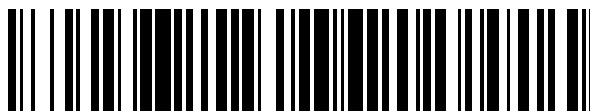


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 602**

51 Int. Cl.:

A61K 38/39 (2006.01)

A61K 35/60 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09750681 .0**

96 Fecha de presentación: **19.05.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2276504**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2011**

54 Título: **MEDICAMENTO Y SUS FORMULACIONES PARA SU UTILIZACIÓN EN LA REDUCCIÓN O LA PREVENCIÓN DE LA ATROSCLEROSIS.**

30 Prioridad:
20.05.2008 JP 2008131621

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.02.2012

73 Titular/es:
Ishii, Hikaru
3rd Floor Shin-Edobashi Building 8-6
Nihonbashi-Kofune-cho Chuo-ku
Tokyo 103-0024, JP

72 Inventor/es:
Ishii, Hikaru

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireia**

ES 2 374 602 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Medicamento y sus formulaciones para su utilización en la reducción o la prevención de la aterosclerosis.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un medicamento para su utilización en la reducción o en la prevención de la aterosclerosis, y se refiere en particular a una formulación que comprende colágeno de la piel de pez para su utilización en la reducción o prevención de aterosclerosis que comprende dicho medicamento, que muestra una elevada tasa de absorción.

Antecedentes de la técnica

Las capacidades metabólicas tienden a deteriorarse con la edad, conduciendo a un aumento de la fatiga y a una reducción en las funciones anatómicas. De acuerdo con esto, recientemente se han llevado a cabo diversos ensayos con respecto a la absorción transdérmica y a la administración oral de antioxidantes (tales como las vitaminas), de varias preparaciones hormonales, y de ácidos grasos no saturados como potenciales tratamientos antienvjecimiento. Sin embargo, estos ensayos representan únicamente una etapa en el tratamiento antienvjecimiento.

Por otra parte, el colágeno representa el 1/3 de las proteínas biológicas, y constituye la principal proteína estructural en las bioestructuras. Además, resulta evidente que el colágeno no sólo realiza una única función mecánica como estructura de soporte para los organismos biológicos, sino que, asimismo, posee funciones biológicas muy importantes en la protección de las células como un factor intercelular.

De acuerdo con esto, el documento JP 7-278012 A propone un acelerador metabólico que incluye una proteína de colágeno o su producto hidrolítico como un componente esencial.

Sumario

Cuando se envejece, como las células de las paredes de los vasos sanguíneos envejecen, éstos tienden a perder elasticidad, y las plaquetas sanguíneas y el colesterol se acumulan en sus paredes, aumentando la posibilidad de aterosclerosis.

La presente invención proporciona un medicamento para su utilización en la reducción o la prevención de la aterosclerosis y una formulación que comprende dicho medicamento, que suprime el envejecimiento de los vasos sanguíneos e inhibe la aterosclerosis.

El medicamento que va a utilizarse en la reducción o la prevención de la aterosclerosis y la formulación de la presente invención, presenta las características que se describen a continuación.

(1) Según la presente invención, el medicamento que se utiliza en la reducción o prevención de la aterosclerosis, incluye, como componente esencial, un colágeno de bajo peso molecular, derivado de la piel de pez, que comprende además minerales como calcio y fósforo, y cualquiera de las distintas vitaminas.

Tal como se describe a continuación, el colágeno de peso molecular bajo derivado de la piel de pez, muestra una tasa de absorción más elevada que el colágeno obtenido de otros materiales en bruto. De acuerdo con esto, los péptidos aminoácidos que se absorben favorablemente, se vuelven a reunir, y el colágeno resultante *in vivo* promueve el metabolismo de las paredes de los vasos sanguíneos. Esto provoca que las células endoteliales de las paredes de los vasos sanguíneos se descamen, lo que implica que las plaquetas sanguíneas y el colesterol que están adheridos a la membrana interna, sean eliminados también gradualmente, reduciendo de esta forma la cantidad de placas fibrosas. Como resultado, las paredes de los vasos sanguíneos se renuevan de manera sustancialmente constante, y la adhesión de las plaquetas sanguíneas y del colesterol puede inhibirse. Mediante la administración regular de un medicamento que contenga un colágeno de peso molecular bajo derivado de la piel de pez como componente esencial, la elasticidad de toda la pared del vaso sanguíneo puede mejorar, y la adhesión de las plaquetas y del colesterol sanguíneos, puede prevenirse.

