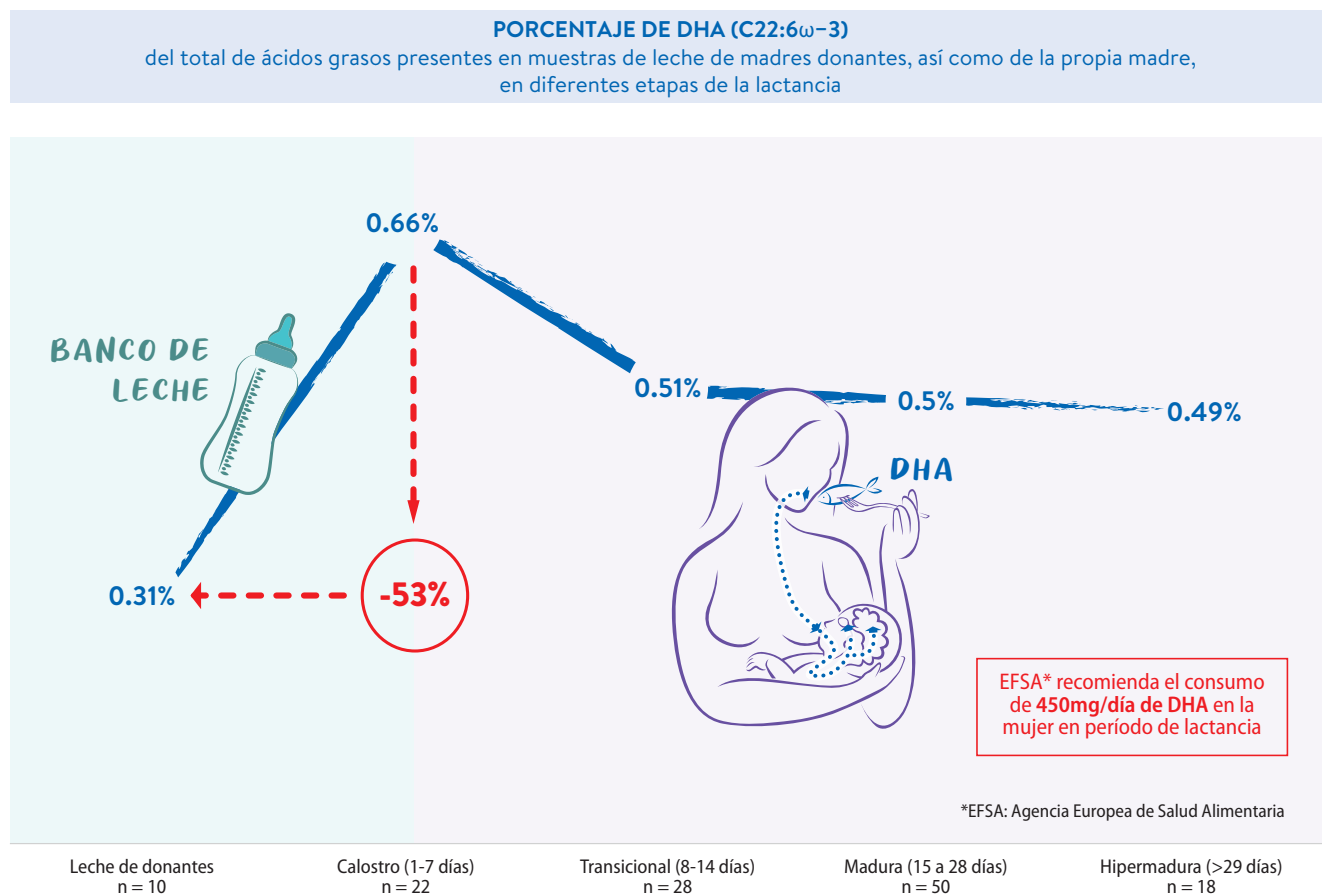
EFFECTO SOBRE LA INFLAMACIÓN EN TEJIDO HEPÁTICO



Los resultados confirman que hay una supresión en la activación de la célula estrellada hepática de rata mediada por la inflamación y el estrés oxidativo, que también se confirma en célula estrellada obtenida de tejido hepático humano.

NIVELES DE DHA EN LA LECHE MATERNA Y EN LECHE DE DONANTE ADMINISTRADAS A NIÑOS NACIDOS PREMATUROS²⁹

Se detecta un contenido inadecuado de DHA en la leche de mujeres donantes destinada a la alimentación de niños prematuros, en comparación con los niveles detectados en la leche de la propia madre, medidos en diferentes etapas de la lactancia.



Resultados

Se aprecia que el contenido en DHA de la leche madura de donantes (banco de leche) se encuentra un -53% más bajo que en el calostro de las madres propias. La leche materna reduce el nivel de DHA presente a medida que se prolonga el tiempo de lactancia.