(2) Según la presente invención, se proporciona el medicamento que se da a conocer anteriormente en (1), en el que el peso molecular promedio ponderal del colágeno de peso molecular bajo derivado de la piel de pez, es de aproximadamente 3.000.

Comparado con un colágeno de peso molecular más elevado, el colágeno de peso molecular bajo descrito anteriormente, se descompone en péptidos aminoácidos de, incluso, peso molecular más bajo mediante descomposición enzimática *in vivo*, y, por tanto, la tasa de absorción en el interior del organismo, por ejemplo, vía absorción intestinal, es muy alta, lo que significa que la eficiencia del proceso de regeneración de las paredes de los vasos sanguíneos puede potenciarse.

(3) Según otro aspecto de la presente invención, está prevista una formulación en la que el medicamento que se da a conocer anteriormente en (1) o (2), está en forma granular.

- 5 Comparándolo con las cápsulas o los comprimidos, la producción de la formulación en forma granular, acelera la descomposición enzimática que tiene lugar cuando la formulación alcanza el intestino.

Breve descripción de las figuras

- 10 La o las formas de realización de la presente invención, se describirán con mayor detalle, basándose en las siguientes figuras, en las que:

la figura 1 es un gráfico que describe la relación entre la absorción de los péptidos del colágeno derivado del pez, y los péptidos del colágeno derivado de la dermis animal;

- 15 la figura 2 es un diagrama que representa los resultados de la medición del peso molecular promedio ponderal de un ejemplo de colágeno derivado de la piel de pez, que representa el componente principal de una formulación antienvjecimiento, según una forma de realización de la presente invención, y

- 20 la figura 3 es una vista transversal esquemática de un vaso sanguíneo, que muestra un ejemplo de esclerosis arterial.

Descripción de las formas de realización

- 25 A continuación se describe, haciendo referencia a las figuras, un ejemplo de un medicamento y de una formulación de la presente invención.

- Dependiendo de la materia prima, el colágeno puede clasificarse ampliamente en colágeno derivado de la dermis animal (tal como el colágeno derivado de la piel del cerdo y del pollo) y colágeno derivado de la piel de pez. Es bien conocido que el colágeno derivado de la piel de un animal posee una alergenicidad más alta que el colágeno derivado de la piel de pez, y por tanto, el colágeno derivado del pez, es más seguro. Además, el colágeno derivado del pez incluye colágeno derivado de la piel de pez y colágeno derivado de las escamas del pez. El colágeno de las escamas se obtiene mediante tratamiento químico de las duras escamas del pez, utilizando un ácido clorhídrico potente, y por tanto, no sólo existe la posibilidad de que el colágeno contenga ácido clorhídrico residual, sino que, a causa de que el ácido clorhídrico rompe aleatoriamente las uniones de los péptidos aminoácidos bioactivos, existe la posibilidad de que una parte de los péptidos del colágeno resultante puede haber perdido su bioactividad. Al contrario, el colágeno derivado de la piel, puede descomponerse sin perder la bioactividad de las uniones del péptido aminoácido mediante la aplicación apropiada de calor y de la selección de una enzima específica, y por esto, no sólo es más seguro, sino que también permite la extracción de los péptidos del colágeno que muestran una superior bioactividad con respecto a los obtenidos a partir del colágeno derivado de las escamas.

- Además, el colágeno derivado de la piel de animal posee generalmente una secuencia aminoácida que es peculiar para los mamíferos, y tiende a contener una cantidad del aminoácido colágeno específico conocido como prolina, que es superior a la del colágeno derivado del pez. La prolina se une a un grupo hidroxilo y está en forma de hidroxiprolina en el interior del colágeno, poseyendo la característica de que muestra un enlace más poderoso que los otros aminoácidos. A causa de que el colágeno obtenido a partir de la piel de animal contiene una cantidad mucho más alta de hidroxiprolina que la encontrada en el pez, tiende a ser más difícil descomponerlo. Podría razonarse que esta observación refleja el hecho de que muchos mamíferos sean animales terrestres, y de que la necesidad de proteger sus organismos del tiempo muy variable y de los cuerpos extraños, dio lugar a la supervivencia de los animales para los cuales la piel se habría endurecido embriológicamente. De acuerdo con esto, tal como se puede apreciar en la figura 1, incluso si un colágeno derivado de un animal y un colágeno derivado de un pez tienen idéntico peso molecular, el colágeno derivado del pez experimenta un grado mucho mayor de descomposición que el colágeno derivado del animal. En otras palabras, el colágeno derivado del pez muestra una tasa de absorción *in vivo* mucho más alta (véase FOOD Style 21, 2003.2, páginas 85 a 88).

- 55 Sin embargo, el colágeno *in vivo* se genera habitualmente en tres etapas conocidas como entrecruzamiento prematuro, entrecruzamiento maduro y entrecruzamiento de envejecimiento. En esta descripción, "entrecruzamiento prematuro" se refiere a un estado de entrecruzamiento intramolecular e intermolecular del colágeno que existe en gran proporción en las fibras del colágeno de los fetos, o de los animales que nacieron recientemente, y que se disuelve fácilmente por el ácido, "entrecruzamiento maduro" se refiere a un entrecruzamiento estable en presencia del ácido o del calor, no es reducido por el borohidruro sódico, e incluye estructuras entrecruzadas tales como la piridinolina o la desoxipiridinolina, y el "entrecruzamiento de envejecimiento" se refiere a un estado en el que el entrecruzamiento ha progresado más mediante la reacción de Maillard (también conocida como una reacción de glicación) y bajo la influencia de enzimas activas *in vivo* (véase "The Collagen Story", por Daisaburo FUJIMOTO, publicado por Tokyo Kagaku Dozin Co., Ltd, 3ª edición, 3 de julio de 2006, páginas 73 a 100).

Generalmente, cuando el envejecimiento progresa, la proporción de entrecruzamiento de envejecimiento en el interior del colágeno que constituye las paredes de los vasos sanguíneos, tiende a aumentar. Como resultado, el grado de entrecruzamiento del colágeno en las paredes de los vasos sanguíneos aumenta, lo que provoca que estas paredes se endurezcan, causando una pérdida de elasticidad en los mismos vasos sanguíneos, aumentando la acumulación de plaquetas y colesterol en dichas paredes, y haciendo que la esclerosis arterial se haga más patente.

Por ejemplo, la figura 3 representa esquemáticamente un estado en el que la esclerosis arterial ha provocado el engrosamiento y endurecimiento de una pared arterial. Como puede apreciarse en la figura 3, en una pared arterial que padece aterosclerosis, las células musculares lisas en la proximidad de una membrana interna 20 que está en el interior de la membrana externa 12 y en la túnica media 14 de un vaso sanguíneo 10, experimenta divisiones repetidas, infiltrándose y acumulándose en el interior de las células endoteliales los monocitos resultantes, comenzando tanto éstos como las células musculares lisas la fagocitosis de las grasas contenidas en el interior de la sangre, principalmente del colesterol, provocando que las células endoteliales comiencen también a acumular lípidos. Como resultado, las células endoteliales se agrandan, y cuando la capa celular endotelial se agrieta, las plaquetas sanguíneas empiezan a unirse a las fibras expuestas del colágeno, dando lugar a la generación y acumulación de placas fibrosas 16 que son estructuras de grasa que sobresalen en la cavidad interna 18 del vaso sanguíneo 10. El grosor 16 de estas placas fibrosas que se acumularon, se indican por una flecha en la figura 3. Generalmente, la aterosclerosis se trata utilizando un catéter vascular para llevar a cabo una angioplastia con globo y posicionar una endoprótesis vascular en el interior del vaso sanguíneo. Sin embargo, es deseable la prevención del tipo anteriormente mencionado de aterosclerosis. Las medicaciones habituales actúan reduciendo la resistencia vascular para lograr efecto antihipertensivo, o reduciendo los lípidos sanguíneos para mejorar la hiperlipidemia, pero no pueden reivindicarse medicaciones habituales que actúen habitualmente sobre el vaso sanguíneo, para proporcionar un mecanismo que logre la restauración y regeneración del mismo.

De acuerdo con esto, el medicamento de la presente invención incluye colágeno de bajo peso molecular, derivado de la piel de pez, como componente esencial.