Conclusiones

- 1 El uso de leche pasteurizada de donante bien sea sola u asociada a la propia lactancia materna, ofrece niveles de DHA inadecuados para la alimentación de niños prematuros.
- 2 La leche de donantes proveniente de los bancos de leche debe ser fortificada para garantizar un adecuado aporte de DHA.

EXPERIENCIA CLÍNICA BRUDYLAB QUE DEMUESTRA LA EFICACIA EN EL HUMANO

OJO SECO: 1. Pinazo-Durán MD, et al; Effects of a nutraceutical formulation based on the combination of antioxidants and ω -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. 2. Ribelles A, et al; Ocular Surface and Tear Film Changes in Older Women Working with Computers; *BioMed Research International* 2015; Article ID 467039. 3. Galbis-Estrada C, et al; A metabolomic approach to dry eye disorders. The role of oral supplements with antioxidants and omega 3 fatty acids; *Mol Vis.* 2015 May 11;21:555-67. 4. Oleñik A, et al; A randomized, double-masked study to evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplementation in meibomian gland dysfunction; *Clinical Interventions in Aging* 2013; 8:1133-38. 5. Oleñik A, 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. 6. Gatell-Tortajada J, 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. 7. Oleñik A, 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;8 169-176.

RETINA: 8. María Lafuente, et al; Combined intravitreal Ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid and antioxidants for Diabetic Macular Edema: Two-Year Randomized Single-Blind Controlled Trial Results; *Retina* 2017; 37:37:1277-1286. 9. María Elena Rodríguez, et al; Supplementation with a highly concentrated Docosahexaenoic Acid plus xanthophyll carotenoid multivitamin in nonproliferative Diabetic Retinopathy: Prospective controlled Study of macular function by fundus microperimetry; Communication presented at the XXI Congress of the Spanish Society of Vitreous and Retina, Madrid, Mars 3, 2017. *Clinical Ophthalmology* 2018; 12: 1011-1020. 10. María Lafuente, et al; Intravitreal Ranibizumab combined with docosahexaenoic acid (DHA) dietetic supplementation in diabetic macular edema: 36 months randomized single-blind controlled trial; Communication presented at the XXI Congress of the Spanish Society of Vitreous and Retina, Madrid, Mars 4, 2017. *Retina* 2019; 39: 1083-1090. 11. Vicente Zanón-Moreno, et al; Feasibility study of a docosahexaenoic acid optimized nutraceutical formulation on the macular levels of lutein in a healthy Mediterranean population; *Ophthalmic Research* 2020; DOI: 10.1159/000509439; Published online. 12. P. Piñas, et al; Supplementation with a highly concentrated docosahexaenoic acid (DHA) in non-proliferative diabetic retinopathy: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study; Sent to *Clinical Ophthalmology* 2021.

GLAUCOMA: 13. Tellez-Vazquez J, 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. 14. Galbis-Estrada C, et al; 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. 15. Stéphanie Romeo, et al; Effects of oral supplementation with Docosahexaenoic acid (DHA) plus antioxidants in Pseudoexfoliative glaucoma: a 6-month open-label randomized trial; *Journal of Ophthalmology* 2018; Article ID 8259371, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2018/8259371>.

INFLAMACIÓN OCULAR: 16. María Dolores Pinazo-Durán, Manuel Díaz Llopis, et al; Signature of Circulating Biomarkers in Recurrent Non-Infectious Anterior Uveitis. Immunomodulatory effects of DHA-Triglyceride. A pilot study; *Diagnostics* 2021, 11: 724.

PÁRPADOS: 17. María Dolores Pinazo-Durán, et al; Efficacy and safety study of an eyelid gel after repeated nocturnal application in healthy contact lens users and non-users; *Journal of Optometry* 2021; 14:28-36.

FERTILIDAD: 18. Martínez-Soto JC, et al; Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation; *Syst Biol Reprod Med.* 2016 Oct 28;1-9. 19. Martínez-Soto JC; Effect of dietary DHA supplementation on sperm DNA integrity; *Fertility & Sterility* 2010; 94(4):S235-S236 P-495; 20. Popova A Yu, et al, Experience in the use of docosahexaenoic acid (BrudiPlus) in patients with increased sperm DNA fragmentation index in Acad. V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; *Andrology & Genital Surgery* 2015; 16(2): 51-55.

DISLIPEMIAS: 21. Pere Domingo, et al; Effects of docosahexaenoic acid on metabolic and fat parameters in HIV-infected patients on cART: A randomized, double-blind, placebo-controlled study; *Clin Nutr.* 2018 Aug;37(4):1340-1347. 22. Pere Domingo, et al; Effects of docosahexaenoic acid supplementation on inflammatory and subcutaneous adipose tissue gene expression in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy (cART). A sub-study of a randomized, double-blind, placebo-controlled study; *Cytokine* 2018; 105:73-79.

EJERCICIO-DEPORTE: 23. JF Guzman, et al; DHA- rich fish oil improves complex reaction time in female elite soccer players; *Journal of Sports Science and Medicine* (2011) 10, 301-305. 24. Francisco J. López-Román, et al; Effect of Docosahexaenoic acid supplementation on difference of endurance exercise performance in competitive and non-competitive male cyclists; *Gazzetta Medica Italiana* 2019; 178(6):411-6. 25. Lydia de Salazar, et al; Oxidative Stress in Endurance Cycling Is Reduced Dose-Dependently after One Month of Re-Esterified DHA Supplementation; *Antioxidants* 2020, 9: 1145; doi:10.3390/antiox9111145. 26. Domingo J. Ramos-Campo, et al; Supplementation of Re-Esterified Docosahexaenoic and Eicosapentaenoic Acids Reduce Inflammatory and Muscle Damage Markers after Exercise in Endurance Athletes: A Randomized, Controlled Crossover Trial; *Nutrients* 2020, 12, 719; doi:10.3390/nu12030719. 27. Vicente Ávila-Gandía, et al; Re-esterified DHA improves ventilatory threshold 2 in competitive amateur cyclists; Accepted in *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2020.

NEUROPEDIATRÍA / NEONATOLOGÍA: 28. Celestino Rodríguez, et al; Supplementation with High Content Docosahexaenoic Acid Triglyceride in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial; *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019; 15: 1193-1209. 29. Félix Castillo, et al; Inadequate Content of Docosahexaenoic Acid (DHA) of Donor Human Milk for Feeding Preterm Infants: A Comparison with Mother's Own Milk at Different Stages of Lactation; *Nutrients* 2021, 13, 1300.

CULTIVOS CELULARES Y EXPERIMENTACIÓN ANIMAL: 30. P. Bogdanov, et al; Docosahexaenoic Acid Improves Endogen Antioxidant Defense in Arpe-19 Cells; *IOVS, ARVO Journals*; May 2008, Vol.49, 5932. doi: 31. Mancera P, 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. 32. Zoe Boyer-Díaz, et al; A nutraceutical rich in docosahexaenoic acid improves portal hypertension in a preclinical model of advanced chronic liver disease; *Nutrients* 2019; 11, 2358; doi: 10.3390/nu11102358. 33. Maricel Gómez-Soler, et al; Triglyceride Form of Docosahexaenoic Acid Mediates Neuroprotection in Experimental Parkinsonism; *Frontiers in Neuroscience* 2018; 12: Article 604.

ESTUDIOS EN EJECUCIÓN: 34. J. Quintero, et al; evaluación de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes pediátricos con esteatosis hepática no alcohólica. Estudio aleatorizado a doble ciego; en proceso de ejecución 2022. 35. J. Mora, et al; Interventional openlabel, single arm, institutional study to assess Docosahexaenoic acid triglyceride (DHA-TG) supplementation combined with induction chemotherapy in patients with high-risk neuroblastoma; en proceso de ejecución 2022. 36. Ayats, et al Efecto del ácido docosahexaenoico (DHA) antioxidante en pacientes con fibrosis quística. Ensayo clínico aleatorizado doble ciego; finalizado y en redacción para envío a publicar en 2022. 37. Felix Castillo, et al; Caracterización de los niveles de DHA en membrana de eritrocito de grandes prematuros; finalizado y en redacción para envío a publicar 2022. 38. Cristina Peris, et al; Efecto de la suplementación con triglicérido de DHA en el Queratocono; finalizado y en redacción para envío a publicar 2022. 39. Antonio Morilla-Grasa, et al; Effect of Citicoline and Docosahexaenoic acid (DHA) in the visual function of glaucoma patients. Preliminary results ARVO Abstracts; *Investigative Ophthalmology & Visual Science* July 2019, Vol.60, 2402; en proceso de ejecución 2022.

OTRAS REFERENCIAS

40. Reglamento CE Nº 1881/2006 (19 diciembre 2006) que fija el contenido máximo de contaminantes en alimentos y modificación Nº 1259/2011. 41. Linda M Arterburn, et al; Distribution, interconversion, and dose response of ω -3 fatty acids in humans; *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):1467S-76S. 42. Listado de declaraciones autorizadas de propiedades saludables para el ácido Docosahexaenoico (DHA) a propuesta de la EFSA (Agencia Europea de Salud Alimentaria). REGLAMENTO (UE) Nº 432/2012 y REGLAMENTO (UE) Nº 440/2011.

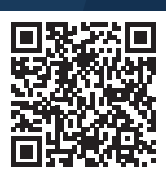
LÍNEA DE CUIDADO OCULAR



LÍNEA DE CUIDADO GINECOLÓGICO Y OBSTÉTRICO



LÍNEA DE CUIDADO ONCOLÓGICO, HEPÁTICO, E INMUNOLÓGICO



BRUDYLAB Ulises, 108, 2°C. 28043 Madrid. Tel. 91 300 10 14. www.brudylab.com
 Venta en farmacias, teléfono gratuito 900 12 12 50 y www.brudyshop.com

Información exclusiva para profesionales de la salud



BRUDYLAB®