Tal como se ha descrito anteriormente, el colágeno de bajo peso molecular derivado de la piel de pez, muestra una tasa más alta de absorción que el colágeno obtenido a partir de otros materiales en bruto, y por tanto, los péptidos aminoácidos que se absorben favorablemente se vuelven a reunir, promoviendo el colágeno *in vivo* resultante el metabolismo de las células endoteliales, lo cual acelera el metabolismo de éstas en la cavidad interna 18 del lado de la túnica media 14 del tipo de vaso sanguíneo 10 que se muestra en la figura 3, causando el recambio resultante de las células sobre la cavidad interna 18 del lado de la membrana interna, que estas células se descamen, lo que significa que las placas fibrosas 16 que se formaron en esta membrana interna, sean también eliminadas y empujadas a la corriente sanguínea, donde pueden tratarse como productos de desecho y ser eliminados del organismo.

Además, administrando oralmente el inhibidor del envejecimiento vascular de la presente forma de realización durante cierto período de tiempo, el metabolismo de las células de la pared de los vasos sanguíneos puede acelerarse, dando lugar a una mejoría en la elasticidad de toda la pared del vaso sanguíneo y a una importante supresión de la generación de las placas fibrosas 16.

Además, en el medicamento según la presente invención, el peso molecular promedio ponderal del mencionado anteriormente colágeno de peso molecular bajo, derivado de la piel de pez, es de aproximadamente 3.000. De acuerdo con esto, comparado con el colágeno de peso molecular más alto, el colágeno se descompone en péptidos aminoácidos de un peso molecular más bajo, incluso, mediante descomposición enzimática *in vivo*, y por tanto, la tasa de absorción en el interior del organismo, por ejemplo, mediante la absorción intestinal, es muy alta, lo que significa que puede potenciarse la eficiencia del proceso de regeneración de la pared de los vasos sanguíneos.

Los ejemplos de peces a partir de los cuales puede obtenerse el colágeno derivado del pez incluyen bonito, atún, pez aguja, bacalao, jurel, caballa, salmón, trucha, paparda, anguila, tilapia, pez ballesta, mero, fletán, platija, lenguado, arenque, sardina, tiburón, raya, pez globo, pez de cola amarilla, pez escorpión, pez de roca y pez carbonero, prefiriéndose la utilización del colágeno de la piel de pez a partir de uno de estos peces.

Los ejemplos de la enzima hidrolizante de las proteínas que puede utilizarse para la descomposición del colágeno incluyen la proteasa neutra, la proteasa alcalina, la proteasa ácida y la pepsina. La descomposición enzimática se lleva a cabo típicamente incubando el colágeno en un entorno ácido (por ejemplo, con un pH de 1,0 a 2,0), a una temperatura del orden de 30 a 60°C, y preferentemente de entre 40 a 50°C, durante 10 a 60 minutos, y preferentemente, entre 15 y 40 minutos.

El producto de descomposición enzimática que se obtiene como resultado de la descomposición enzimática mencionada anteriormente, se somete a un tratamiento con una membrana de ósmosis inversa y se recupera como o un líquido concentrado. Para la membrana de ósmosis inversa, resulta preferida una membrana que presente una proporción de bloqueo salino de entre el 10% y el 50%, incluyendo como ejemplos de membranas que están comercializadas los productos NTR-7410, NTR-7430 y NTR-7450 (todos fabricados por Nitto Denko Corporation). Durante la concentración del líquido, se añade preferentemente agua en una cantidad equivalente a entre 1 y 10

veces el volumen líquido original, mientras el líquido se hace pasar a través de la membrana.

La figura 2 representa el resultado de la medición del peso molecular promedio ponderal del colágeno de peso molecular bajo derivado de la piel de pez, que está contenido en el interior del inhibidor de la edad vascular de esta forma de realización. Las condiciones de medición implicadas utilizando un procedimiento analítico de HPLC, son las condiciones que se describen a continuación:

Columnas: Columna PWXL gel TSK, columna PWXL G3000 gel TSK, columna PWXL G2500 gel TSK (todas fabricadas por Tosoh Corporation)

Fase móvil: solución acuosa de NaCl al 0,5% (peso/volumen)

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min.

Temperatura: temperatura ambiente (23°C)

Detector: detector espectrométrico ultravioleta (220 nm)

Muestra: inyección de 10 µl de una solución acuosa del 1 al 2% (peso/volumen) de colágeno derivado de la piel de pez.

Muestra estándar: inyección de 10 µl de una solución acuosa que contiene 1% (peso/vol) de cada uno de tres estándares, principalmente: lisozima (derivada del huevo blanco de gallina, peso molecular promedio ponderal: 14.300), insulina (derivada del páncreas bovino, peso molecular promedio ponderal: 5.733), y bradiquinina, peso molecular promedio ponderal: 1.240) (todas fabricadas por Sigma-Aldrich Co.).

Además, una formulación según esta forma de realización es una formulación que contiene el medicamento descrito anteriormente, en una forma granular. Comparado con las cápsulas o los comprimidos, la producción de la formulación granular acelera la descomposición enzimática que tiene lugar cuando la formulación alcanza el intestino.

Ejemplos

A continuación, se presenta una descripción del medicamento y de la formulación de la presente invención, utilizando un ejemplo de trabajo. Deberá tenerse en cuenta que el alcance de la presente invención no está limitado, de ninguna forma, por el ejemplo que se describe a continuación.

(Preparación de la formulación granular)

Utilizando la dermis de los gadiformes o de los pleuronectiformes como materia prima para el colágeno derivado de la piel del pez, y utilizando papaína como la enzima de descomposición, se ajustó el pH a 1,5, realizándose entonces una descomposición enzimática durante 20 minutos a una temperatura de 40°C. La medición subsiguiente del producto, bajo las condiciones descritas anteriormente mediante el procedimiento de análisis mediante HPLC, reveló un peso molecular promedio ponderal para el colágeno obtenido derivado de la piel de pez obtenido, de 3.000.

(Ejemplo de Ensayo)

La formulación granular obtenida a partir de la preparación mencionada, se administró oralmente una vez al día a 12 individuos de prueba, en una cantidad suficiente para proporcionar 5,0 g del colágeno derivado de la piel de pez, por administración. Antes de iniciar la administración, se analizó el estado de los vasos sanguíneos de cada uno de los 12 individuos de prueba (marcados "individuo 1 del ensayo" a "individuo 12 del ensayo" en la tabla 1), y entonces, después de 3 meses de administración, utilizando un dispositivo de ultrasonidos (LOGIQ 7 PRO, fabricado por GE Co.), para medir el grosor de la membrana interna de la arteria carótida.

(Tabla 1)

	Edad (años)	Género	Antes de administración				Después de 3 meses de administración			
			Grosor de la membrana interna de arteria carótida del lado derecho (mm)	Grosor de la membrana interna de arteria carótida del lado izquierdo (mm)	TC (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	Grosor de la membrana interna de arteria carótida del lado derecho (mm)	Grosor de la membrana interna de arteria carótida del lado izquierdo (mm)	TC (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)
Individuo de prueba 1	71	F	0,75	0,87	280	241	0,5	0,7	263	172
Individuo de prueba 2	50	M	0,66	0,75	228	158	0,51	0,62	235	145
Individuo de prueba 3	67	M	0,89	1,04	277	240	0,85	0,76	209	118
Individuo de prueba 4	50	M	0,92	1	258	170	1,03	1,03	302	218
Individuo de prueba 5	58	M	0,7	0,7	148	53	0,73	0,65	157	67
Individuo de prueba 6	61	M	0,7	1,45	317	227	0,62	1,35	282	199
Individuo de prueba 7	66	F	0,8	1,3	252	138	0,75	1,03	277	167
Individuo de prueba 8	48	M	0,73	0,95	272	177	0,62	0,75	270	170
Individuo de prueba 9	56	M	0,7	1,55	297	218	0,62	1,25	283	208
Individuo de prueba 10	71	M	1,3	1,59	205	130	1,17	1,44	197	127
Individuo de prueba 11	59	M	0,7	1,1	191	118	0,7	1,03	195	127
Individuo de prueba 12	64	M	1,37	1,24	245	155	1,24	0,82	248	167
Notas) TC: colesterol total, LDL-C: colesterol de peso molecular bajo (habitualmente denominado "colesterol malo"), los valores del grosor de la membrana interna son valores medidos a partir de los lados derecho e izquierdo de una imagen del eco ultrasónico.										

La esclerosis arterial es un fenómeno en el que se engrosa la membrana interna de las arterias, y si este engrosamiento sobrepasa 1 mm, se diagnostica entonces esclerosis arterial sin tener en cuenta la edad. Habitualmente, se considera que el procedimiento más seguro para diagnosticar la esclerosis arterial implica la medición del grosor de la membrana interna de la arteria carótida, utilizando un dispositivo ultrasónico preciso.

Los 12 individuos de la prueba incluían 10 hombres y 2 mujeres, con edades comprendidas entre 48 y 71 años, con una edad promedio de 60,1 años. Los pacientes medicados para la hiperlipidemia, dejaron de tomarla un mes antes del inicio de la prueba, administrándoseles sólo la formulación de la presente invención durante el período del ensayo. Como resulta evidente a partir de la tabla 1, como resultado de la administración durante 3 meses de la formulación oral preparada en el ejemplo, 10 de los 12 individuos de prueba mostraron una clara reducción del grosor de la membrana interna de la arteria carótida, disminuyendo también el grosor de la placa fibrosa. Además, se confirmó una reducción del colesterol total en 4 de los 12 individuos de la prueba, y una disminución en el LDL colesterol en 6 de los individuos de prueba.

La descripción anterior de las formas de realización ejemplificativas de la presente invención se ha proporcionado a título ilustrativo y descriptivo. Las formas de realización ejemplificativas se seleccionan y describen con el fin de explicar mejor los principios de la invención y sus aplicaciones prácticas, permitiendo, por lo tanto, que otros expertos en la materia comprendan la invención para diversas formas de realización y con varias modificaciones apropiadas con respecto a la utilización particular que se considere.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Medicamento para su utilización en la reducción o la prevención de la aterosclerosis, que comprende, como componente esencial, un colágeno de peso molecular bajo derivado de la piel de pez, en el que un peso molecular promedio ponderal del colágeno de peso molecular bajo derivado de la piel de pez es de aproximadamente 3.000.
- 10 2. Medicamento para su utilización según la reivindicación 1, en el que el colágeno de peso molecular bajo derivado de la piel de pez, se obtiene mediante descomposición enzimática utilizando la piel de gadiformes o de pleuronectiformes como materia prima.
- 15 3. Medicamento para su utilización según la reivindicación 1, para la reducción del grosor de la membrana interna de los vasos sanguíneos.
4. Formulación para su utilización en la reducción o la prevención de la aterosclerosis, que comprende el medicamento según la reivindicación 1 en forma granular.
- 5 5. Formulación para su utilización en la reducción o la prevención de la aterosclerosis, que comprende el medicamento según la reivindicación 2 en forma granular.
- 20 6. Utilización de un colágeno de bajo peso molecular derivado de la piel de pez en la preparación de un medicamento para reducir o prevenir la aterosclerosis, en la que un peso molecular promedio ponderal del colágeno de bajo peso molecular derivado de la piel de pez es de aproximadamente 3.000.
- 25 7. Utilización según la reivindicación 6, en la que el colágeno de bajo peso molecular derivado de la piel de pez, se obtiene mediante descomposición enzimática utilizando la piel de los gadiformes o de los pleuronectiformes como materia prima.
8. Utilización según la reivindicación 6, en la que el medicamento está destinado a reducir el grosor de la membrana interna de los vasos sanguíneos.
- 30 9. Utilización según la reivindicación 6 ó 7, en la que el medicamento está en forma granular.

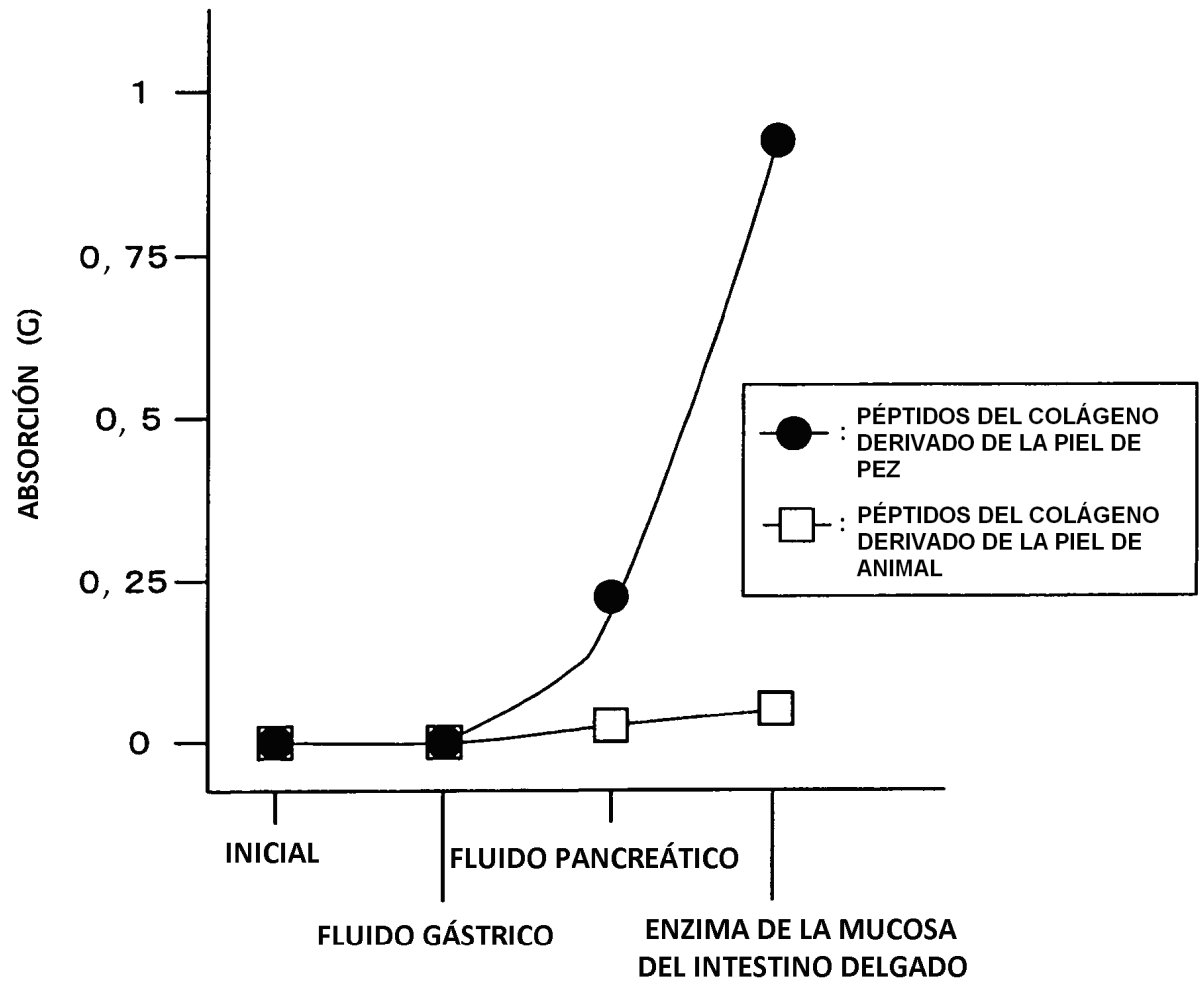


FIG. 1

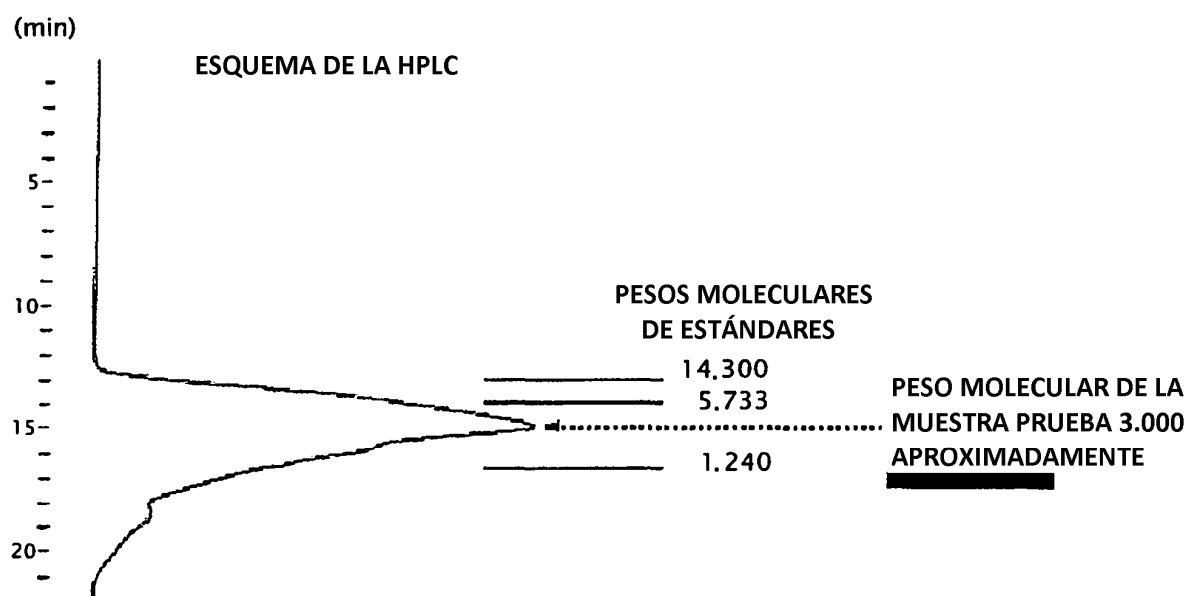


FIG. 2

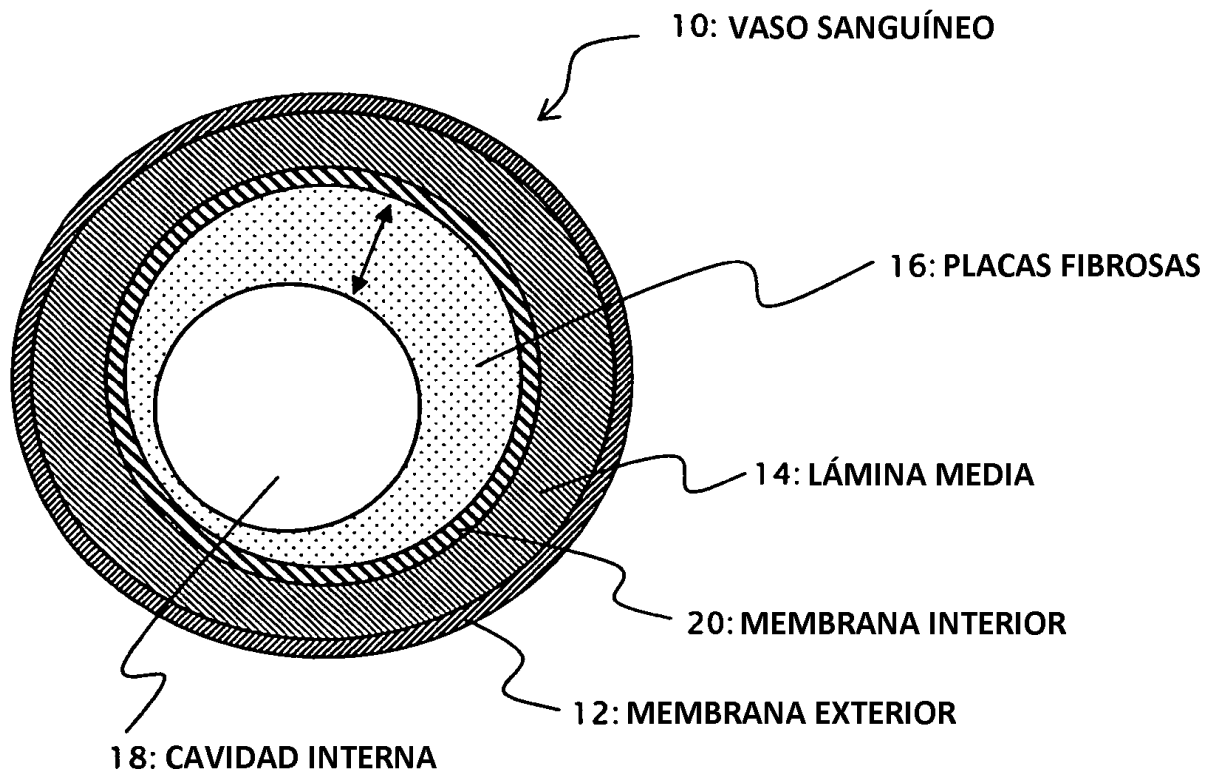


FIG. 3